

Hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni

-en teoretisk og empirisk undersøgelse af hukommelsesdeficits hos skizofrene

Kandidatafhandling i psykologi

af Lone Ullitz Fjeldborg & Annette Søgaard Sørensen

Institut for Psykologi
Københavns Universitet
Oktober, 2006

Vejleder: Anders Gade

Specialets omfang: $323.184/2400 = 134,7$ normalsider

Tak til...

Anders Gade, Birgitte Fagerlund og Tom Teasdale.

“All roads to schizophrenia go through neurocognitive intersections”

(Green, 1998, p. 36)

Brug af forkortelser

ADL	Activities of Daily Living
CNS	CentralNerveSystemet
CPZ	Chlorpromazin
CCTC	Cortico-Cerebellar-Thalamic-Cortical
EEG	ElectroEncephaloGraphy
EPS	EkstraPyramidale Symptomer
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
MEAMS	Middlesex Elderly Assessment of Mental State
MMSE	Mini Mental State Examination
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PET	Position Emission Tomography
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
WAIS	Wechsler’s Adult Intelligence Scale
WMS	Wechsler’s Memory Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

English abstract

Schizophrenia is a heterogeneous disorder characterized by a diversity of symptom presentations and neuropsychological deficits. In recent years, research on schizophrenia has undergone several fundamental shifts in focus that include consideration of cognitive deficits not only as a core feature of the disorder but also as a potent predictor of functional outcome. Deficits in memory, attention and executive functions are among the most commonly reported findings, however, a distinct neuropsychological profile for schizophrenia has not yet been identified. Several studies have indicated that memory impairment is a relatively stable characteristic of the disease and a reliable predictor of long-term disability and treatment outcome. Such findings point to the crucial need of taking memory deficits into consideration when evaluating status, prognosis and treatment strategies of schizophrenic patients.

The current thesis examines the profile of memory impairment in schizophrenia by way of a literature review and an empirical study. The main findings are that memory deficits are severe and widespread among patients with schizophrenia and comprise most memory systems. The evidence supports a view of memory impairment as a primary consequence of organic disease processes rather than an epiphenomenon secondary to other factors; however, the findings are more equivocal concerning the memory deficits' status as specific features of the neuropsychological profile associated with schizophrenia.

A differential positive effect of newer atypical antipsychotics, compared to typical agents, on memory deficits is neither consistently supported by the findings reported in the literature nor by the current empirical analysis.

Overall, findings generally point to the relevance of implementing a neuropsychological perspective in the search for causes and treatment strategies in schizophrenia.

Indholdsfortegnelse

INDLEDNING	1
1. INDLEDNING	1
<i>1.1 Specialets baggrund og fokus</i>	2
<i>1.2 Specialets problemformulering</i>	3
<i>1.3 Specialets opbygning</i>	4
I. TEORETISK DEL	6
2. SKIZOFRENI - BAGGRUND OG GENEREL KARAKTERISTIK	6
<i>2.1 Historisk baggrund - moderne perspektiver på skizofreni</i>	6
<i>2.2 Diagnostik og syndrominddeling</i>	7
2.2.1 Diagnostik ifølge ICD-10	7
2.2.2 ICD-10 vs. DSM-IV	8
2.2.3 Kategorisering af syndromer	9
<i>2.3 Ætiologi og neuropatologi</i>	10
2.3.1 Ætiologi	11
2.3.1.1 <i>Genetiske faktorer</i>	12
2.3.1.2 <i>Nongenetiske faktorer</i>	12
2.3.2 Neuropatologi	13
2.3.2.1 <i>Strukturelle fund</i>	14
2.3.2.2 <i>Funktionelle fund</i>	14
2.3.2.3 <i>Neurokemiske ubalancer</i>	15
2.3.2.4 <i>Misconnection syndrome</i>	16
2.3.3 Skizofreni som en neurodegenerativ og/eller neuroudviklingslidelse	16
<i>2.4 Det neuropsykologiske fokus</i>	17
2.4.1 Hittidige neuropsykologiske fund	19
2.4.1.1 <i>Den frontale hypotese</i>	20
2.4.1.2 <i>Filterhypotesen</i>	20
<i>2.5 Opsummering</i>	21

3. METODOLOGISKE TEMAER	22
3.1 Diagnose	22
3.2 Patienter	23
3.3 Kontrolgruppe	23
3.4 Neuropsykologiske tests	24
3.4.1 Generelt om anvendelse af neuropsykologiske test i skizofrene populationer ..	24
3.4.2 Sammensætningen af tests	25
3.4.3 Antallet af tests	26
3.4.4 Testegenskaber	26
3.4.4.1 Validitet	26
3.4.4.2 Reliabilitet	27
3.4.5 Præmorbidt begavelsesniveau	28
3.5 Design	28
3.5.1 Randomisering	28
3.5.2 Tværsektionelle vs. longitudinelle studier	28
3.5.3 Blinding	29
3.6 Medicinering	29
3.6.1 Baseline	29
3.6.2 Dosering	30
3.6.3 Supplementær medicin	31
3.7 Klinisk symptomatologi	31
3.8 Opsummering	32
4. INDFØRING I NEUROPSYKOLOGISK BASERET HUKOMMELSESTEORI	33
4.1 De grundlæggende teoretiske principper	33
4.2 Klassifikation af hukommelse - evidens for multiple hukommelsessystemer	34
4.2.1 Korttidshukommelse/arbejdshukommelse	35
4.2.2 Langtidshukommelse	37
4.2.2.1 Deklarativ og nondeklarativ hukommelse	37
4.2.2.2 Episodisk og semantisk hukommelse	38
4.2.3 Stadier i hukommelse	39
4.2.4 Materialespecificitet og lateralisering af hukommelsesfunktioner	39
4.3 Neuropsykologisk undersøgelse af hukommelse	40
4.3.1 Undersøgelse af korttidshukommelse	41

4.3.2 Undersøgelse af langtidshukommelse	42
4.3.3 Buschkes listeindlæring med selektiv påmindelse (SRT)	42
4.4 Opsummering	43

5. HUKOMMELSESFORSTYRRELSER VED SKIZOFRENI 45

5.1 Særlige problemer forbundet med kortlægning af specifik kognitiv profil ved skizofreni	47
5.1.1 Psykometriske og statistiske problemstillinger	47
5.1.1.1 Matchning af tests for sværhedsgrad, sensitivitet og reliabilitet	47
5.1.1.2 Antallet af tests	48
5.1.1.3 Opgørelse og analyse af testresultater	49
5.1.2 Forskelle i stikprøve, design og testprocedurer	50
5.1.3 Kontrol for mulige konfunderende demografiske og kliniske faktorer	50
5.2 Hukommelsesprofiler ved skizofreni	51
5.2.1 Hyppighed, omfang og sværhedsgrad	51
5.2.2 Er hukommelsesforstyrrelser endofænotypiske for skizofreni?	52
5.2.3 Korttidshukommelse/arbejdshukommelse	53
5.2.4 Langtidshukommelse	56
5.2.4.1 Episodisk hukommelse	56
5.2.4.1.1 Genkendelse vs. genkaldelse	57
5.2.4.1.2 Hukommelse for rækkefølge	59
5.2.4.2 Semantisk hukommelse	59
5.2.4.3 Nondeklarativ hukommelse	60
5.2.5 Hukommelsesstadier	61
5.2.6 Verbal og nonverbal hukommelse	63
5.2.7 Evidens for progression eller stabilitet?	64
5.2.8 Opsummering: Det overordnede mønster af hukommelsesdeficits ved skizofreni	65
5.2.8.1 Hukommelsesprofilens neurale substrater	66
5.3 Forskelle og ligheder i forhold til andre organiske hukommelsesforstyrrelser ...	67
5.3.1 Skizofrene hukommelsesforstyrrelser og amnestisk syndrom	67
5.3.2 Skizofrene hukommelsesforstyrrelser og demenssygdomme	68
5.3.2.1 Alzheimers sygdom	69
5.3.2.2 Subkortikale demenssygdomme	69
5.3.3 Opsummering	70
5.4 Spørgsmålet om hukommelsesforstyrrelsernes status og specificitet	71
5.4.1 Er hukommelsesforstyrrelserne primære og uafhængige af andre faktorer?	71
5.4.1.1 Hukommelse og kliniske symptomer	72
5.4.1.2 Hukommelse og effekt af medicin	73
5.4.2 Er hukommelsesdeficits ved skizofreni specifikke?	74
5.4.2.1 Hukommelse og opmærksomhed	75
5.4.2.2 Hukommelse og eksekutivfunktioner	75
5.4.2.3 Hukommelse og generel intellektuel funktion	76
5.4.3 Opsummering: Hukommelsesforstyrrelsernes status og specificitet	78
5.5 Evidens for en specifik amnestisk subtype?	79

5.6 Opsummering	80
6. FARMAKOLOGISK BEHANDLING AF KOGNITIVE SYMPTOMER VED SKIZOFRENI?	82
6.1 Afgrænsning af fokusområde	82
6.1.1 Fokus på farmakologisk behandling	82
6.1.2 Fokus på kognitive symptomer	83
6.2 Historisk rids - udviklingen af psykofarmaka	84
6.3 Grundprincipperne for medikamentel antipsykotisk behandling	86
6.3.1 Antipsykotiske virkningsmekanismer	86
6.3.1.1 Dopaminhypotesen	87
6.3.1.2 Filterhypotesen	88
6.3.2 Bivirkninger ved antipsykotisk medicin	89
6.3.2.1 Motoriske bivirkninger	90
6.3.2.2 Psykiske bivirkninger	90
6.3.2.3 Autonome bivirkninger	91
6.3.2.4 Kognitive bivirkninger	91
6.3.3 De typiske/konventionelle antipsykotika	92
6.3.4 De atypiske/nyere antipsykotika	92
6.4 Effekt af behandling med nyere antipsykotika på kognitive funktioner?	93
6.4.1 Årsager til skepsis	94
6.4.2 Årsager til optimisme	95
6.4.3 Effekt af nyere antipsykotika på hukommelse?	96
6.5 Opsummering	98
7. OPSUMMERING AF TEORETISK DEL SAMT OPSTILLING AF	
EMPIRISKE UNDERSØGELSESHYPOTESER	100
7.1 Opsummering af den teoretiske dels væsentligste konklusioner	100
7.2 De 6 undersøgelsehypoteser	102
II. EMPIRISK DEL	104
8. EMPIRISK UNDERSØGELSE AF HUKOMMELSESFORSTYRRELSER VED SKIZOFRENI	104
104	
8.1 Baggrund	104
8.2 Formål	104
8.3 Metode	105
8.4 Resultater	105
8.4.1 Socioøkonomisk status	105
8.4.2 Psykopatologi	105
8.4.3 Test af undersøgelsehypoteserne	105
8.4.3.1 Generel kognitiv funktion ved baseline (hypotese 1)	105
8.4.3.2 Profilen af korttids- og langtidshukommelse blandt skizofrene (hypotese 2)	106
8.4.3.3 Hukommelse og kliniske symptomer (hypotese 3)	106

8.4.3.4 Hukommelse og antikolinerg bivirkningsmedicin (hypotese 4)	107
8.4.3.5 Effekt af antipsykotika på hukommelse (hypotese 5)	108
8.4.3.6 Hukommelsesforstyrrelsernes specificitet (hypotese 6)	108
8.5 Diskussion	109
8.6 Undersøgelsens styrker og begrænsninger	112
9. GENEREL DISKUSSION OG PERSPEKTIVERING 114	
9.1 <i>Specialets teoretiske og praktiske relevans</i>	114
9.2 <i>Specialets begrænsninger</i>	115
9.3 <i>Neuropsykologiens fremtidige rolle inden for psykiatrisk forskning og praksis?</i>	116
10. KONKLUSION 120	

LITTERATURLISTE

BILAG

1. Indledning

Skizofreni regnes generelt for at være en af de sværeste og mest invaliderende sindslidelser. Årligt rammes ca. 500 individer i Danmark, og i alt ca. 16-20.000 mennesker herhjemme lever med diagnosen skizofreni. Heraf er ca. 12.000 i behandling i det psykiatriske behandlingssystem og 3-4.000 er i behandling hos praktiserende læger eller har ubehandlet skizofreni. Livstidsrisikoen for at blive syg er ca. 1% og er den samme for begge køn, om end mænd debuterer tidligere end kvinder og har en generelt ringere prognose¹. Risikoen synes desuden at være relativt uafhængig af kulturelle og socioøkonomiske forhold, selvom sidstnævnte dog i høj grad påvirkes af sygdommen (Frith, 1992).

Skizofreni omfatter fundamentale forstyrrelser i perceptuelle, kognitive og emotionelle processer og er karakteriseret ved stor heterogenitet i såvel symptomatologisk udtryk som klinisk prognose. Således ses det blandt behandlede patienter, at 20% remitterer, mens 60% har et episodisk forløb, og 20% forbliver kronisk psykotiske. Desuden anslås det, at 20% aldrig kommer i kontakt med behandlingssystemet. På grund af sit fundamentale islæt og generelt dårlige prognose er skizofreni forbundet med høje menneskelige og samfundsmæssige omkostninger. Sygdommens ofre er såvel den ramte patient som de pårørende, der oftest står uforstående over for, hvad der har ført til den psykotiske debut, samt hvad der gør, at patienten ikke længere kan magte selv de mest trivielle af dagligdagens rutiner og krav. I samfundsøkonomiske statusrapporter har man regnet sig frem til, at de samlede udgifter til skizofrenibehandling, revalidering, førtidspensioner, samt tabt arbejdsfortjeneste overstiger de tilsvarende udgifter ved kardiovaskulære lidelser² (Hemmingsen et al., 2002).

Som ovenstående antyder, er der således fra flere hold en stor interesse i, at man ved hjælp af forskning kommer nærmere en afklaring af sygdommens årsager, mekanismer og forløb med henblik på udvikling af mere hensigtsmæssige forebyggelses- og behandlingsstrategier. Skizofreniforskningen har i høj grad været præget af, hvilke teoretiske paradigmer, der har været dominerende i forståelsen af sygdommens ætiologi, diagnose og behandling. Først for relativt nyligt har man for alvor anerkendt, at kognitive deficits sandsynligvis udgør primære og vedvarende karakteristika ved sygdommen, og at en neuropsykologisk tilgang derfor er et hensigtsmæssigt perspektiv at tilføje, såvel

¹ De angivne statistikker er hentet fra Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

² I en amerikansk oversigtsartikel har Harvey et al. (2004) fremhævet, at skizofreni hører til blandt de vigtigste 5 årsager til invaliditet blandt unge mennesker i den industrialiserede del af verden. Således vurderer forfatterne, at kun 10% af patienter med diagnosen skizofreni er i stand til at fastholde et fuldtidsarbejde på normale markedsvilkår, og færre end 20% bor under selvstændige forhold.

forskningsmæssigt som i den kliniske udredning og behandling (Green & Braff, 2001; Peuskens et al., 2005). Denne erkendelse er hjulpet på vej af studier, som har vist, at kognitive symptomer optræder hos langt størstedelen af skizofrene patienter (omkring 80%) og er til stede gennem hele forløbet af sygdommen, inklusive præmorbid stadier, samt imellem psykotiske episoder hos de patienter, som har et periodisk forløb (Gold & Harvey, 1993). Sværhedsgraden af de kognitive symptomer har været antydnet i adskillige neuropsykologiske undersøgelser, og et hyppigt fund er, at skizofrene patienter som gruppe ligger gennemsnitligt 1-2 SD under præstationsniveauet for raske kontrolpersoner på mål for generel kognitiv funktion.

Anerkendelsen af, at kognitive deficits ikke blot udgør sekundære fænomener ved skizofreni er suppleret af en voksende evidens for, at kognitive symptomer har større prædiktiv værdi for patientens langsigtede prognose end de, der traditionelt har været betragtet som lidelsens kardinalsymptomer (i.e. hallucinationer og vrangforestillinger). Dette forhold kan anses som et incitament for, at en tidlig kortlægning af neuropsykologiske styrker og svagheder bør finde sted, med henblik på tilrettelæggelse af en målrettet rehabilitering, tilpasset den enkelte skizofrene patient og dennes profil og niveau af kognitiv funktion (Hoff et al., 2005).

Adskillige studier har i de senere år antydnet, at hukommelse er karakteristisk svækket hos skizofrene patienter. Nogle forfattere har endog præsenteret evidens for, at dette deficit kan optræde som et relativt isoleret fænomen og være af så markant en sværhedsgrad, at man måske ligefrem kan tale om en skizofren amnesi (fx McKenna et al., 1990). En afklaring af hukommelsesforstyrrelsernes status og mulige specificitet i den kognitive profil hos skizofrene er væsentlig, eftersom en sådan potentielt kan give en indikation af, hvilke patologiske mekanismer der er centrale for lidelsen. Desuden er en sådan afklaring vigtig i klinisk henseende for at kunne stille en relevant prognose samt iværksætte realistiske rehabiliteringsstrategier. Såfremt evidensen støtter en anskuelse af hukommelsesdeficits som specifikke³ for den neuropsykologiske profil ved skizofreni foreligger der endvidere måske et potentiale for at kunne anvende denne viden i diagnostisk henseende.

1.1 *Specialets baggrund og fokus*

³ Vi vil i kapitel 2 introducere begrebet *endofænotyper*, som har indtaget en central plads i diskussionen vedrørende hukommelsesforstyrrelsernes mulige specificitet i den kognitive profil ved skizofreni. Set i lyset af den begrænsede genetiske viden, sættes stor lid til, at identifikationen af sådanne endofænotyper måske kan sige noget om sygdommens neurobiologiske grundlag.

Vi har i dette speciale valgt at undersøge profilen af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni. Baggrunden for dette er først og fremmest en faglig interesse for neuropsykologiske aspekter ved psykiatrisk sygdom. Især har vi været optaget af, hvorledes anvendelse af neuropsykologiens teorier og principper kan berige såvel forskningen som den kliniske praksis inden for skizofrenifeltet.

Baggrunden for, at vi i dette speciale har valgt at fokusere netop på *skizofreni*, er, at incitamentet for at forske i denne sygdomskategori, som nævnt ovenfor, er meget stort. Desuden har vi begge gjort os personlige erfaringer inden for det kliniske arbejde med skizofrene og har derfor fra første hånd kunnet observere de mange neuropsykologiske symptomer blandt disse patienter, som sjældent er tilstrækkeligt kortlagt. Konkret kan dette forhold i mange situationer skabe konflikt ved, at personalet på afdelingen ikke har adækvat forståelse for og indsigt i de basale kognitive vanskeligheder, der kompromitterer disse patienters daglige funktion.

Vi har i specialet valgt at koncentrere os om en belysning af *hukommelsesforstyrrelser* ved skizofreni. Dette fokus er valgt af såvel afgrænsnings- og interesse-mæssige som af praktiske hensyn. For det første ville det række langt ud over specialets formelle rammer at undersøge samtlige neuropsykologiske aspekter ved denne lidelse, og en prioritering har derfor været nødvendig; for det andet har især 2 omstændigheder næret vores interesse for hukommelsesdomænet specifikt: 1) Den neuropsykologiske viden, vi i dag har om hukommelsessystemerne er langt mere detaljeret sammenlignet med tidligere, og det er derfor muligt, at vi ved at belyse deficits inden for netop dette domæne kan få sikrere fingerpeg om, hvilke neurale mekanismer er særligt involverede i skizofreniens ætiologi og patofysiologi. 2) Visse studier har antydnet, at særligt hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni udgør en potent prædiktiv faktor for, hvorledes skizofrene patienter klarer sig på sigt (Green, 1996). Dette understreger vigtigheden af, at vi forsøger at opnå så megen viden som muligt om dette kognitive domæne, såvel i forskningen som i det kliniske behandlingsregi. For det tredje opstod den praktiske mulighed for, at vi kunne arbejde med et empirisk datasæt, da vi fik stillet en serie upublicerede hukommelsesdata til rådighed af cand. psyk., ph.d Birgitte Fagerlund (se kapitel 8).

1.2 Specialets problemformulering

Med udgangspunkt i den foreliggende teori og empiri vil vi undersøge hukommelsens status blandt skizofrene patienter. Er hukommelsesdeficits ved skizofreni primære faktorer ved sygdommen eller må de snarere betragtes som sekundære effekter af psykopatologiske

fænomener og/eller medikamentel behandling? Er hukommelsesforstyrrelserne specifikke for den kognitive profil ved skizofreni eller udgør de blot en del af et generaliseret kognitivt svækkelsesmønster? Hvad er de mulige kliniske implikationer af de givne fund? Desuden vil vi i specialet evaluere evidensen for, hvorvidt der kan ses en differentiel effekt af nyere antipsykotisk medicin på kognitive symptomer generelt og på hukommelsesdeficits specifikt⁴.

1.3 Specialets opbygning

Overordnet er specialet inddelt i 2 sektioner, en teoretisk del (kapitel 2-7) og en empirisk del (kapitel 8). I kapitel 2 opridses den generelle baggrund for et fokus på skizofreniens neuropsykologiske aspekter. Argumenter for anlæggelsen af dette perspektiv tager udgangspunkt i sygdommens kliniske heterogenitet, som har besværliggjort en klassifikation af skizofreni ud fra patienters givne psykopatologiske tilstand. Et fokus på sygdommens kognitive symptomer udgør potentielt et mere hensigtsmæssigt analyseniveau, eftersom disse deficits er af mere grundlæggende og stabil natur og ses hos næsten alle skizofrene patienter, uanset klinisk og medicinsk status. I kapitel 3 gennemgås en række vigtige metodologiske problemer, som har besværliggjort tolkningen af fund inden for den neuropsykologiske del af skizofreniforskningen. Det er med udgangspunkt i dette kapitels metodediskussion, at specialets analyse af litteraturens rapporterede undersøgelsesresultater generelt evalueres. I kapitel 4 gives en basal indføring i neuropsykologisk hukommelsesteori, som danner den teoretiske og strukturelle baggrund for det følgende kapitels gennemgang og evaluering af litteraturens fund vedrørende hukommelsessvækkelse blandt skizofrene. I kapitel 5 opstilles således en tentativ profil af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni og det undersøges, i hvilket omfang evidensen understøtter en anskuelse af hukommelsesdeficits som primære og specifikke kognitive symptomer ved lidelsen. Kapitel 6 omhandler aspekter ved den farmakologiske behandling af skizofreni, blandt andet hvorvidt der kan ses en bedre effekt af de nyere atypiske antipsykotika end de ældre typiske præparater på kognitive symptomer, herunder hukommelsesdeficits. I kapitel 7 gives en generel opsummering af den teoretiske dels væsentligste konklusioner, og der opstilles på baggrund heraf 6 undersøgelseshypoteser,

⁴ Set fra et psykologisk synspunkt kan det virke påfaldende, at vi i dette speciale har valgt at beskæftige os med den farmakologiske del af skizofrenibehandlingen. Det er der imidlertid adskillige vigtige årsager til. For det første er det for neuropsykologen, der er ansat på den psykiatriske afdeling, vigtigt at forstå, hvorledes (og hvorfor) patientens kognitive præstation ved den neuropsykologiske udredning kan være påvirket af såvel primær- som sekundær medicin. For det andet er det en hyppig bekymring blandt patienter og pårørende, hvor stabile de kognitive forstyrrelser er og om medicinen kan forventes at have en effekt i forhold til disse. Det er vigtigt, at neuropsykologen besidder en adækvat viden inden for dette område og således kan bistå med kvalificeret rådgivning. For det tredje er det i det tværfaglige samarbejde på den psykiatriske afdeling essentielt, at vi som psykologer har en tilstrækkelig viden inden for dette felt, således at vi kan bidrage med så oplyste perspektiver som muligt.

som danner udgangspunkt for den empiriske dels dataanalyse. Således omfatter kapitel 8 en empirisk undersøgelse af profilen af hukommelsesforstyrrelser hos en gruppe debuterende, drug-naïve voksne skizofrene patienter (N=25) og en bestemmelse af, hvorvidt disse deficits udgør primære og specifikke aspekter i den kognitive profil associeret med skizofreni. Desuden omfatter analysen en bestemmelse af, hvorvidt der kan ses en differentiell effekt af hhv. typiske og atypiske antipsykotika på hukommelsesdeficits.

I kapitel 9 og 10 afrundes specialet med en generel diskussion og perspektivering samt en kort konklusion.

2. Skizofreni – baggrund og generel karakteristik

Skizofreni er et syndrom præget af stor symptomatologisk heterogenitet, hvilket i høj grad vil være afspejlet i dette kapitels gennemgang af historiske forståelsesrammer, aktuelle diagnosekriterier og ætiologiske hypoteser. Vi vil i det følgende skitsere den nødvendige baggrund for specialet. Dels vil vi lægge vægt på, hvorledes det moderne perspektiv har ledt os mod mere biologisk baserede hypoteser om sygdommens ætiologi og patofysiologi; dels vil vi argumentere for det hensigtsmæssige i at tilføje et neuropsykologisk analyseniveau i forståelsen af sygdommens kerneaspekter.

2.1 Historisk baggrund - moderne perspektiver på skizofreni

Til trods for, at beskrivelser af sindssygdomme kan dateres tilbage til antikken, har en egentlig klassifikation af psykiatriske syndromer ikke fundet sted før mod slutningen af det nittende århundrede. Gennem sin minutiøse indsamling og organisering af omfattende patientdata var den tyske psykiater Emil Kraepelin (1886-1926) blandt de første til at foretage en omfattende inddeling af karakteristiske symptomer i psykiatriske syndromer. Kraepelins nosologiske struktur af dementielle, skizofrene og manisk-depressive lidelser er stadig klinisk meningsfuld i dag, om end hans beskrivelser vedrørende skizofreni siden hen har undergået visse revisioner (Andreasen, 2001). Skizofreni blev af Kraepelin betragtet som en form for demens, der havde sin begyndelse allerede i pubertetsårene og var kendetegnet ved en fundamental forstyrrelse af perceptuelle, emotionelle og kognitive processer (Seligman et al., 2001). Oprindeligt valgte Kraepelin termen “dementia praecox” til at betegne denne tilstand. Hensigten var dels at fremhæve sygdommens generelt progressive forløb, dels at holde den adskilt fra andre dementielle tilstande, som for eksempel Alzheimers sygdom.

Den schweiziske psykiater Eugen Bleuler (1887-1939) byggede videre på Kraepelins iagttagelser ved som sin forgænger at anse sygdommen som en multifacetteret lidelse, der påvirkede samtlige psykologiske aktiviteter hos patienten. Imidlertid omdøbte Bleuler Kraepelins “dementia praecox” *skizofreni* for at fremhæve lidelsens fragmentering af normale psykologiske processer (*schizo* = delt, opsplittet; *phrene* = psykiske funktioner)⁵. Endvidere ønskede han at tage afstand til Kraepelins opfattelse af sygdommen som en utvetydigt degenerativ lidelse, idet han mente bedring var mulig (Seligman et al., 2001). Skizofreniens symptomer inddelte han i kerne- og ledsagesymptomer. Førstnævnte omfatter ambivalens, affektive forstyrrelser og forandringer i associative processer, mens sidstnævnte vedrører hal-

⁵ En gængs misforståelse beror i denne forbindelse på en opfattelse af skizofreni som en dissociation/“spaltning” af identitet eller personlighed. Bleulers oprindelige term var imidlertid valgt med henblik på at fremhæve de fragmenterede *kognitive og emotionelle processer* hos disse patienter (Lambert & Kinsley, 2005).

lucinationer, vrangforestillinger samt tale- og adfærdsmæssige abnormiteter. Det er påfaldende, at selvom Bleuler opfattede ledsagesymptomerne som et produkt af kernesymptomerne, er det førstnævnte, der har været det kliniske fokus for beskrivelse og behandling af sygdommen i det meste af det tyvende århundrede (Lambert & Kinsley, 2005).

Forskellige teoretiske discipliner har gennem tiden været toneangivende for, hvilken forståelsesramme der anlagdes i forhold til skizofreniens ætiologi, diagnose og behandling. Som det fremgår af ovenstående var den tidlige moderne skizofreniforskning domineret af psykologisk baserede beskrivelser af sygdommen. Disse anså skizofrenien som resultatet af et sammenbrud af normale psykologiske funktioner som perception, tænkning og emotionel forarbejdningsevne. Fra midten af forrige århundrede placerede psykodynamiske forklaringsmodeller stor ætiologisk vægt på interpersonelle forhold, hvor familiedynamiske aspekter blev betragtet som afgørende for sygdommens årsag og forløb (Green, 2001). Siden 80'erne har man flyttet fokus tilbage mod nogle af de kognitive processer, som Kraepelin og Bleuler oprindeligt beskrev. Dette paradigmeskift skyldes ikke mindst, at videnskabelige gennembrud inden for molekylærgenetik og billeddannelsesteknologi har banet vejen for en øget indsigt i psykiatriske lidelsers cerebrale grundlag (Andreasen, 1984; 2001). Man har ved hjælp af disse forbedrede teknikker kunnet påvise empirisk, at skizofreni omfatter abnormiteter i hjernens struktur, funktion og kemi. Siden denne erkendelsesmæssige revolution er udforskningen af skizofreniens fænomenologi blevet et multidisciplinært anliggende (Goldstein, 1996). Således peger evidens fra neuropsykologisk, neuropatologisk og billeddannelsesforskning samstemmende på, at skizofreni bedst kan forstås som en neuropsykiatriske lidelse med en formodentlig identificerbar neuropatofysiologi (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Den neuropsykologiske tilgang har i denne forbindelse vist sig at udgøre et hensigtsmæssigt beskrivelsesniveau, som på afgørende vis kan forbinde neurobiologiske fund med de kognitive symptomer, som optræder hos langt størstedelen (i.e. omkring 80%) af skizofrene patienter, uanset klinisk symptomstatus (ibid.; Saykin et al., 1991).

2.2 Diagnostik og syndrominddeling

2.2.1 Diagnostik ifølge ICD-10⁶

I Danmark stilles diagnosen skizofreni på baggrund af kriterier specificeret i WHO's diagnosesystem, som nu findes i sin tiende udgave. Den diagnostiske udredning sker med udgangs-

⁶*International Classification of Diseases* – Verdenssundhedsorganisationen WHO's internationale fortegnelse over sygdomme.

punkt i en bedømmelse af psykopatologien samt udelukkelse af anden organisk ætiologi⁷. Desuden afholder man sig fra at stille diagnosen, såfremt symptomerne kan forklares ved tilstande af intoksikation eller abstinens betinget af psykoaktive stoffer. Skizofrenidiagnosen stilles udelukkende på et klinisk grundlag, eftersom specifikke patofysiologiske markører ikke har været sikkert påvist og således ikke uafhængigt kan determinere diagnosen.

I bedømmelsen af de psykotiske episoders indhold lægger ICD-10 vægt på Schneiders første rangs symptomer (se bilag 1). Forekomsten af blot ét af disse psykopatologiske fænomener er tilstrækkelig for en diagnose. Vedvarende bizarre vrangforestillinger (hvor "bizar" skal forstås som fuldstændig umuligt og kulturelt uacceptabelt) er et andet kriterium, ud fra hvilket diagnosen kan stilles. Endelig udløser forekomsten af minimum to af følgende kriterier diagnosen skizofreni: vedvarende hallucinationer, sproglige tankeforstyrrelser, kataton adfærd og negative (se 2.2.3) symptomer. Symptomerne skal have persisteret i mindst én måned.

Patienter, der ud fra ICD-10 får stillet diagnosen skizofreni, har altså det tilfælles, at de præsenterer psykotiske symptomer, som har haft en varighed af minimum én måned. Herud over ses der imidlertid stor variation i antallet og sværhedsgraden af symptomer fra patient til patient, hvilket, sammen med de store forskelle i de psykotiske episoders indhold, giver syndromet sit meget heterogene udtryk. Inden for dette bredspektrede sygdomsbillede har visse symptomer dog i klinikken vist sig at optræde hyppigere sammen med nogle end andre symptomer, om end store overlapninger eksisterer. Det er indholdet af vrangforestillingerne og hallucinationerne, som afgør den yderligere specificering af diagnosen i subtyper: paranoid, hebefren, udifferentieret, etc. (se bilag 2).

2.2.2 ICD-10 vs. DSM-IV⁸

Hvor ICD-klassifikationssystemet hovedsageligt anvendes i de europæiske lande, benyttes DSM i USA og af en del af forskningsverdenen som et fælles referencesystem. Begge diagnosesystemer anlægger et deskriptivt perspektiv på klassifikationen af psykiatriske syndromer ved at definere patologien ud fra kliniske tegn og symptomer og formulere disse i form af operationelle diagnostiske kriterier. Denne rent deskriptive tilgang afspejler den

⁷ Flere forfattere (fx Bradshaw & Mattingley, 1995) har påpeget det umiddelbart paradoksale i udelukkelseskriteriet vedrørende organisk ætiologi, eftersom det i dag ligger implicit i forståelsen af skizofreni, at organiske faktorer spiller en vigtig rolle for sygdommens ætiologi.

⁸ *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – det amerikanske psykiatriske selskabs klassifikation. Dette diagnosesystem findes nu i sin fjerde udgave, som udkom i 1994.

fortsat utilstrækkelige viden om de underliggende sygdomsspecifikke mekanismer, der producerer syndromet skizofreni (Üstün et al., 2002)⁹.

Selv om de to systemers diagnostiske kriterier i høj grad er overlappende, eksisterer der nogle få, men vigtige, forskelle, som kan have metodologiske konsekvenser i studier, der sammenligner fund på tværs af undersøgelser, hvor forskellige diagnosesystemer anvendes (se kapitel 3). Dette gælder især det temporale kriterium, hvor ICD kræver kortere varighed af de psykotiske symptomer end DSM (én versus seks måneder). Sidstnævnte forsøger hermed i højere grad end førstnævnte at afgrænse skizofreni som en gruppe af psykoser med dårligere prognose, ved mere konservativt at fastholde en højere tærskel for, hvornår diagnosen skizofreni stilles (Green, 2001). Endvidere lægger DSM større vægt på, at symptomerne skal have haft mærkbar negativ indflydelse på patientens sociale eller erhvervsmæssige funktionsevne, end det er tilfældet ved ICD. Igen kan dette være udtryk for, at der kræves "lidt mere", førend der ifølge DSM er tilstrækkeligt grundlag for at stille en skizofrenidiagnose.

Fælles for begge diagnosesystemer er den relativt større vægtning af positive i forhold til negative symptomer samt det faktum, at kognitive deficits ikke specifikt indgår som selvstændigt symptomdomæne, trods forskningens påvisning af disse som kernefænomener ved sygdommen (ibid.).

2.2.3 Kategorisering af syndromer

Der har været gjort mange forsøg på en hensigtsmæssig inddeling i symptomgrupper. Bleuler var således den første til at beskrive de observerede skizofrene symptomer som enten "positive" eller "negative". Faktoranalytiske procedurer har fundet støtte for eksistensen af disse to kategorier i tillæg til en tredje, disorganisationssymptomer (Liddle, 1987).

Positive symptomer omfatter *tilkomsten* af karakteristika, som tydeligt afviger fra normal adfærd, tænkning, perception, emotion og kognition, fx hallucinationer og vrangforestillinger. Negative symptomer vedrører snarere *fraværet* af karakteristika, som er kendetegnende for den normale funktion, fx afladiget affekt samt manglende glæde og initiativ. Disorganisationssymptomer omfatter de af Bleuler beskrevne "forandringer i associative processer", som han anså som kerneaspekter ved lidelsen. Eksempler på denne sidstnævnte gruppe af symptomer omfatter formelle tankeforstyrrelser, bizar adfærd og inadækvat affekt (Lambert & Kinsley, 2005). Til trods for, at denne kategorisering i positive,

⁹ Ifølge Maj et al. (2002) kan man dog forvente, at biologiske modeller i stigende grad vil blive anvendt i udviklingen af fremtidige psykiatriske klassifikationssystemer.

negative og disorganisationssymptomer synes umiddelbart klinisk meningsfuld, kan den være problematisk i forhold til, at patienter ofte har overlappende symptomer fra de forskellige kategorier (Seligman et al, 2001). Positive og negative symptomer kan således ofte ses på samme tid og i det samme individ. Dog peger evidensen mod, at symptomernes underliggende psykopatologiske processer ofte har forskellige tidsmæssige forløb, hvor negative symptomer hyppigst ses førend de positive og er af mere irreversibel og behandlingsresistent karakter (Heaton et al., 2001). Mens positive symptomer ofte markant reduceres ved behandling med antipsykotisk medicin, har negative symptomer været associeret med strukturelle anatomiske forandringer i hjernen, mindre konsistent effekt af antipsykotika og forekomsten af persisterende neuropsykologiske deficits (Goldman et al., 1996). Negative (og kognitive) symptomer beskrives ofte i denne sammenhæng som overvejende trækrelaterede, hvorimod de positive karakteriseres som mere tilstandsafhængige (fx Whyte et al., 2006)¹⁰.

Den terminologiske inddeling i positive og negative symptomer forbliver et nyttigt og hyppigt anvendt klinisk redskab til at studere adfærdsmæssige og patofysiologiske aspekter ved skizofreni. Særligt i forbindelse med kliniske evalueringer af antipsykotikas effekt på forskellige symptomdimensioner ved sygdommen virker denne inddeling legitim. Imidlertid kan en for grov opdeling i syndromer måske medføre, at specifikke sammenhænge mellem kliniske symptomer og neuropsykologiske forstyrrelser kan komme til at fremstå mindre tydeligt (Frith, 1992).

I forsøget på at afgrænse karakteristiske delkomponenter ved sygdommen har forskningen de senere år interesseret sig for identifikationen af kognitive *endofænotyper* ved skizofreni (Bratti & Bilder, 2006). En endofænotype kan defineres som en karakteristisk komponent ved en given sygdom, som kan identificeres og måles og som har et simplere arvemønster end sygdommens fulde fænotype (ibid., p. 101). Som nævnt i indledningen skal nærværende speciale i denne henseende blandt andet ses som et forsøg på en afklaring af, hvorvidt hukommelsesforstyrrelser kan ses som endofænotypiske for skizofreni. En yderligere begrebsafklaring vil derfor finde sted i den relevante sammenhæng (kapitel 5).

2.3 Ætiologi og neuropatologi

¹⁰ Det ses indimellem, at negative og kognitive symptomer anvendes synonymt med hinanden eller at kognitive symptomer indgår som en underkategori i forhold til de negative (fx Hawkins, 2000). Med udgangspunkt i korrelationsstudier vil vi imidlertid fastholde, at kognitive aspekter skal opfattes som en selvstændig symptomgruppe, der kun er delvist overlappende med de negative (Bell & Mishara, 2006).

Forskellige teoretiske tilgange har på skift præget de ætiologiske forståelsesrammer for skizofreni. Som tidligere nævnt er interessen for psykiatriske syndromers cerebrale basis relativt nyligt opstået. Videnskabelige og metodologiske landvindinger inden for molekylærgenetik, neurobiologi og billeddannelsesteknologi har fra slutningen af det forrige århundrede bidraget til en øget erkendelse af, at psykiatriske lidelser er relaterede til forstyrrelser i hjernens struktur og funktion (Andreasen, 2001). Selvom forskningsresultater inden for disse discipliner har styrket evidensen for skizofreniens biologiske basis, forbliver mange aspekter vedrørende lidelsens ætiologiske baggrund og patofysiologiske mekanismer imidlertid relativt uafklarede (Hemmingsen et al., 2002)¹¹.

De fleste hypoteser vedrørende skizofreniens årsager og udvikling er i dag organiseret inden for en forståelsesramme, der tager udgangspunkt i en såkaldt diatese-stress-model (Seligman et al., 2001). Denne involverer antagelser om, at multiple genetiske og nongenetiske faktorer på forskellig vis forstyrrer den tidlige ontogenese af CNS, hvilket forårsager en øget sårbarhed over for skadelige miljømæssige stressfaktorer (Hemmingsen et al., 2002). Modellens indbyggede multidimensionalitet af prædisponerende og udløsende faktorer, der interagerer i et specifikt individ i et specifikt miljø, er i overensstemmelse med lidelsens heterogene symptombillede¹². At sygdommen ikke manifesterer sig ens i alle individer med en given "skizofrenogen" (jf. Andreasen, 1999) disposition er endvidere afspejlet i spektrum-tanken, hvor lidelsen allerede på Bleulers tid blev omtalt i pluralis som "the schizophrenias" (Pantelis et al., 1996). Skizofreni skal altså i denne forstand tilsyneladende ses som en (gruppe af) lidelse(r) med multiple årsager og multiple fænotypiske udtryksformer.

2.3.1 Ætiologi

Studier, som er designede med særligt henblik på adskillelse af genetiske og nongenetiske ætiologiske faktorer, har peget på, at genetisk prædisposition formentlig er en nødvendig (men *ikke* tilstrækkelig) betingelse for sygdomsudviklingen (Hemmingsen et al., 2002). Således menes også forskellige nongenetiske forhold at spille en vigtig rolle for udfoldelsen af de patologiske processer, der danner baggrund for udviklingen af syndromet. Genetiske og

¹¹ I denne forbindelse har Glenthøj & Hemmingsen (1997) bemærket, at selvom der foreligger dokumentation for adskillige neuropatologiske abnormiteter ved undersøgelser af skizofrene patienters hjerner, er det imidlertid endnu uklart, hvilke forandringer, der er kausative og hvilke, der reflekterer maladaptive reaktioner på lidelsens aspekter.

¹² Alt imens nærværende speciale bekender sig til en sådan multifaktoriel forståelsesramme, vil vi imidlertid særligt betone de niveauer af dysfunktion, som er relevante i forhold til belysningen af neuropsykologiske forstyrrelser ved skizofreni. Dette skal ses i relation til specialets argumentation for neuropsykologiske deficits som primære konsekvenser af neurobiologiske aspekter associeret med skizofreni.

nongenetiske faktorer, som kan være af særlig ætiologisk relevans, vil derfor blive omtalt i det følgende.

2.3.1.1 Genetiske faktorer

Den genetiske indflydelse på udviklingen af skizofreni har været påvist gennem studier, der ser på relationen mellem patologi og grad af genetisk slægtskab. Familie-, tvillinge- og adoptionsundersøgelser samt prospektive langtidundersøgelser af børn af skizofrene forældre har vist, at der eksisterer en klar familiær forekomst af tilstande i det skizofrene spektrum. Risikoen for udvikling af skizofreni hos førstegradsslægtninge (som har 50% af gener til fælles) er således ca. 10-15%, mens genetisk identiske tvillinger er konkordante for skizofreni i 40-50% af tilfældene (ibid.). Dette skal sammenholdes med den tilsvarende risiko for skizofreni i almenbefolkningen på under 1%. Forskningen har således med sikkerhed kunnet påvise, at gener *er* involverede i sygdommens ætologi, men ikke specifikt *hvilke* gener, der bidrager. Evidensen peger dog klart i retning af, at multiple interagerende gener, snarere end ét enkelt specifikt sygdomsgen, er medvirkende til lidelsens udtryk (Lambert & Kinsley, 2005)¹³.

Selvom studier som ovenstående vidner om det betragtelige genetiske bidrag til udviklingen af skizofreni, gør de det også klart, at gener på ingen måde kan forklare hele variansen (hvis dette var tilfældet, ville enæggede tvillinger, som er 100% genetisk ens, være 100% konkordante for lidelsen). Ifølge diatese-stress-modellen forårsages de patologiske forandringer i den skizofrene hjerne af interagerende genetiske *og* nongenetiske ætiologiske faktorer.

2.3.1.2 Nongenetiske faktorer

Epidemiologiske undersøgelser har fundet en relation mellem præ- og perinatale komplikationer og en øget forekomst af skizofreni. Endnu vides ikke med sikkerhed, hvorvidt disse obstetriske forhold *alene* kan forårsage sårbarheden for skizofreni, eller om en genetisk prædisposition i alle tilfælde er påkrævet (Cannon et al., 2002).

Prænatal eksposition for virusinfektioner har været associeret med en forstyrrelse af neurogenese- og migrationsprocesser i fosterudviklingens andet trimester. Denne forstyrrelse af de neurale migrationsmønstre foranlediger en disorganiseret etablering af vigtige

¹³ Nyere molekylærgenetisk forskning har indikeret, at en variant af det såkaldte COMT-gen, som koder for et enzym, der hurtigere nedbryder dopamin, kan være relateret til et øget antal fejl ved udførelse af WCST hos både skizofrene og raske forsøgspersoner. Dog er det ikke vist med sikkerhed, at variationer i dette gen øger risikoen for skizofreni som sådan (Ewald, 2003).

distribuerede neurale kredsløb, hvilket kan resultere i en forringet og/eller forvrænget transmission af signaler imellem hjerneregionerne. Denne tidlige forstyrrelse af cellulære organiseringsprocesser kan spille en vigtig rolle for udvikling af skizofreniens karakteristiske symptomer, som for eksempel hallucinationer og vrangforestillinger (Andreasen, 2001).

Prænatal eksposition for høje niveauer af stresshormon har været associeret med en øget forekomst af psykiatrisk sygdom, herunder skizofreni. Et højt stressniveau hos moderen kan have negativ indflydelse på den føtale hjerneudvikling ved, at forhøjede kortisolniveauer kan øge hjernens dopaminerge aktivitet, som har vist sig at spille en vigtig rolle for sygdommens karakteristiske symptomer (Seligman et al., 2001).

Skizofrene patienter har flere og mere alvorlige fødselskomplikationer end deres ikke-skizofrene søskende og kontrolpersoner fra almenbefolkningen (Cannon et al., 2002)¹⁴. Der kan eksistere flere tolkninger af dette fund, hvor en mulig forklaring fremhæver de mere eller mindre subtile hjerneskader, der kan opstå i forbindelse med en vanskelig fødsel, hvor fostrets hjerne ikke modtager tilstrækkelige forsyninger af ilt. Følgerne af hypoxi er ofte diffust spredte cerebrale læsioner, som kan kompromittere hjernens udvikling og funktion og dermed gøre den sårbar for stresspåvirkninger. Den patogenetisk relevante forstyrrelse er i denne forklaringsmodel således af mere diffus, distribueret natur, snarere end begrænset til én velafgrænset struktur (ibid.).

Sygdommens forløb er endvidere under indflydelse af visse psykosociale faktorer, som i værste tilfælde kan være associeret med udløsning og/eller vedligeholdelse af skizofrene symptomer. Et miljø med en interpersonel kommunikationsstil karakteriseret ved høj grad af såkaldt "expressed emotion" har været beskrevet som en særlig stressfaktor for et individ, som i forvejen besidder den biologiske sårbarhed. Sådanne omgivelser er kendetegnet ved et højt niveau af kynisk og fjendtlig kritik rettet mod patienten samt massiv emotionel overinvolvering fra omsorgspersoners side (Butzlaff & Hooley, 1998). Til trods for, at den patologiske effekt af disse ugunstige psykosociale forhold kan være svære at teste empirisk, har det været teoretiseret, at en opvækst i stressfyldte omgivelser, som de ovenfor beskrevne, kan forårsage en hypersensivering af sensoriske og stress-responsive systemer. En sådan påvirkning kan bidrage til en sænket følsomhedstærskel for, at symptomerne kommer til udtryk (Lambert & Kinsley, 2005).

¹⁴ Visse studier har i denne forbindelse fundet, at der blandt individer med 3 eller flere hypoxi-relaterede obstetriske komplikationer var mere end 5 gange så stor risiko for at udvikle skizofreni end hos individer uden sådanne komplikationer (Cannon et al., 2002).

2.3.2 Neuropatologi

Robuste og konsistente empiriske fund har fastslået, at den skizofrene hjerne såvel anatomisk som funktionelt er forskellig fra en nonskizofren hjerne. Til trods for, at en række karakteristiske afvigelser er blevet dokumenteret, er der imidlertid ingen af de påviste abnormiteter, som kan siges at være patognomoniske for skizofreni (Seligman et al., 2001). Det har derfor været antaget, at den kritiske neuropatologiske faktor måske er en forstyrrelse i specifikke funktionelle kredsløb i hjernen.

Strukturelle og funktionelle afvigelser vil blive berørt i det følgende, efterfulgt af en kort beskrivelse af de vigtigste neurokemiske forhold ved skizofreni. Afsnittet afsluttes med en kort omtale af den såkaldte "misconnectivity hypothesis".

2.3.2.1 Strukturelle fund

En række anatomiske forandringer har været dokumenteret i forbindelse med undersøgelse af skizofrene hjerner. Et af de tidligste fund var påvisningen af, at der hos skizofrene ses forstørrede laterale ventrikler, hvilket har været tolket som udtryk for tab eller kompression af hjernevæv (Suddath et al., 1990). Selvom denne forskel har været tydeligt og konsistent påvist¹⁵, er det uklart, hvilke implikationer dette nonspecifikke fund kan have. Tolkningen er blandt andet kompliceret ved, at ventrikulære abnormiteter også er fundet i forbindelse med andre lidelser og endog i raske normalhjerner, uden at dette har givet sig udslag i skizofrenilignende symptomer.

Reduceret størrelse af frontallapper, temporallapper, amygdala, hippocampus og thalamus, hvilket indikerer tab af grå substans, er ligeledes karakteristiske fund (Lambert & Kinsley, 2005), om end der også i denne forbindelse er usikkerhed om de mulige implikationer. Selvom det fortsat ikke er afklaret, hvorledes langvarig behandling med psykofarmaka påvirker hjernevævet, er de ovennævnte strukturelle afvigelser imidlertid også fundet hos patienter, der ikke har været medicinerede (Seligman et al., 2002). Dette forhold indikerer, at en del af forandringerne kan tilskrives sygdomsrelaterede processer, selvom det ikke er helt klart, *hvilke* er specifikt ansvarlige.

Karakteristiske strukturelle og cytoarkitektoniske forandringer i hippocampale strukturer samt frontal cortex har været påvist i postmortem studier af skizofrene hjerner, men

¹⁵ Et af de mest reproducerede strukturelle fund siden Johnstone et al.s (1976, i Bilder & Szeszko, 1996) oprindelige studier er, at ventriklerne i skizofrene hjerner er op til 40% større sammenlignet med raske kontrolhjerner. Forstørrede laterale ventrikler har været påvist hos ca. 25% af skizofrene (Frith, 1992).

ingen afgrænsede neurologiske fund har hidtil kunnet tjene som fysiologisk markør for sygdommen (Lambert & Kinsley, 2005).

2.3.2.2 Funktionelle fund

Store metodologiske fremskridt inden for billeddannelsesteknologien betyder, at man i dag kan undersøge aktiviteten i hjernen hos den levende patient “in vivo”, mens givne stimuli bearbejdes. Teknikkerne til funktionel billeddannelse af hjernen omfatter i dag EEG, PET, fMRI og SPECT, som alle har bidraget til påvisningen af abnormiteter i skizofrene hjerners aktivitetsmønstre. Et hyppigt fund udgør i denne forbindelse nedsat blodgennemstrømning i skizofrene patienters frontale hjerneregioner under udførelse af WCST. Sidstnævnte er en test som er særligt følsom i forhold til kognitive funktioner medieret af aktiviteten i visse frontalt beliggende områder. Fundene betragtes derfor som evidens for, at der hos skizofrene forekommer nedsat aktivering i hjernens frontallapper (Kolb & Wishaw, 2003). Selvom dette er i generel overensstemmelse med den kliniske evidens for forstyrrede eksekutive funktioner¹⁶ hos skizofrene patienter, kan det dog ikke siges at udgøre en specifik patognomonisk markør for skizofreni (Lambert & Kinsley, 2005).

Det kredsløb, hvis funktionelle intakthed ifølge Andreasen (1999) er særligt kritisk for normal kognition, involverer vigtige reciproke forbindelser mellem præfrontal korteks, thalamus og cerebellum, det såkaldte CCTC-kredsløb¹⁷. Andre forskere har især fremhævet forstyrrelser i et kortiko-subkortikalt kredsløb – de såkaldte fronto-striatale sløjfer – som karakteristiske ved skizofreni (fx Frith, 1992). Ved funktionelle skanningsstudier er det fundet, at disse forbindelser udgør en vigtig del af det neurobiologiske substrat for, at sprogligt og kognitivt baserede planer og mål kan omdannes til passende handlinger. Klinisk ses disse funktioner ofte at være svækkede hos skizofrene patienter (Glenthøj & Hemmingsen, 1997).

2.3.2.3 Neurokemiske ubalancer

Dopaminhypotesen, som i over tredive år har været den mest velunderbyggede forklaring på den neurokemiske ubalance ved skizofreni, blev oprindeligt formuleret af den svenske neurofarmakolog og nobelprismodtager Arvid Carlsson i 1960'erne (Andreasen, 2001). På baggrund af empiriske undersøgelser af antipsykotikas kemiske effekter opstilledes hypotesen

¹⁶ De eksekutive funktioner defineres af Gold & Harvey (1993) som del af et neuropsykologisk domæne, der omfatter evnen til at planlægge og udføre målrettede handlinger.

¹⁷ “*The cortico-cerebellar-thalamic-cortical circuit*” (jf. Andreasen, 1999).

om, at de karakteristiske symptomer ved skizofreni skyldes hyperaktivitet i hjernens dopaminsystem. Denne teori støttes af konvergerende empiriske fund, herunder resultater fremkommet ved undersøgelser, som anvender moderne billeddannelsesteknologi (fx PET). Det er imidlertid blevet tiltagende evident, at dopaminhypotesen ikke på tilstrækkelig vis kan gøre rede for de kemiske ubalancer ved skizofreni og således heller ikke for alle sygdommens symptomer. Nyere hypoteser har således tilføjet serotonin, glutamat og acetylcholin som mulige kandidater i den neurokemiske forklaringsmodel, hvilket afspejler en erkendelse af, at skizofreni er en konsekvens af mere komplekse ubalancer i hjernens neurokemiske systemer¹⁸ (Andreasen, 2001).

Som nævnt ovenfor foreligger der nogen evidens for, at den neurokemiske balance kan forstyrres ved svære stresspåvirkninger. Et forhøjet kortisolniveau i blodet har vist sig potentielt at kunne fremprovokere symptomernes udtryk ved at øge den dopaminerge aktivitet i hjernen og dermed på indirekte vis forskubbe den kemiske balance (Lambert & Kinsley, 2005).

2.3.2.4 *Misconnection Syndrome*

Hypotesen vedrørende “misconnection” fortjener her en kort omtale. Som nævnt ovenfor synes der at være empirisk grundlag for at antage, at den patogenetisk relevante forstyrrelse i forhold til skizofreni vedrører disorganiserede neurale kredsløb, snarere end læsioner begrænset til én eller få velafgrænsede strukturer. Ifølge Andreasen (1999) udgør “the misconnection syndrome” således den grundlæggende forstyrrelse, som optræder hos *alle* skizofrene, uanset divergerende fænotypiske udtryk. Grundmekanismen består i, at neuronernes placering og indbyrdes forbindelser er disorganiserede og derfor mangler den synkroni, der kendetegner måden, hvorpå den raske hjerne arbejder. Disse abnormiteter i funktionelle kredsløb, som er opstået på baggrund af multiple kompromitterende hændelser under hjernens udvikling, har Andreasen (ibid.) benævnt “skizencefali”. Det kredsløb, hvis integritet er af særlig betydning for flydende og velkoordinerede sekvenser af tanker og handlinger, som kendetegner normal kognition, omfatter ifølge denne forfatter de ovenfor nævnte CCTC-forbindelser.

2.3.3 Skizofreni som en neurodegenerativ og/eller neuroudviklingslidelse?

¹⁸ I kapitel 6, hvor de farmakologiske behandlingsstrategier i forhold til skizofreni beskrives, vil en nærmere uddybning af de basale neurokemiske teorier finde sted.

En debat, der fortsat verserer, omhandler, hvorvidt skizofreni skal anses som en form for demens, eller som en fortrinsvis udviklings-/modningsbetinget sygdom uden progressive elementer. Historisk set var Kraepelins oprindelige opfattelse af skizofreni som en neurodegenerativ sygdom den dominerende ætiologiske forklaringsmodel for lidelsen i næsten et helt århundrede, trods Bleulers mere statisk orienterede anskuelse. Herefter blev modellen erstattet af den såkaldte "neuroudviklingshypotese", der anså psykosens udbrud som kulminationen på en afvigende udviklingsproces forårsaget af tidlige præ- og perinatale hjernelæsioner (Allin & Murray, 2002). I dag peger evidensen mod, at det snarere end "enten-eller" måske drejer sig om et forhold af "både-og", hvilket blandt andet er reflekteret i Greens (2001) karakteristik af sygdommen som "...a progressive neurodevelopmental disorder" (p. 49). Neurobiologisk og klinisk kan såvel det progressive som det udviklingsmæssige aspekt ses underbygget ved empiriske undersøgelser (Bilder et al., 1992; Kurtz, 2005)¹⁹.

Argumenter for opfattelsen af skizofreni som en demenssygdom tager udgangspunkt i strukturelle billeddannelsesstudier af skizofrene hjerner, som har vist indikationer på nogen grad af progressivt tab af grå substans samt en accelereret rate af synaptiske pruningsprocesser. Endvidere har der klinisk været påvist konsistente dyk i den intellektuelle funktion hos skizofrene patienter omkring tidspunktet for den psykotiske debut (et konsistent fund, som vi vil diskutere yderligere i kapitel 5). Endelig har visse studier fundet nogen grad af evidens for, at kognitive funktioner som reaktionstid og eksekutive funktioner måske forværres over tid (Hutton et al., 1998; Fucetola et al., 2000; Levander et al., 2001). Det er dog i sidstnævnte forbindelse uklart, hvilken rolle langvarig antipsykotisk behandling spiller.

En af antagelserne bag udviklingshypotesen er, at subtile skader, opstået i forbindelse med en vanskelig fødsel, kan forblive latente i en årrække og først komme til udtryk i den tidlige voksenalder, hvor dele af hjernen gennemgår den sidste fase af modningsprocessen (Andreasen, 2001). I præmorbid og prodromale faser kan en gradvis udvikling af sygdomskaraktéristiske symptomer således iagttages frem til udbruddet af psykose, som typisk finder sted i tyverne. Selvom der fortsat savnes afklaring af de specifikke mekanismer, der i særlig grad synes at øge CNS' sensitivitet for udviklingen af skizofreni under adolescensen, formodes såvel køns- som HPA-akse-hormonelle påvirkninger at spille en rolle (Lambert & Kinsley, 2005).

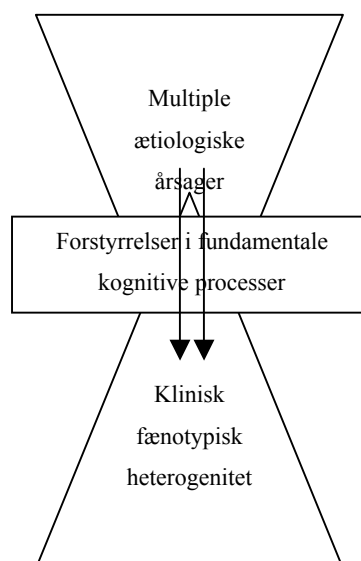
Disse komplekse forhold, hvor evidensen kan understøtte såvel den neurodegenerative som den udviklingsmæssige hypotese, er en tydelig afspejling af, hvorledes det skizofrene

¹⁹ Resultaterne fra sådanne undersøgelser har dog ikke konsistent kunnet replikeres, hvilket ofte skyldes, at tværnsnitsdesigns har været anvendt, på trods af, at kun longitudinelle undersøgelser meningsfuldt kan belyse dette spørgsmål (Purdon, 2000).

syndrom er forbundet med multiple ætiologiske faktorer samt et heterogent fænotypisk udtryksmønster. Denne umiddelbare diversitet i årsagsforklaringer og symptomatologi bidrager til diskussionen om, hvorvidt skizofrenilidelsen udgør én eller flere sygdomme. Og, for så vidt der er tale om ét syndrom, hvad er da fællesnævneren for de mange forskellige patologiske aspekter ved lidelsen? Og hvad udgør følgelig det mest hensigtsmæssige analyseniveau?

2.4 Det neuropsykologiske fokus

Andreasen (1999) har argumenteret for, at skizofreni bør opfattes som én lidelse og at den sammenbindende faktor i forhold til det tilsyneladende heterogene fænotypiske sygdomsbillede er "...a fundamental cognitive deficit that arises from abnormalities in neural circuits" (p. 781). Fundamentale abnormiteter i den kognitive funktion er ifølge denne forfatter i langt højere grad definerende for den skizofrene fænotype end de kliniske symptomer, som kan variere betragteligt fra patient til patient. Nedenfor er gengivet en simplificeret version af Andreasens model for, hvorledes en fundamental svækkelse i kognitiv funktion, som er forårsaget af anatomiske og funktionelle kredsløbsforstyrrelser, udgør den grundlæggende fællesnævner for skizofreniens multifacetterede årsager og udtryk. I kontrast til mange klinikers synspunkter illustrerer modellen, hvorledes kognitive symptomer ikke er forårsaget af de psykopatologiske symptomer, men snarere omvendt: svækkelse af højere ordens kognitive processer kan give sig udtryk i kliniske symptomer som hallucinationer, vrangforestillinger, negative symptomer samt disorganiseret tale og adfærd. Inden for denne forståelsesramme er det mest hensigtsmæssige analyseniveau således ikke primært et fokus på de kliniske symptomer, men en undersøgelse af fundamentale forstyrrelser i kognitive processer.



Adapteret fra: Andreasen (1999). *General model of the development of schizophrenia.*

Som nævnt tidligere har der været en stærk tendens til, at kliniske eksperter (og diagnosesystemerne!) har fokuseret uforholdsmæssigt på skizofreniens positive symptomer som vrangforestillinger og hallucinationer, til trods for at disse ikke er specifikke for lidelsen. Negative og kognitive symptomer er imidlertid mindst lige så fremtrædende ved lidelsen og ses endda ofte tidligere i sygdomsforløbet end de positive (Andreasen, 2000; Kasper & Resinger, 2003). Såvel moderne billeddannelsesteknikker som neuropsykologiske studier har styrket evidensen for, at kognitive deficits er en primær konsekvens af abnormiteter i den skizofrene hjernens struktur og aktivitetsmønster snarere end et epifenomen i forhold til psykopatologi, antipsykotisk behandling eller sygdomsvarighed (Goldberg et al., 1993b; Keefe et al., 2006)²⁰.

Den voksende erkendelse af, at kognitive deficits ikke blot udgør sekundære fænomener ved lidelsen er suppleret af en voksende evidens for, at kognitive (og negative) symptomer har større prædiktiv værdi for prognosen end de positive (Green, 1996)²¹. Begge disse omstændigheder peger på vigtigheden af at anvende en neuropsykologisk tilgang til belysning af disse (relativt behandlingsresistente) symptomer. Det neuropsykologiske fokus bidrager med et hensigtsmæssigt beskrivelsesniveau, der kan tjene som teoretisk og terminologisk bindeled mellem de kognitive deficits og disses neurobiologiske substrater (Frith, 1992; Gold & Harvey, 1993). Kortlægningen af neuropsykologiske forstyrrelser ved skizofreni spiller en vigtig rolle, dels for den videnskabelige udforskning af sygdommens facetter (herunder forskning med henblik på udvikling af nye psykofarmaka), dels for en målrettet behandlingsindsats tilpasset den enkelte patient og dennes profil af kognitiv funktion (Meltzer & McGurk, 1999).

2.4.1 Hidtidige neuropsykologiske fund

I kapitel 5 vil en uddybet gennemgang af hidtidige neuropsykologiske fund vedrørende hukommelse hos skizofrene finde sted. Derfor skal der i det følgende blot skitseres et par af de øvrige hidtil bedst underbyggede neuropsykologiske hypoteser. Alt imens en del af

²⁰ Understøttende evidens for de kognitive deficits' primære natur er fundet ved tvillingestudier, som har påvist en relation mellem grad af slægtskab og kognitive deficits. Goldberg et al. (1993b) sammenlignede enæggede tvillingepar, som var diskordante for skizofreni (i.e. hvor kun den ene havde sygdommen), med raske enæggede kontroltvillingepar. Disse forskere fandt, at den nonafficerede enæggede tvilling havde større kognitive vanskeligheder end det raske tvillingepar. Studier som disse understreger lidelsens genetiske indflydelse og indikerer, at kognitive deficits måske kan ses som fundamentale neuropatologiske markører (i.e. som endofænotypiske) for sygdommen. I kapitel 5 vil vi se på evidensen for hukommelsesdeficits' status ved skizofreni.

²¹ Som vi skal se er særligt verbal hukommelse en stærk prædikator for klinisk funktionsniveau ved follow-up (Green, 1996). Se imidlertid note 29, kapitel 3.

forskningen har peget på svækkelse af multiple neuropsykologiske domæner ved skizofreni²², har to hypoteser, “den frontale hypotese” og “filterhypotesen”, været særligt fremtrædende²³.

2.4.1.1 Den frontale hypotese

Inden for skizofreniforskningen er “den frontale hypotese” baseret på den iagttagelse, at en del af de kognitive forstyrrelser blandt skizofrene patienter på mange måder minder om forstyrrelser, som er karakteristiske for neurologiske patienter med læsioner i frontallapperne. Eksekutive systemer, som er forbundet med komplekse og sammensatte kognitive funktioner som planlægning, dømmekraft, initiativ, monitorering af egne tanker og handlinger, etc., antages at have deres neurobiologiske korrelat i hjernens præfrontale regioner (Kolb & Whishaw, 2003). Som hos patienter med afgrænsede læsioner i disse områder ses der hos skizofrene en svækkelse i præstationen på en række neuropsykologiske prøver, som antages at estimere ovennævnte komplekse kognitive funktioner. Funktionelle billeddannelsesstudier af skizofrene patienter har, som før nævnt, understøttet disse kliniske observationer ved påvisning af hypofrontale aktiveringsmønstre samt forstyrrelser i frontostriatale kredsløb. Sidstnævnte fund afspejler i denne forbindelse, hvorledes en udvidelse af den simple frontallapshypotese imidlertid er påkrævet, og anatomiske lokaliseringsstudier har konsistent peget på, at såvel frontale områder som subkortikale forbindelser er essentielle for lidelsens neurobiologiske grundlag (fx Pantelis & Nelson, 1994).

2.4.1.2 Filterhypotesen

Denne hypotese tager udgangspunkt i en antagelse om, at visse former for opmærksomhedsforstyrrelser hos patienter med skizofreni er relateret til en defekt “filterfunktion” i de tidlige faser af informationsbearbejdningsprocessen. I skizofrene hjerner antages denne defekt at bestå i en forstyrrelse af inhibitoriske processer, som normalt sørger for, at irrelevante stimuli frafiltreres og således ikke lægger beslag på den opmærksomhedsmæssige kapacitet. Eksperimentelt har denne defekt været påvist i studier, hvor skizofrene patienter udviser et såkaldt “sensory-gating deficit”, som kort fortalt omhandler manglende habitueringsevne på trods af gentagen stimulation (Lambert & Kinsley, 2005). Det har været antaget, at forandringer i thalamiske strukturer kan spille en essentiel

²² Der har således været forelagt dokumentation for svækkelse i følgende neuropsykologiske domæner: opmærksomhed, eksekutive funktioner, episodisk hukommelse, verbale evner og forarbejdningshastighed (Harvey et al., 2005). Herudover har man fundet evidens for svækkelse af global kognitiv funktion og social kognition (Green, 1998).

²³ Som det fremgår i indledningen er en del af specialets omdrejningspunkt en diskussion om, hvorvidt skizofrene patienter er karakteriseret ved en generaliseret kognitiv svækkelse eller om der snarere er tale om domænespecifikke (i.e. hukommelsemæssige) deficits. Dette emne vil blive diskuteret i kapitel 5.

rolle i forhold til denne basale forstyrrelse i bearbejdningen og filtreringen af sensorisk information qua thalamus' rolle som forbindelsesvej mellem hjernens sensoriske og associative regioner (ibid.)²⁴. Klinisk har visse forskere anset de karakteristiske skizofrene symptomer (i.e. hallucinationer, vrangforestillinger) som manifestationer af forstyrrelser i basale kognitive processer, som for eksempel opmærksomhed (Maruff & Currie, 1996). Ifølge Glenthøj og Hemmingsen (1997) menes disse psykotiske symptomer således at hvile på primære forstyrrelser af den tidlige kortikale udvikling, hvilket blandt andet prædisponerer for en defekt/rigid striato-thalamisk filterfunktion.

2.5 Opsummering

Skizofreni er en hjernesygdom, som giver sig til udtryk ved fundamentale forstyrrelser i perceptuelle, kognitive og emotionelle processer. Lidelsens ætiologiske og patofysiologiske forhold er fortsat relativt uafklarede, men empirisk baserede hypoteser tager i dag udgangspunkt i en diatase-stress-model, hvor såvel arveligheds- som miljømæssige faktorer menes at bidrage til sygdomsudviklingen. Det heterogene sygdomsbillede med mange forskellige symptomer, som er karakteristisk for lidelsen, er i tråd med en sådan multifaktoriel forståelsesramme.

Sygdommens positive symptomer har uforholdsmæssigt været genstand for den kliniske opmærksomhed til trods for, at kognitive deficits ses hos op mod 80% af skizofrene patienter. I lighed med de negative, har de kognitive symptomer endog vist sig at være af mere vedvarende karakter og er til stede langt tidligere i sygdomsforløbet end de positive, om end de først for alvor kommer til syne, når de psykotiske symptomer dæmpes. I takt med udviklingen af moderne billeddannelsesteknikker er evidensen blevet markant styrket for, at kognitive symptomer ikke er et sekundært fænomen ved skizofreni, men direkte relaterede til underliggende neuropatologiske forstyrrelser. Endvidere har korrelationsstudier indikeret, at kognitiv funktion (især verbal hukommelse) er en stærkere og mere stabil prognostisk prædiktor for skizofrene patienters fremtidige funktionelle status end psykopatologiske variabler.

²⁴ Hvor filterhypotesen omhandler basale automatiske bottom-up processer, har andre teorier belyst mere kontrollerede top-down orienterede aspekter ved skizofrene patienters opmærksomhedsforstyrrelser. Disse mere viljestyrede aspekter ved opmærksomheden menes at være afhængige af integriteten af distribuerede neurale netværk, hvor præfrontal cortex anses som særlig vigtig for allokeringen af opmærksomhedsmæssige ressourcer (Green et al., 1992). Disse hypoteser reflekterer en forståelse af opmærksomheden som en kognitiv funktion bestående af multiple komponenter, som hviler på integrerede og vidt distribuerede neurale netværk (Goldman et al., 1996).

Ovenstående forhold antyder, at en form for “*figure-ground-reversal*” (jf. Green & Braff, 2001) har fundet sted inden for skizofreniforskningen²⁵, som gør, at vi forskningsmæssigt og klinisk har brug for at anlægge et hensigtsmæssigt teoretisk perspektiv. Den neuropsykologiske tilgang har i denne forbindelse vist sig at udgøre et tjenligt analyseniveau, som kan forbinde de omfattende psykologiske deficits på det symptomatologiske plan med evidensen for underliggende neurobiologiske korrelater.

3. Metodologiske temaer

Et centralt og uomgængeligt udgangspunkt for evaluering af al videnskabelig forskning er en vurdering af metodemæssige styrker og svagheder. Dette forhold gør sig stærkt gældende inden for skizofreniforskningen, hvor de mange metodologiske udfordringer i høj grad afspejler, at visse aspekter vedrørende syndromets ætiologi og patofysiologi fortsat er relativt uafklarede. En grundlæggende mangel på veletablerede metodologiske standarder for udforskningen af centrale problemstillinger inden for denne fortsat usikre sygdomskategori har begrænset sammenligneligheden på tværs af studier. Potentielt konfunderende kliniske og statistiske variabler har været associeret med en række tvetydige forskningsresultater indenfor dette felt og har problematiseret tolkningen af givne fund (Harvey & Keefe, 2001).

Keefe et al. (1999a) har understreget vigtigheden af at forholde sig til, i hvilken grad et studies undersøgelsesdesign lever op til anbefalede metodologiske standarder, da resultater opnået gennem henholdsvis adækvate og inadækvate designs nødvendigvis må vægte forskelligt. Med udgangspunkt i en metodekritisk tilgang vil vi i det følgende belyse en række metodologiske problemstillinger, som har umiddelbar relevans for specialets emneområde²⁶. Det er i lyset af denne kritik, senere kapitlers gennemgang og prioritering af fund fra litteraturen generelt skal ses.

3.1 Diagnose

²⁵ Green & Braff (2001) alluderer til et fænomen, som er kendt fra studier af visuel perception, men anvender her begrebet om et tendentielt skift i fokus inden for skizofreniforskningen, hvor sygdommens positive symptomer fortsat opfattes som vigtige, men dog mindre centrale, end man tidligere havde troet. De primære og vedvarende kognitive symptomer træder således i forgrunden af det forskningsmæssige fokus, mens de mindre stabile kliniske symptomer træder mere i baggrunden.

²⁶ Det vil falde udenfor specialets rammer at opstille en udtømmende fortegnelse over mulige metodeproblemer associeret med dette forskningsfelt, og vi har derfor valgt i dette kapitel blot at præsentere et udpluk af de væsentligste temaer i forhold til specialets ærinde – en belysning af neuropsykologiske deficits ved skizofreni.

Studier af neuropsykologiske aspekter ved skizofreni afhænger i første instans af, at der er stillet en korrekt diagnose. Som det ofte er tilfældet ved andre psykiatriske lidelser, er dette i sig selv imidlertid ikke uproblematisk, eftersom diagnosticeringen udelukkende sker på et klinisk grundlag. Påvisning af hjernepatologi kan ikke anvendes som "objektivt" validitetskriterium for at stille diagnosen skizofreni, men kan dog medvirke til at udelukke andre ætiologier (Goldstein, 1996). Endvidere er en høj grad af symptomatisk heterogenitet karakteristisk for dette syndrom, hvilket betyder, at patienter som ikke umiddelbart har overlappende symptomer, ikke desto mindre kvalificerer til den samme diagnose, skizofreni. Interreliabilitetsmål for to eller flere eksperters kliniske vurderinger af patienter, som potentielt kan inkluderes i en given undersøgelse, er således ofte den anvendte måde at sikre diagnosens validitet (ibid.). I denne sammenhæng er oplysninger om, hvilket diagnosesystem er anvendt, ligeledes essentielt for sammenligneligheden på tværs af studier. Dette skyldes, som nævnt i kapitel 2, at der ikke er fuldstændig overlappning, hverken DSM og ICD imellem, eller disse individuelle systemers tidligere og nyere versioner imellem (Rund, 1998).

Hypptigt varierer inklusionskriterierne vedrørende diagnose fra studie til studie, hvor eksperimentalgruppen skiftevis udgøres af "rene" skizofreni-diagnoser og forstyrrelser fra andre dele af skizofreni-spektret. Dette kan potentielt komplicere tolkningen af resultater yderligere, da der ikke foreligger sikker viden om, hvilke ætiologiske og neuropatologiske faktorer, der adskiller disse lidelser, eller hvilke implikationer disse forskelle måtte have for neuropsykologiske funktioner (Maj et al., 2002).

3.2 Patienter

Eftersom skizofrenidiagnosen omfatter en meget heterogen patientgruppe, er der mange overvejelser forbundet med at sammensætte en så repræsentativ stikprøve som muligt. Usikkerheder om lidelsens årsag og forløb gør eksempelvis, at det ikke er entydigt klart, hvorvidt yngre og ældre samt debuterende og kroniske patienter i det hele taget manifesterer den samme lidelse. Endvidere ses der stor variation i psykopatologisk sværhedsgrad fra patient til patient, hvilket potentielt kan skabe bias, såfremt en bestemt gruppe af symptomer er overrepræsenteret i stikprøven. Følgende parametre er væsentlige at kontrollere for, eftersom disse potentielt kan have konfunderende effekt på tolkningen af kognitive testpræstationer: alder, køn, præmorbid begavelse, uddannelsesniveau, socioøkonomisk status (SES), alder ved sygdomsdebut, antal hospitalsindlæggelser samt klinisk og medicinsk status (Goldman et al., 1996; Purdon, 2000).

Repræsentativiteten kan ligeledes bringes i fare ved, at stikprøven ofte udgøres af de patienter, som har relativt større aktuelle ressourcer end de, som ikke kunne magte psykisk at deltage i undersøgelsen. Desuden forekommer det ofte, især i longitudinelle studier, at det er de klinisk dårligste patienter, der i løbet af undersøgelsen falder fra, hvilket påvirker stikprøvens repræsentativitet (Rund, 1998). Et stort frafald kan endvidere skabe statistiske problemer, hvis patientgruppen bliver for lille. Generelt lyder anbefalingen, at der skal være minimum ti forsøgspersoner per afhængig variabel (Harvey & Keefe, 2001).

3.3 Kontrolgruppe

Der er generel enighed om nødvendigheden af at sammenligne eksperimentalgruppens kognitive testresultater med præstationerne hos en kontrolgruppe, matchet på en række demografiske variabler som alder og køn. Imidlertid har det været debatteret, *hvad* der udgør den ideelle kontrolgruppe i forhold til skizofrene forsøgspersoner specifikt. I forbindelse med studier af kognitiv funktion har flere forfattere (fx Goldman et al., 1996; Saykin et al., 1991) anbefalet anvendelse af en kontrolgruppe sammensat af andre psykiatriske patienter, eftersom en sådan på bedre vis kan skelne sekundære effekter af langvarige hospitalsophold, psykopatologi og medicinering fra primære effekter af selve skizofrenilidelsen. Saykin et al. (1991) har dog argumenteret for vigtigheden i først at sammenholde skizofrenes kognitive profil med en rask kontrolgruppe for at sikre sensitivitet og først derefter foretage en sammenligning med andre psykiatriske patienter for at evaluere graden af specificitet.

Den såkaldte “matching fallacy” (jf. Meehl, 1970, i Saykin et al., *ibid.*) skal kort berøres her. Saykin et al. (*ibid.*) har gjort opmærksom på, hvorledes man kan begå fejlslutninger ved at matche skizofrene patienter og kontroller på demografiske variabler som IQ, uddannelse og SES, eftersom disse faktorer kan være en del af selve sygdommens proces eller udfald. Kontrasteringen kan her komme til at bestå i en skæv sammenligning af “overachieving” patienter og “underachieving” kontroller og kan således føre til systematiske fejl i tolkningen af data (*ibid.*, p. 619). Dog kan det omvendt også give en skæv sammenligning, hvis der *ikke* matches for IQ; der foreligger ingen umiddelbar løsning på denne problemstilling.

3.4 Neuropsykologiske tests

3.4.1 Generelt om anvendelse af neuropsykologiske tests i skizofrene populationer

Tests inden for den neuropsykologiske tradition er udviklet med det formål at afdække de kognitive konsekvenser af hjerneskade. Klassifikationsmæssige overvejelser hviler på anvendelse af cut-off scores, defineret gennem komparative studier af patienter med

dokumenteret hjerneskade og normale kontrolpersoner. Målene er således validerede i forhold til en population af neurologiske patienter, og den diagnostiske præcision forbundet med disse tests er dermed ikke automatisk og ubetinget adækvat ved brug i andre patientgrupper (Gold & Harvey, 1993). I denne henseende har Gold & Harvey (ibid.) påpeget, hvorledes en neuropsykologisk tilgang til evalueringen af kronisk skizofrene patienter ofte kun er sensitiv ved relativt dramatiske manifestationer af kognitive forstyrrelser. Følgerne kan være, at mere subtile deficits eller kognitive forandringer hos en gruppe af skizofrene ikke på tilstrækkelig vis kan påvises med udgangspunkt i eksisterende neuropsykologiske normer.

En af fordelene ved den neuropsykologiske tilgang til vurdering af kognitiv funktion hos disse psykiatriske patienter er imidlertid, at denne, qua sit fokus på relationen mellem adfærd og hjerneprocesser, kan bidrage til hypoteser om mulige involverede hjerneregioner, der kan ligge til grund for de observerede kognitive testpræstationer (ibid.). Dermed kan neuropsykologien bidrage til, at vi kan komme et skridt nærmere i forhold til afdækningen af skizofreniens ætiologi og patofysiologi.

I forhold til anvendelse af traditionelle IQ-tests har Bratti & Bilder (2006) desuden fremhævet det neuropsykologiske testbatteris relative overlegenhed i form af en langt mere informativ kortlægning af kognitive vanskeligheder hos skizofrene. I og med, at IQ-tests ikke lægger så stor vægt på hukommelsesprøver, kan disse imidlertid ses som relativt velegnede til estimering af præmorbidt begavelsesniveau. Af samme grund er sådanne mere simple mål dog mindre sensitive over for hjerneskade og har, ifølge forfatterne, haft tendens til at undervurdere størrelsen af deficits hos skizofrene i forhold til studier, som har anvendt et neuropsykologisk testbatteri (ibid.).

3.4.2 Sammensætningen af tests

Forsøg på sammensætning af et relevant og tilstrækkeligt testbatteri til undersøgelse af den kognitive funktion hos skizofrene bærer præg af, at man inden for denne gren af forskningen endnu ikke har nået absolut konsensus om, hvilke neuropsykologiske domæner, det hos denne patientgruppe er mest væsentlige at belyse. Følgelig er der ej heller enighed om, hvilke tests, der skal bruges for at måle disse funktioner (Harvey & Keefe, 2001)²⁷. En af årsagerne til den manglende enighed vedrørende udvælgelsen af relevante tests kan tilskrives syndromets markante heterogenitet, hvor grupper af patienter, der tilsyneladende fremstår homogent på

²⁷ Med udgangspunkt i faktoranalytiske studier har Nuechterlein et al. (2004) for nyligt fremsat en række anbefalinger i forhold til udvikling af et neuropsykologisk testbatteri specifikt til klinisk undersøgelse af skizofrene patienter. Formålet er at bidrage til en mere valid, standardiseret evaluering af kognitive faktorer hos denne særlige patientgruppe.

visse parametre, har stærkt divergerende kognitive præstationsmønstre (Goldman et al., 1996).

Ikke desto mindre er der på baggrund af hidtidig forskning genereret hypoteser om, at de vigtigste neuropsykologiske undersøgelsesdomæner for udforskning af kognitiv funktion hos skizofrene omfatter opmærksomhed, eksekutive funktioner og hukommelse (Gold & Harvey, 1993)²⁸. Neurobiologisk er der fundet nogen grad af evidens for forstyrrelser i strukturer og kredsløb, der indgår som substrater for de nævnte kognitive funktioner (fx Goldman et al., 1996), om end denne fortsat er usikker. Præstationsmønstret inden for de ovennævnte domæner har endvidere vist sig at have prædiktiv værdi for, hvordan patienterne på sigt vil klare sig socialt og arbejdsmæssigt (Green, 1996)²⁹, hvilket forstærker incitamentet for at medtage dem i den neuropsykologiske undersøgelse.

3.4.3 Antallet af tests

Beslutninger vedrørende antallet af inkluderede tests skal reflektere en balance mellem to hensyn. På den ene side et tilstrækkeligt stort antal til, at givne kognitive domæner belyses ordentligt, og at konklusioner hviler på et statistisk robust fundament. På den anden side et tilstrækkeligt lille antal til, at denne patientgruppe ikke oplever testningen som for stor en belastning, og at patientfracfaldet som følge heraf bliver for højt og dermed kompromitterer undersøgelsens validitet og repræsentativitet (Harvey & Keefe, 2001).

3.4.4 Testegenskaber

3.4.4.1 Validitet

I det følgende vil vi kort belyse to former for validitet, som er væsentlige at forholde sig til i forbindelse med neuropsykologisk testning af skizofrene patienter – konvergent validitet og begrebsvaliditet.

Konvergent (eng. concurrent) validitet, hvor neuropsykologiske testresultater sammenholdes med uafhængig evidens for hjernepatologi, er, som tidligere nævnt, vanskelig at sikre i neuropsykologiske studier af skizofrene patienter (Goldstein, 1996). Dette skyldes, at ingen af de hidtil indikerede sygdomsrelaterede forandringer i hjernen har vist sig at være

²⁸ Undersøgelserbatteriet, som blev nævnt i forrige note, argumenterer for en belysning af følgende neuropsykologiske domæner: informationsbearbejdningshastighed, opmærksomhed, arbejdshukommelse, verbal hukommelse, visuel hukommelse, problemløsning samt social kognition (Nuechterlein et al., 2004).

²⁹ Der kan imidlertid ses en potentiel kilde til bias i studier, der ser på relationen mellem neuropsykologiske funktioner og outcome, idet mange af disse kun har evalueret et begrænset antal funktionsområder. En særlig stærk og stabil prædiktiv værdi har således været tilskrevet verbal hukommelse, selvom andre funktionsområder måske ikke har været belyst i samme grad (Bowie et al., 2006).

patognomiske for skizofreni. I fraværet af parakliniske biologiske data anvendes ofte den kliniske diagnose som validitetskriterium, stillet på baggrund af konsensus blandt to eller flere eksperter, som ved den kliniske bedømmelse har gjort brug af standardiserede procedurer som strukturerede interviews og observation (ibid.).

Vurdering af begrebsvaliditet omfatter et mål for, hvorvidt og i hvilken grad testen belyser det teoretiske neurokognitive domæne, som vi tror, den gør (Green & Braff, 2001). Begrebsvaliditeten er særlig vigtig at kontrollere i forbindelse med antagelser om specifikke mønstre af kognitive deficits (Bratti & Bilder, 2006). En given præstation på en individuel neuropsykologisk test involverer imidlertid næsten altid adskillige processer, snarere end blot én isoleret kognitiv funktion (i den udstrækning det overhovedet giver mening at tale om en sådan!). Dette giver fortolkningsproblemer i forhold til, hvad det egentlig er, vi har målt, og en anbefaling lyder i denne forbindelse på anvendelse af et omfattende testbatteri. En optimering af begrebsvaliditeten afstedkommes ved, at adskillige mål belyser det samme teoretiske kognitive domæne og dermed via konvergens giver større sikkerhed for korrekte tolkninger (Fagerlund et al., 2004).

Ideelt udestilleres en given kognitiv funktionsforstyrrelse ved, at der ses en svækket præstation på tests, som antages at involvere samme kortikale regioner, men ikke på tests, som involverer andre regioner (Shallice et al., 1991). En sådan dissociationstilgang har som sit udgangspunkt, at testene må være matchede for sværhedsgrad. Påvisningen af dobbeltdissociationer inden for neuropsykologien er af mange betragtet som den mest valide form for empirisk demonstration af specifikke deficits. Imidlertid er en påvisning af sådanne vanskeligere hos skizofrene på grund af syndromets heterogenitet. Og eftersom der ikke foreligger sikker viden om lidelsens ætiologi og patofysiologi, kan de neuropsykologiske tests, som før nævnt, ikke valideres mod uafhængig evidens for hjernepatologi, som det oftere (men langt fra altid³⁰) er tilfældet ved neurologiske patientgrupper (Goldstein, 1996).

3.4.4.2 Reliabilitet

I neuropsykologiske undersøgelser er det generelt vigtigt, at der anvendes tests, som har høj grad af reliabilitet, hvilket vil sige, at resultaterne opnået ved gentagen testning er så konsistente som muligt. Som vi vil vende tilbage til i kapitel 5 er dette langt fra et trivielt anliggende, da der kan være risiko for, at en lav testreliabilitet bliver fejltolket som ændringer i kognitiv funktion over tid. Test-retest reliabiliteten for forskellige kognitive mål varierer,

³⁰ Ved multipel sclerose ses det således også, hvorledes diagnosen – i fraværet af definitive patologiske markører – stilles på et overvejende klinisk grundlag, med mindre obduktionsdata foreligger (Goldstein, 1996).

men det er et almindeligt fund, at verbale hukommelsesprøver generelt er lidt mindre stabile end andre neuropsykologiske tests.

Ved undersøgelse af kognitive forandringer over tid er det endvidere vigtigt, at der kontrolleres for, hvor stor en del af præstationen, der kan tilskrives en effekt af, at man tidligere har været eksponeret for et givent stimulusmateriale (Purdon, 2000)³¹. I specialets empiriske del er der i undersøgelsen af kognitive ændringer over 13 uger således kontrolleret for denne øvelseseffekt ved at undersøge retesteffekter hos en rask kontrolgruppe (Fagerlund, 2004a). Denne effekt af øvelse kan imidlertid være svær at skelne fra den medicinske effekt, en metodesvaghed, vi vil vende tilbage til i kapitel 8.

3.4.5 Præmorbidit begavelsesniveau

Særligt i forbindelse med undersøgelse af forandringer i den kognitive funktion over tid er det essentielt, at en så valid estimering som muligt af patientens præmorbid begavelsesniveau finder sted. Bratti & Bilder (2006) har, på trods af prøvens popularitet, imidlertid advaret mod ukritisk anvendelse af NART som præmorbidit mål for intellektuel funktion hos skizofrene patienter. Patologien, som går forud for selve sygdomsudbruddet, kan have forstyrret tilegnelsen af basale læsevner og/eller ordforråd og dermed gjort det uklart, hvorvidt prøven egentlig måler noget præmorbidit. Endvidere kan skizofrene patienters præstation på NART ifølge Goldman et al. (1996) være påvirket, hvis formelle tankeforstyrrelser optræder under testningen. Generelt lyder anbefalingen, at mere end ét indeks for præmorbidit funktionsniveau anvendes (Russell et al., 2000).

3.5 Design

3.5.1 Randomisering

Randomisering inden for et givent eksperimentelt design skal sikre mod systematisk bias i samplingen. I forbindelse med randomiseret allokation i kliniske forsøg, der studerer effekten af antipsykotika hos skizofrene patienter, er det dog nødvendigt, at patienternes hidtidige medicinstatus tages i betragtning. Bias kan opstå og komplicere tolkningen af resultater, såfremt patienter, som tidligere har vist manglende respons på givent antipsykotisk præparat, allokeres til den samme medikamentelle behandling (Harvey et al., 2005).

3.5.2 Tværsnits- vs. longitudinelle studier

³¹ Som Keefe et al. (1999a) har fremhævet er det endvidere afgørende, at anvendte tests har tilstrækkelig variabilitet, så for eksempel en registreret manglende bedring over tid ikke udelukkende er en konsekvens af lofteffekter.

Generelt for valg af undersøgelsesdesign gælder det, at varigheden af det pågældende studie har betydning for, hvilke konklusioner, der kan drages. Longitudinelle studier, som følger patienterne gennem en årrække, er således unikt egnede til at besvare spørgsmål om, hvorvidt en (neuro-)psykologisk funktion er stabil eller ændrer sig over tid (Rund, 1998). Endvidere kan et sådant design i medicinske forsøg være nødvendigt for at kunne påvise den fulde effekt af typiske og atypiske antipsykotika, eftersom disse stoffer kan have såvel tidlige som sene effekter (Harvey & Keefe, 2001; Fagerlund et al., 2004). En forståelse af relationen mellem kognitiv funktion og psykopatologisk tilstand kræver også ideelt longitudinelle undersøgelser (Fagerlund et al., 2004). Desuden er det af stor klinisk betydning at se på den langsigtede effekt i forhold til eventuelle ændringer i patientens tilpasningsevne, og disse komplekse forhold kan ligeledes kun meningsfuldt belyses ved hjælp af et longitudinelt design (Harvey & Keefe, 2001; Meltzer & McGurk, 1999).

Tværsnitstudier sammenligner patientgrupper på forskellige alderstrin og i forskellige stadier af sygdommen og kan, såfremt stikprøven er biased, producere forskelle, som skyldes inter- snarere end intraindividuelle faktorer (Harvey & Keefe, 2001). Imidlertid har disse designs fordelene af kortere varighed og dermed en lavere drop-out rate i forhold til de længerevarende. Kortsigtede studier, hvor effekten af forskellige psykofarmaka på kognitiv funktion sammenlignes, kan endvidere være fordelagtige, såfremt hensigten er at evaluere bestemte præparaters *umiddelbare* effekt på specifikke kognitive domæner (Meltzer & McGurk, 1999).

3.5.3 Blinding

Graden af blinding kan have indflydelse på, hvilke resultater der produceres. Medicinske effektstudier, som anvender dobbeltblind metodologi, begrænser risiko for bias skabt af forventninger hos klinikere, patienter og pårørende om et bestemt resultat. Såkaldte "open-label"-studier er dog almindelige i forbindelse med eksplorative undersøgelser af nye behandlingstiltag, men indebærer risiko for forventningsbias selv i forbindelse med tilsyneladende objektiv testning (Harvey & Keefe, 2001).

3.6 Medicinering³²

Mange farmakologiske effektstudier er sponsoreret af medicinalfirmaer med store økonomiske interesser i denne forskning. Det er derfor vigtigt at holde in mente, at et forventningspres kan skabes om, at undersøgelsen skal munde ud i et bestemt resultat (Harvey

³² I kapitel 6 vil en nærmere uddybelse af principper og metoder inden for farmakologisk behandling af skizofreni finde sted.

& Keefe, 2001). Denne potentielle kilde til bias forstærker nødvendigheden af stram metodologisk kontrol med forsøgets variabler, heriblandt de, som vedrører medicineringsprocedurer.

3.6.1 Baseline

For at kunne specificere, hvorvidt ændringer i kognitiv funktion har været associeret med en given medicinsk behandling, er det vigtigt at klarlægge patientens medicinske status ved baseline. Har patienten tidligere fået antipsykotika? Og i så tilfælde, hvor længe, hvilket præparat og hvilken dosis? Jo længere tid, en patient har været i stabil medicinsk behandling, jo bedre kan man forstå eventuelle ændringer, der viser sig i forbindelse med skift til andet præparat. Som nævnt er det i forbindelse med randomisering væsentligt, at der foreligger information om patientens respons på tidligere medicinering, så tolkningen af fund ikke forstyrres ved, at patienter allokeres til samme medikamentelle behandling, som de allerede har vist dårlig effekt af (Harvey et al., 2005). Som det vil fremgå senere, er det også vigtigt, at doserne der sammenlignes, fra før og efter skiftet til nyt præparat, er ækvivalente (Harvey & Keefe, 2001).

Residuelle effekter af tidligere præparater kræver en udrensningsperiode på minimum 14 dage, men i visse tilfælde helt op til 6 måneder, før patienten kan betragtes som “medicin-fri” (ibid.) (og selv i et sådant tilfælde kan man aldrig helt udelukke påvirkninger af tidligere medicin). Der kan være etiske problemstillinger forbundet med at skulle lade en kronisk patient gennemgå en så lang udrensningsperiode, og det ses da også hyppigt, at studier i stedet tager udgangspunkt i debuterende patienter, som oplever deres første psykotiske episode og derfor er “drug-naïve”³³ (ibid.). Den store fordel ved at anvende en sådan patientgruppe er, at der således ikke er behov for kontrol af effekten af tidligere medicinering.

Ved baseline er det ligeledes vigtigt at kontrollere for hidtidig brug af bivirkningsmedicin samt anden supplementær medicin, da sådanne præparaters effekter ligeledes kan konfundere tolkningen af fund (Purdon, 2000) (se 3.6.3).

3.6.2 Dosering

Da skizofrene patienter varierer meget i symptomatologisk sværhedsgrad, er der stor forskel på, hvad der udgør den individuelle patients “terapeutiske vindue” for optimal effekt af medicinen. Balancegangen består i, på den ene side, at holde doseringen lavere end tærsklen for udvikling af ekstrapyramidale bivirkninger (se 6.3.2.1) og, på den anden side, holde den

³³ Drug-naïvetet er en term, der henviser til, at patienten ikke hidtil har været i antipsykotisk behandling.

høj nok til, at den potentielle terapeutiske effekt kan komme til udtryk. I kliniske forsøg, hvor effekten af to præparater sammenlignes, er det vigtigt, at doserne, der gives, er ækvivalente, så resultaterne for eksempel ikke blot afspejler effekten af en for høj dosis af præparat A i forhold til en optimal dosis af præparat B.

I studier, hvor der skiftes fra et højdosis konventionelt til et lavdosis nyere antipsykotikum (se kapitel 6) kan virkningen være associeret med en indirekte effekt af, at der ved de nyere præparater sædvanligvis kræves mindre antikolinerg bivirkningsmedicin. I sådanne tilfælde kan det være svært at skelne den direkte effekt af det nye præparat fra indirekte effekter af dosisreduktion og lavere behov for supplementær medicin (Green & Braff, 2001) (jf. næste afsnit).

3.6.3 Supplementær medicin

Forskelle i brug af supplementær medicin kan have indflydelse på tolkningen af testresultater (Purdon, 2000).

Medicin med antikolinerg virkning anvendes til kontrol af motoriske bivirkninger ved den antipsykotiske behandling, men har i visse studier vist sig at have negativ effekt på neuropsykologiske funktioner som indlæring og hukommelse (Frith, 1984; Rund, 1998). Eftersom typiske antipsykotika er associeret med højere grad af ekstrapyramidale bivirkninger, ses der ofte her et større behov for antikolinerg behandling, end det er tilfældet for de nyere atypiskes vedkommende. I medicinske interventionsstudier, hvor effekten af et konventionelt antipsykotikum sammenlignes med et atypisk, er det således nødvendigt at skelne mellem direkte og indirekte effekter – i.e. skyldes en observeret medicinsk behandlingseffekt det givne antipsykotiske præparat eller er den en indirekte konsekvens af dosisreduktion i bivirkningsmedicin (Green & Braff, 2001)?

Eftersom brug af benzodiazepiner kan indvirke på præstationen ved neuropsykologisk testning, kræves der i nogle studier seponering af disse præparater fra et givent tidspunkt inden den kognitive testning (fx Keefe et al., 2006). Imidlertid er det ikke utænkeligt, at det kan have (neuro-)psykologiske effekter på præstationen at fratage patienter angstdæmpende medicin op til en testsession (Purdon, 2000; Keefe et al., 2006). Keefe et al. (1999a) har tidligere anbefalet, at supplementær (fx angstdæmpende) medicin, der har været stabilt ordineret, ikke bør seponeres, mens mere sporadisk administrerede præparater ikke tillades før en testning. Disse retningslinier skal sikre, at patienten er i en så repræsentativ tilstand for sin habituelle kognitive status som muligt, når der testes.

Effekt af alkohol- eller stofmisbrug skal også kontrolleres for, eftersom dette er en mulig konfunderende faktor, særligt i skizofrene populationer, hvor denne komorbiditet hyppigt optræder (Saykin et al., 1991).

3.7 Klinisk symptomatologi

Nogle studier viser, at kognitive forstyrrelser ved skizofreni kovarierer med visse former for kliniske symptomer (Harvey & Keefe, 2001), mens andre har vist, at den kognitive funktion er stabil uanset den psykopatologiske tilstand (Heaton et al., 2001). For at kunne afgøre, hvorvidt kognitive deficits udgør primære forstyrrelser eller sekundære konsekvenser af kliniske faktorer, bør der ved hjælp af korrelationsanalyser kontrolleres for, i hvilken grad den givne kognitive præstation er associeret med sværhedsgraden af positive, negative og/eller disorganisationssymptomer. I farmakologiske effektstudier er det således vigtigt at undersøge, hvorvidt en dokumenteret ændring i kognitiv funktion er associeret med forandringer i den kliniske symptomatologi eller om denne optræder relativt uafhængigt heraf (Goldman, 1996). Som Green & Braff (2001) har påpeget er det væsentligt i denne sammenhæng at analysere retningen af det kausale forhold mellem disse variabler, selvom dette kan være vanskeligt i praksis. Mulige metoder til belysning af denne relation er at se på den tidsmæssige sammenhæng (i.e. hvilken ændring går forud for den anden?), hvilket dog ikke i alle tilfælde kan sige noget specifikt om årsagsrelationen. En anden mulighed er at lade undersøgelsen tage udgangspunkt i testning af asymptomatiske patienter. På denne måde skelnes en potentiel direkte effekt af psykofarmaka på kognition fra en indirekte, der involverer forandringer i psykopatologisk tilstand som medierende led i den kausale sammenhæng.

3.8 Opsummering

En række metodologiske udfordringer har præget farmakologiske og neuropsykologiske undersøgelser af kognitive symptomer ved skizofreni. Disse kan i høj grad ses som en refleksion af de usikkerheder, der fortsat eksisterer omkring syndromets ætiologi og patofysiologi samt den høje grad af symptomheterogenitet blandt patienter med denne diagnose. Manglen på veletablerede metodologiske standarder gør, at man endnu ikke helt er i stand til at udspecificere samtlige potentielt konfunderende statistiske og kliniske faktorer (Purdon, 2000). Og derfor må hidtil indsamlede resultater – for eksempel fra effektstudier af nyere antipsykotika – afvente yderligere replikation fra mere metodestærke undersøgelser (Harvey & Keefe, 2001).

I mellemtiden kan vi, ikke desto mindre, bestræbe os på kontinuerlige metodekritiske overvejelser, som måske kan hjælpe os til at sondre imellem reelle og konfunderende effekter. De ovenfor skitserede metodemæssige problemstillinger vil således jævnlige blive berørt i specialets gennemgang og diskussion af neuropsykologiske fund, eftersom sidstnævnte er fremkommet på baggrund af studier, der varierer betydeligt mht. kvaliteten af den anvendte metode.

Før denne gennemgang af litteraturen finder sted vil vi i det følgende kapitel imidlertid først skitsere den teoretiske ramme for udforskningen af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni. Således gives der en basal introduktion til neuropsykologisk hukommelsesteori.

4. Indføring i neuropsykologisk baseret hukommelsesteori

Tranel & Damasio (2002) definerer *hukommelse* som den viden, der er lagret i hjernen samt de processer, gennem hvilke denne viden tilegnes, konsolideres og genkaldes. Hukommelse er en af hjernens mest fundamentale operationer og effektiviteten af øvrige kognitive processer er kritisk afhængig af, at vores evne til at fastholde og mobilisere information er intakt. Dette grundlæggende islæt ved hukommelse er afspejlet i det faktum, at det meste af hjernen på en eller anden vis er involveret i hukommelsesprocesser.

På det kliniske niveau kan en svækket hukommelse have store konsekvenser. Green et al.s (1999) studier af kognitive deficits hos skizofrene har i denne forbindelse antydnet, at især (verbal) hukommelsessvækkelse er forbundet med en dårlig prognose for patientens fremtidige sociale og arbejdsmæssige situation³⁴. Det er derfor essentielt, at vi i udredningen og behandlingen af skizofreni også beskæftiger os med forstyrrelser inden for netop dette neuropsykologiske domæne.

I dette kapitel vil vi kort introducere en række centrale aspekter ved neuropsykologisk baseret hukommelsesteori, som i de efterfølgende kapitler vil danne teoretisk og begrebsmæssig baggrund for udforskningen af hukommelse hos skizofrene. Vi vil opridse, hvorledes hukommelsesfunktioner traditionelt klassificeres, på hvilken evidens en sådan inddeling hviler, samt hvor i hjernen man finder det neurale grundlag for de forskellige hukommelsesprocesser. Endelig vil vi kort beskrive principperne for neuropsykologisk undersøgelse af hukommelse.

³⁴ Jf. note 29 i kapitel 3.

4.1 De grundlæggende teoretiske principper

Neuropsykologiens overordnede mål er en beskrivelse af, hvorledes psykologiske kategorier (herunder hukommelse) kan være forankrede i hjernens neurale organisation (Eriksson, 2001)³⁵. En afgrænsning og specificering af sådanne kategorier hviler på en dissociationsbaseret tilgang, som søger at påvise, at givne funktioner (og disses neurale grundlag) er relativt og gensidigt uafhængige af hinanden. Princippet om *dobbeltdissociation* udgør i denne forbindelse den stærkeste eksperimentelle indikation for, at to givne neuropsykologiske funktioner er separate. Hvis den ene funktion er skadet og den anden intakt i én patient og der ses et modsat mønster hos en anden patient, kan de to funktioners teoretiske uafhængighed fastslås (Gade, 1997). Dissociationsprincippet er således også den metodologiske grundsten inden for læsionsbaserede tilgange til udforskning af *hukommelse*, hvor dokumenterede, relativt afgrænsede hjerneskader sammenholdes med forandringer i præstationen på forskellige kognitive (i.e. hukommelses-) prøver (Tranel & Damasio, 2002). Neuropsykologisk baseret klassifikation af hukommelse hviler således på en empirisk påvisning af, at læsioner i et givent hjerneområde har konsekvenser for visse, men ikke andre, aspekter ved hukommelse.

Nyere billeddannelsesstudier af hukommelsens neurale basis og funktionelle organisation har understøttet mange af læsionstilgangens vigtigste fund. Moderne teknikker som PET og fMRI omfatter visualisering af lokale forandringer i hjernens fysiologiske (i.e. stofskifte- eller hæmodynamiske) aktivitet, alt imens forsøgspersonen udfører specifikke kognitive opgaver. Skanningerne antages at være et indirekte mål for den neurale aktivitet forbundet med den givne mentale operation og dermed et udtryk for, hvor i hjernen en given funktion primært er "lokaliseret". Fordelene ved funktionelle billeddannelsesstudier er for det første, at aktiveringsmønstre fra såvel patienter som raske forsøgspersoner kan supplere hukommelsesdata opnået gennem læsionsbaserede metoder. For det andet kan funktionel billeddannelse – ud over at understøtte læsionstilgangens hypoteser om lokalisation – give information om forskellige stadier i hukommelsesprocessen (se 4.2.3). Netop disse stadier kan være vanskelige at skelne udelukkende på baggrund af neuropsykologiske undersøgelser (Rugg, 2002).

³⁵ Et af de primære formål med den neuropsykologiske undersøgelse var indtil for ca. 20 år siden at udlede skadens lokalisation og herigennem hjælpe neurologer og neurokirurger med at nå frem til en diagnose. Med introduktionen af teknikker til skanning af hjernens morfologi og aktivitet er det neuropsykologiske fokus imidlertid skiftet fra neuroanatomisk lokalisation til neuropsykologisk beskrivelse af relativt svækkede og bevarede funktioner, med større vægt på konsekvenser for rådgivning og behandling (Gade (2004), i Bjerg (ibid.)).

Evidensen fra læsionsbaserede undersøgelser og moderne billeddannelsesstudier peger således samstemmende på, at hukommelse snarere end at være et holistisk fænomen er et samlebegreb for multiple processer, medieret af multiple strukturer i hjernen. Vores evne til at tilegne og genkalde os information hviler altså på multiple dissocierede, men interagerende, hukommelsessystemer, som omfatter multiple neurale strukturer og kredsløb (Weiskrantz, 1987).

4.2 Klassifikation af hukommelse – evidens for multiple hukommelsessystemer

Allerede i 1890 skelnede William James mellem to aspekter ved hukommelse, som han kaldte “primær” og “sekundær”, hvilket i grove træk svarer til opdelingen i kort- og langtidshukommelse. James’ opdeling var baseret på den iagttagelse, at der eksisterer to slags hukommelse – for det, der sker/lige er sket, og for det, som er gået forud (Gade, 1997).

Scoville & Milners (1957) oprindelige samt Milners (fx Milner et al., 1968) senere studier af H.M., en svært amnestisk patient, bidrog til forskningen med yderligere evidens for, at kort- og langtidshukommelse er dissocierede systemer, som hviler på forskellige neurale substrater, der selektivt kan læderes. Man havde i H.M.s tilfælde foretaget en bilateral kirurgisk resektion af hjernens mesiale temporallapper i et forsøg på at afhjælpe for patientens generaliserede epileptiske anfald, som ikke kunne bringes under kontrol ad medicinsk vej. Det amnestiske syndrom, der herved uintentionelt blev produceret, omfattede en selektiv svækkelse af den episodiske (se 4.2.2.2) langtidshukommelse, alt imens H.M.s korttidshukommelse var relativt bevaret (ibid.)³⁶. Denne påviste enkeltdissociation blev til en dobbeltdissociation, da Shallice & Warrington (1972; i Weiskrantz, 1987) senere identificerede det modsatte mønster hos en gruppe patienter, som havde svært reduceret umiddelbar spændvidde for tal og bogstaver (se 4.3.1), men bevaret langtidshukommelse. Den formodede ansvarlige læsion var i disse tilfælde i venstre hemisfæres pelsyviene region.

Fra begyndelsen af 60erne begyndte man for alvor at forske i, hvorledes man mest hensigtsmæssigt kunne klassificere hukommelsens multiple komponenter. Atkinson og Shiffrins (1968; i Baddeley, 2002) stadiemodell byggede på en forståelse af hukommelsesprocesser som resultat af et informationsflow gennem tre forskellige systemer: et perceptuelt system (sensorisk register), et korttidslager med begrænset kapacitet og endelig

³⁶ Organisk betinget *amnestisk syndrom* er sædvanligvis associeret med bilaterale læsioner i mesiale temporallapper eller diencefale regioner. Det primære karakteristikum ved amnesien, som forårsages af beskadigelser af disse strukturer, omfatter en svært nedsat evne til at tilegne ny information sammen med en relativt intakt generel intellektuel funktion og umiddelbar hukommelse (Schacter, 1987).

et langtidslager af ubegrænset kapacitet, hvortil informationen overføres. Et centralt princip for stadiemodellen er, at informationen, der skal lagres, overføres via korttidshukommelsen til langtidslagret ved hjælp af gentagelse. Der har imidlertid vist sig at være mindst to aspekter, hvor modellen kommer til kort. For det første er der evidens for, at blot dét at holde noget i korttidshukommelsen ikke i sig selv er en garanti for, at lagring (i.e. overførsel til langtidshukommelsen) finder sted. Craik & Lockhart (1972; i *ibid.*) påpegede, at det snarere er den semantiske dybde af processering, der er væsentlig for, hvorvidt noget bliver tilstrækkeligt lagret til, at det senere kan genkaldes. For det andet er det som tidligere nævnt påvist, at patienter med selektivt læderet korttidshukommelse kan have normal langtidshukommelse. Ifølge stadiemodellen er informationsbearbejdning i et intakt korttidshukommelsessystem imidlertid nødvendig for, at transfer til langtidshukommelsen kan finde sted. Ovennævnte to indvendinger gør, at en udvidelse af modellen er påkrævet.

4.2.1 Korttidshukommelse/arbejdshukommelse

Baddeley & Hitch (1974; i *ibid.*) har stået for en sådan udvidelse af stadiemodellen. Disse forfattere byggede deres argumentation på en empirisk påvisning af, at korttidshukommelsen var af mere kompleks natur og havde flere funktionelle egenskaber i den kognitive processering end stadieteorien havde antydnet. I en serie af eksperimenter fremgik det, at når der var lagt beslag på kapaciteten i normale forsøgspersoners korttidshukommelse kunne der ikke desto mindre ske sideløbende indlæring af materiale. Dette fund står i kontrast til stadiemodellens antagelser og nødvendiggør en mere nuanceret teori, der bedre kan belyse korttidshukommelsens komplekse struktur og funktion. Baddeley & Hitchs (*ibid.*) bidrag til opdateringen af stadiemodellen omfatter begrebet om *arbejdshukommelse*, som består af en central styreenhed (*the central executive*) samt to sekundære systemer. Sidstnævnte komponenter omfatter dels en såkaldt *fonologisk/artikulatorisk sløjfe*, som kortvarigt holder verbale informationer "online" i korttidshukommelsen, dels en *visuospatial skitseblok*, der er forbundet med midlertidig lagring af visuospatialt materiale. Den centrale styreenhed udgør en aktiv kontrolinstans i forhold til arbejdshukommelsens undersystemer og kognitive funktionsområder i øvrigt. Norman & Shallice (1986; i *ibid.*) har i deres teori om et "supervisory attentional system" uddybet denne centrale eksekutivfunktion, som antages at spille en vigtig rolle for intervention i nye, ikke-rutineprægede situationer, som kræver rekruttering og allokering af opmærksomhedsressourcer. Denne centrale kontrolinstans'

relevans for hukommelsesprocesser vedrører hensigtsmæssigt valg af strategier, hvilket har indflydelse på effektiv læring³⁷.

Nyere studier, baseret på funktionel billeddannelsesteknologi, har antydnet, at forskellige dorsolaterale områder af præfrontal cortex kan være associeret med arbejdshukommelsens midlertidige lagring og manipulation af informationer (Tranel & Damasio, 2002; Blumenfeld & Ranganath, 2006). Der er i denne forbindelse påvist forskellige aktivitetsmønstre associeret med forskellige aspekter af korttidshukommelsen. Brodmanns område 8 modtager for eksempel projektioner fra parietale regioner og udgør endepunktet for den dorsale visuelle strøm. Dette kredsløb har med korttidshukommelse for spatial *lokalisering* af objekter at gøre. Den ventrale visuelle strøm omfatter derimod projektioner fra inferiore dele af temporal cortex og har sit endepunkt i område 9 og 46. Dette aktiveringsmønster menes at facilitere semantisk baseret objektgenkendelse (Kolb & Whishaw, 2003). De centrale kontrolprocesser i arbejdshukommelsen er især sårbare for læsioner i frontallapperne, og det er således karakteristisk, at patienter med frontale læsioner udviser eksekutive dysfunktioner af forskellig art. Læsioner begrænset til disse områder kan påvirke hukommelsesfunktioner qua en ineffektiv indlæringssevne, men forårsager ikke et "ægte" amnestisk syndrom per se (Schacter, 1987; Gade & Bruhn, 2004)³⁸.

4.2.2 Langtidshukommelse

Læsionsbaserede patientstudier samt brug af billeddannelsesteknikker til undersøgelse af såvel patienter som raske forsøgspersoner har medvirket til, at vi i dag kan skelne mellem separate systemer af langtidshukommelse. Denne type af hukommelse omfatter overordnet den mere permanente lagring af materiale og adskiller sig fra korttidshukommelsen ved 1) at have meget større kapacitet samt 2) ved at være langt mindre påvirkelig af interferens, når først informationen er konsolideret (Gade & Bruhn, 2004). Den følgende skitsering af langtidshukommelsens forskellige komponenter tager udgangspunkt i Squires (1992) model (se bilag 3).

³⁷ Som det vil fremgå i næste kapitel har visse forfattere (fx Sharma & Harvey, 2000) argumenteret for, at det netop er dette aspekt ved hukommelsen, som er karakteristisk svækket hos patienter med skizofreni.

³⁸ Som Schacter (1987) har fremhævet kan afgrænsede frontale læsioner forårsage specifikke hukommelsesvanskeligheder, som vedrører spatiotemporal information. Dette står imidlertid i umiddelbar kontrast til temporale og diencefale amnesier, som omfatter en global hukommelsessvækkelse for forskellige typer af materiale.

4.2.2.1 Deklarativ og non-deklarativ hukommelse

Overordnet skelnes der mellem deklarativ (eksplicit) og non-deklarativ (implicit) hukommelse, hvor førstnævnte vedrører evnen til at erindre eksplicite facts og begivenheder, og sidstnævnte omfatter hukommelse for forskellige typer af ikke-bevidste procedurer og færdigheder. Den implicite hukommelse er i sig selv en samlebetegnelse for forskellige typer af erindringer, som ikke umiddelbart kan ekspliciteres, fx hukommelse for motoriske færdigheder som at køre på cykel.

Evidensen for, at deklarative og non-deklarative hukommelsessystemer er dissocierede kommer fra studier af amnestiske patienter, som på trods af en læderet hukommelse for specifikke hændelser demonstrerer visse former for implicit indlæring, såfremt passende testprocedurer anvendes. Warrington & Weiskrantz (1968; i Baddeley, 2002) demonstrerede denne form for færdighedstilegnelse ved hjælp af *priming*strategier, hvor patienterne udviste større effektivitet på særlige hukommelsesprøver, såfremt de tidligere havde været eksponeret for materialet, der skulle indlæres. Denne facilitative effekt sås vel at mærke uden at forsøgspersonerne havde nogen form for eksplicit erindring om at have set materialet før.

Eftersom der hos fx H.M. ses bevaret procedural indlæringsevne, til trods for et svært amnestisk syndrom, kan det sluttes, at denne mere implicite hukommelse ikke kan være kritisk afhængig af temporallapsstrukturene, som denne patient operativt havde fået fjernet. PET-studier har antydnet, at mens den eksplicite hukommelse er forbundet med aktiviteten i systemet, der forbinder temporal- og frontallapperne samt Papez' ring, er implicit hukommelse i højere grad relateret til basalganglierne, cerebellum og neokortikale strukturer (Kolb & Whishaw, 2002).

4.2.2.2 Episodisk og semantisk hukommelse

Tulving (2002) har argumenteret for, at deklarativ hukommelse yderligere kan inddeles i episodisk og semantisk hukommelse – en skelnen, som ifølge denne forfatter er både heuristisk og biologisk relevant. Episodisk hukommelse betegner autobiografisk erindring, som er afhængig af den specifikke kontekst, mens semantisk hukommelse omfatter generel faktuel viden om verden, som er kontekstuafhængig. I såvel fylo- som ontogenetisk henseende er det episodiske hukommelsessystem ifølge Tulving (ibid.) det senest udviklede og udgør et unikt menneskeligt system, som er “vokset ud af” den semantiske hukommelse.

Med reference til Nielsens (1958; i ibid.) oprindelige studier argumenterer Tulving (ibid.) for en dissociation mellem temporal episodisk amnesi for personligt oplevede hændelser og en kategoriell semantisk amnesi for erhvervet sproglig og faktuel viden.

Neuroanatomisk adskiller disse to syndromer sig ved, at førstnævnte omfatter læsioner af hippocampale strukturer, mens sidstnævnte er afhængigt af skader i laterale temporale neokortex, med relativ bevarelse af hippocampale områder (ibid.). Endvidere er der på baggrund af læsionsstudier fundet antydninger af, at episodisk hukommelse kan være afhængig af en intakt forbindelse mellem højre ventrale frontal cortex og temporallapperne via fasciculus uncinatus. Semantisk hukommelse synes derimod at være afhængig af forbindelsen mellem venstre ventrale frontal cortex og temporallapperne via samme fiberbundet (Kolb & Whishaw, 2003).

Nyere funktionelle billeddannelsesstudier har bekræftet, at den mesiale del af temporallapperne spiller en vigtig rolle for episodisk hukommelse, men har også peget på, at andre regioner er involverede i indkodning og genkaldelse af episodiske erindringer. Forskellige regioner af præfrontal cortex er aktive i forbindelse med kontekstuelle egenskaber ved genkaldte hændelser, som for eksempel hvor og hvornår disse fandt sted. Endvidere har blandt andre Shallice (1994, i Wilson, 2002) og Tulving (1994) fundet evidens for selektiv, lateraliseret aktivering i præfrontale områder, afhængigt af, om den mentale operation involverer indkodning eller genkaldelse. Selvom disse fund har været opfattet som kontroversielle argumenterer disse forfattere på baggrund heraf for, at venstre frontallap er særlig vigtig for indkodning, mens højre frontallap er relativt mere involveret i genkaldelsen af information. Endelig har funktionelle billeddannelsesstudier suppleret den læsionsbaserede udforskning af episodisk hukommelse ved at påvise konsistent aktivering af især medial parietal cortex under episodisk genkaldelse (Rugg, 2002).

Hvorledes forholdet mellem episodisk og semantisk hukommelse skal forstås er stadig et spørgsmål forbundet med nogen kontrovers og evidensen har på dette område da heller ikke været entydig. Squire (1992) har således indvendt, at den semantiske hukommelse blot omfatter akkumuleringen af mange episodiske erindringer, hvor det kontekstuelle islet med tiden er blevet "udvisket".

4.2.3 Stadier i hukommelse

Det er ofte hensigtsmæssigt at inddele hukommelsesprocesser i tre aspekter, nemlig indkodning, lagring og genkaldelse (eng. retrieval)³⁹. Som Eriksson (1991) har påpeget, er indlærings- og genkaldelsesfaserne de lettest tilgængelige for forskningen, mens systemerne

³⁹ Tulving har endvidere tilføjet "ecphory" som en specifik fase i hukommelsesprocessen. Dette begreb henviser til en subjektiv følelse af tilfredsstillelse, som ifølge denne forfatter opstår i forbindelse med en vellykket genkaldelse af materiale (Andreasen, 2001).

bag selve lagringen af materiale er langt vanskeligere at belyse videnskabeligt. *Indkodning* betegner den proces, hvorigennem informationen registreres, *lagring* omfatter vedligeholdelsen af den registrerede information over tid og *genkaldelse* refererer til mobiliseringen af det lagrede materiale. I den sidstnævnte fase kan der yderligere skelnes mellem tre forskellige niveauer af fremdragelse: genkaldelse (eng. recall), genkendelse og primingbaseret demonstration af, at et givet materiale er indlært. Sidstnævnte er som tidligere nævnt primært associeret med aktivering i basalganglierne og cerebellum, mens genkaldelse og genkendelse er forbundet med aktiviteten i såvel hippocampale som frontale områder. Det ses ofte, hvorledes patienter med frontale læsioner udviser bedre evne til genkendelse end genkaldelse. Dette selektive deficit kan skyldes, at de ineffektive fremdragelsesstrategier, der kan iagttages hos denne gruppe, påvirker genkaldelsen i højere grad end genkendelsen (Wilson, 2002), eftersom sidstnævnte ikke kræver samme grad af bevidste søgestrategier.

4.2.4 Materialespecificitet og lateralisering af hukommelsesfunktioner

Kliniske studier af neurologiske patienter har vist, at der er betydelige forskelle i de typer af hukommelsesdeficits, der ses som følge af læsioner lokaliseret i henholdsvis venstre og højre hemisfære. Skader i højre temporallap har således været associeret med en nedsat præstation ved hukommelsesprøver, der anvender nonverbalt/visuospatialt materiale, mens skader i venstre temporallap har været relateret til en svækket hukommelse for verbalt materiale (Kolb & Wishaw, 2003). De nonverbale prøver omfatter test af ansigtsgenkendelse samt hukommelse for rumlig lokalisation og orientering; de verbale prøver vedrører oftest indlæring og genkaldelse af ordlister eller talrækker samt gengivelse af sætninger eller prosapassager. Der foreligger altså evidens for en vis grad af hemisfærisk specialisering, alt efter beskaffenheden af det foreliggende materiale, om end denne dissociation ikke i alle tilfælde har været entydig.

Et andet mønster af hemisfærisk asymmetri vedrører stadiespecifikke forskelle i præfrontal cortex' aktivering i forbindelse med henholdsvis indkodning og genkaldelse af materiale. Tulving et al. (1994) har fremsat den såkaldte HERA-model⁴⁰, som postulerer en større involvering af venstre præfrontal cortex ved indkodning af semantisk og episodisk information, mens højre præfrontal cortex menes at være relativt mere involveret ved genkaldelse af episodisk materiale. PET-studier har understøttet visse aspekter ved denne model, men ikke altid lige entydigt og konsistent.

⁴⁰ *Hemispheric Encoding and Retrieval Asymmetry.*

4.3 Neuropsykologisk undersøgelse af hukommelse

Hukommelsessystemernes cerebrale korrelater omfatter distribuerede neurale netværk, som er i tæt, kontinuerlig interaktion med hinanden. Ved neuropsykologisk undersøgelse af specifikke dele af hukommelsen er det i denne sammenhæng derfor hensigtsmæssigt at holde Tulvings (2002) iagttagelse in mente, nemlig, at “[...] in terms of memory systems, all tasks are multiply determined” (p. 5). Citatet henviser til, at ingen hukommelsesprøve kan belyse ét isoleret hukommelsessystem, men vil altid involvere flere aspekter ved hukommelsen. Selvom denne omstændighed potentielt besværliggør tolkninger af præstationen på givne hukommelsesprøver, vil vi i det følgende skitsere en række overordnede principper for neuropsykologisk undersøgelse af hukommelse.

Den neuropsykologiske undersøgelse af hukommelse finder sædvanligvis sted som en del af en bredere kognitiv udredning. Anvendelse af standardiserede neuropsykologiske testbatterier giver et bredt billede af patientens generelle kognitive tilstand og kan være med til at afgøre, hvorvidt hukommelsessvækkelsen kan anses som et primært fænomen (en form for amnesi) eller som en sekundær konsekvens af opmærksomhedsdeficits, koncentrationsvanskeligheder eller dårlige genkaldelsesstrategier (eksekutivfunktioner) (Gade & Bruhn, 2004). Anvendelse af mere specifikke hukommelsesbatterier (fx Wechsler Memory Scale) kan uddybe den bredspektrede kognitive undersøgelse og medvirke til en mere forfinet og detaljeret belysning af patientens hukommelse (Lezak et al., 2004).

Under den neuropsykologiske undersøgelse må det endvidere altid holdes for øje – ikke mindst ved kognitiv udredning af psykiatriske patienter – hvorvidt patientens kliniske eller medicinske status kan have haft indflydelse på præstationen. Som nævnt i kapitel 3 kan der desuden i denne forbindelse være særlige forbehold forbundet med anvendelse af traditionelle neuropsykologiske normer i evalueringen af skizofrene patienters kognitive status. Således har visse forskere (fx Gold & Harvey, 1993) fundet indikationer for, at eksisterende neuropsykologiske normer kan have tendens til at undervurdere de ofte mere subtile kognitive deficits, der kan ses hos skizofrene. I denne sammenhæng understreges behovet for et validt estimat af patientens præmorbid kognitive funktionsniveau, således at en given funktionssvækkelse kan påvises.

Wilson (2002) har opsummeret de vigtigste generelle spørgsmål i forbindelse med den neuropsykologiske undersøgelse af hukommelse, hvoraf de fleste er omtalt i det ovenstående:

- Hvad er personens generelle kognitive funktionsniveau?
- Hvad er det sandsynlige præmorbid kognitive funktionsniveau?
- Er der tale om et organisk hukommelsesdeficit?

- Er der forskelle i evnen til genkendelse vs. genkaldelse?
- Er der forskelle i verbale vs. visuelle hukommelsesevner?
- I hvilken grad kan hukommelsesproblemerne skyldes sproglige, perceptuelle eller opmærksomhedsdeficits?
- Hvorledes kan den opnåede score sammenlignes med præstationen hos alderssvarende individer fra den generelle befolkning?
- Kan en evt. forbedring i præstation over tid tilskrives en øvelseseffekt? (*vores tilføjelse*)
- Kan den kognitive præstation være påvirket af patientens kliniske eller medicinske status? (*vores tilføjelse*)

4.3.1 Undersøgelse af korttidshukommelse

Korttidshukommelsen kan måles ved gentagelse af fx sætninger og/eller cifre. Et aspekt ved korttidshukommelsen er den umiddelbare hukommelse, hvor informationen holdes i sekunder eller få minutter. Kapaciteten i den umiddelbare hukommelse testes oftest ved hjælp af spændviddeprøver, hvor den undersøgte bliver bedt om at gentage en talrække eller sætninger, der gradvist bliver længere. Arbejdshukommelsen anses som en udvidelse af den umiddelbare hukommelse og afprøves som regel ved, at den information, der kortvarigt skal holdes "online" i tillæg skal manipuleres eller overvejes. Ofte testes denne del af hukommelsen ved, at patienten skal udføre mentale regneoperationer eller repetere talrækker i omvendt rækkefølge af, hvad der bliver sagt. Der skelnes i denne forbindelse hyppigt mellem visuel og verbal korttidshukommelse, hvor førstnævnte undersøges ved gengivelse af visuelle mønstre/figurer og sidstnævnte ved ord- eller sætningsgengivelse.

4.3.2 Undersøgelse af langtidshukommelse

Eftersom indkodning og genkaldelse er lettest at undersøge, lægges hovedvægten oftest på disse to faser af langtidshukommelsen i den neuropsykologiske undersøgelse. I indlæringsfasen præsenteres den undersøgte for det materiale, der senere skal genkaldes. For test af verbal hukommelse drejer det sig oftest om ordlister af forskellig art og længde og for test af visuel hukommelse anvendes mønstre eller figurer. Mellem indkodnings- og genkaldelsesfasen skabes interferens ved, at testpersonen afledes med andre opgaver. Rationalet for en sådan afledning beror på, at bevaret indprentningsevne og langtidshukommelse netop er påkrævet for fastholdelse af det indlærte trods interferens (Gade & Bruhn, 2004). I genkaldelsesfasen kan forskellige aspekter ved fremdragelsesevnen

belyses: fri genkaldelse, hvor materialet mobiliseres uden støtte, styret genkaldelse, hvor genkaldelsen understøttes af prompting, eller genkendelse, som betragtes som et relativt mindre krævende hukommelsesmål (Gade, 1997).

Semantisk langtidshukommelse kan belyses ved, at den undersøgte bliver bedt om at definere ord og begreber, ved test af almenviden eller ved ordmobiliseringsprøver, hvor så mange ord som muligt inden for en bestemt kategori (fx dyr) skal genereres. Den episodiske langtidshukommelse testes sædvanligvis ved indlæring og genkaldelse eller genkendelse af verbalt og visuelt materiale. Verbale genkaldelsesopgaver er blandt de mest anvendte af alle hukommelsestests, eftersom disse er særligt sensitive over for organiske skader (Wilson, 2002). Ofte involverer disse prøver, at testpersonen skal gengive en prosapassage.

4.3.3 Buschkes listeindlæring med selektiv påmindelse (SRT)

Eftersom Buschkes Listeindlæring med selektiv påmindelse (Buschke, 1973) vil indgå som et hukommelsesmål i specialets empiriske del, skal principperne for denne prøve kort opsummeres her. Testmaterialet består af en liste med 10 ord, som i indlæringsfasen præsenteres for den undersøgte. Umiddelbart efter hvert forsøg på gengivelse gentager undersøgeren de ord, der ikke blev genkaldt i det foregående forsøg (selektiv påmindelse) og testpersonen bliver på ny bedt om at genkalde sig så mange ord som muligt fra listen. Således fortsætter man, indtil personen genkalder alle 10 ord 2 gange i træk, dog maksimalt 10 forsøg. Den undersøgte oplyses ikke om, at prøven gentages efter 10 min. I genkaldelsesfasen bliver den undersøgte bedt om at genkalde så mange ord som muligt, og der gives sædvanligvis kun ét forsøg. I prøvens genkendelsesdel oplæser undersøgeren fra en liste med 20 ord, hvoraf 10 af disse figurerede på den oprindelige liste og de resterende 10 er nye ord. Ordene optræder i tilfældig rækkefølge og nogle af de nye ord ligger tættere op ad de tidligere præsenterede end andre. Forsøgspersonen skal med et "ja" eller "nej" angive, hvorvidt han mener et givet ord var med på den oprindelige liste.

Ud fra denne prøve kan en række forskellige dimensioner ved hukommelse uddrages med henblik på analyse. Således indeholder SRT såvel mål for kort- som langtidshukommelse og genkaldelse såvel som genkendelse. Ud over genkaldelse kan også aspekter som indlæring og lagring af det præsenterede materiale belyses ved denne hukommelsesprøve (Buschke, 1973; Buschke & Fuld, 1974). Som vi skal se, er SRT en egnet hukommelsestest i forhold til at evaluere en række hypoteser vedrørende hukommelsesfunktioner hos skizofrene patienter. En ulempe er dog, at prøven kun indeholder verbalt materiale og dermed ikke kan medvirke til en afklaring af, hvorvidt der er forskel på verbale og visuelle aspekter ved hukommelse hos

skizofrene. Grundet specialets relativt begrænsede rammer har det været nødvendigt at foretage en prioritering, i forhold til, hvilke mål der vil blive fokuseret på i den empiriske del af opgaven. Vi har valgt at beskæftige os med målene *Supraspan*, *Consistent Long Term Recall* og *Reminders*, som vil blive beskrevet i forbindelse med den empiriske undersøgelse i kapitel 8 (se bilag 7, afsnit (6)).

4.4 Opsummering

Neuropsykologisk baseret klassifikation og undersøgelse af hukommelse hviler på en opfattelse af vores evne til at tilegne, fastholde og mobilisere information som resultat af aktiviteten i multiple dissocierede, men interagerende, neurale systemer. En sådan nonholistisk anskuelse af hukommelsen er empirisk understøttet af læsionsbaserede patientundersøgelser og moderne billeddannelsesstudier af hukommelsesprocesser i hjerneskadede og -raske individer. Klinisk kan dette dissociative islæt ved hukommelse iagttages ved, at læsioner selektivt kan påvirke visse aspekter ved hukommelsen, alt imens andre dele af hukommelsessystemet kan være relativt bevarede. Ved mistanke om en kompromitteret hukommelse er det derfor vigtigt ved den neuropsykologiske undersøgelse at belyse samtlige aspekter af hukommelse, hvilket ideelt afstedkommes ved anvendelse af specifikke hukommelsesbatterier. Ligeledes er det essentielt at afgøre, hvorvidt en given hukommelsessvækkelse er et primært fænomen eller en sekundær konsekvens af andre faktorer, som for eksempel opmærksomhedsdeficits, koncentrationsvanskeligheder, sproglige forstyrrelser, ineffektive genkaldelsesstrategier eller patientens kliniske eller medicinske status. Dette kapitel har præsenteret en generel indføring i basal neuropsykologisk hukommelsesteori, som i det følgende kapitel vil danne den teoretiske ramme for belysningen af hukommelse hos skizofrene ud fra studier rapporteret i litteraturen. Sidstnævnte vil så igen danne grundlag for specialets empiriske undersøgelse af en række hukommelsesfunktioner hos en gruppe af debuterende, drug-naïve skizofrene patienter.

5. Hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni

Kraepelin og Bleuler, de tidlige pionerer inden for skizofreniforskningen, anså hukommelse for at være relativt upåvirket blandt skizofrene patienter⁴¹. Dette kan måske i dag virke lidt påfaldende, eftersom et stort antal studier siden midten af forrige århundrede har fremlagt robust og konsistent dokumentation for, at denne patientgruppe er karakteriseret ved forskellige typer og grader af hukommelsesforstyrrelser. Hos nogle individer er deficits endog af en så prominent sværhedsgrad, at visse forfattere (fx McKenna et al., 1990; McKenna et al., 2002) har argumenteret for eksistensen af en særlig undergruppe af skizofrene patienter, kendetegnet ved en decideret "skizofren amnesi". Som Cirillio & Seidman (2003) har pointeret kan disse uoverensstemmelser mellem den tidlige og senere forsknings syn på hukommelsens forfatning ved skizofreni måske skyldes, at man i dag er blevet bedre til såvel at klassificere hukommelsen som at undersøge den.

For bedre at kunne forstå sygdommens natur, dens neurobiologiske basis samt de typer af problemer, den medfører for patienter i deres daglige liv, er det vigtigt at definere den kognitive profil forbundet med skizofreni (Mohamed et al., 1999). Således blev graden og omfanget af kognitiv svækkelse hos skizofrene patienter belyst af Heinrichs & Zakzanis (1998) i en metaanalyse af 204 studier, som var gennemført i årene 1980-1997. Her sammenlignede forfatterne skizofrene og raske kontrolpersoners præstation på en bred vifte af neuropsykologiske tests ved at beregne effektstørrelser⁴² for de observerede afvigelser. De skizofrene grupper klarede sig signifikant dårligere end kontrollerne på næsten alle kognitive prøver, og effektstørrelserne for disse forskelle lå imellem 0.46 (for eksekutive funktioner) og 1.41 (for global verbal hukommelse). Metaanalysens resultater giver således en antydning af, at mens omfanget af kognitiv svækkelse strakte sig over samtlige af de undersøgte neuropsykologiske domæner, var sværhedsgraden af kognitive deficits størst på generelle mål for hukommelse.

Calev og hans kolleger (Calev et al., 1983, Calev, 1984) var blandt de første forskere til at rapportere detaljeret evidens for, at en substantiel svækkelse af den episodiske langtidshukommelse udgør en væsentlig del af den kognitive profil ved skizofreni (McKenna et al., 2002). Siden har mange studier bekræftet disse oprindelige antagelser om en robust

⁴¹ Selvom Kraepelin anvendte termen "*dementia praecox*" om denne sindslidelse, var det hans opfattelse, at demensen primært vedrørte svækkelse af emotionelle og viljemæssige fakulteter, mens hukommelse i sammenligning var minimalt påvirket (McKenna et al., 2002).

⁴² Effektstørrelsen (oftest beregnet som Cohens *d*) er et groft statistisk mål for, i hvilken grad et fænomen er til stede i populationen, og er baseret på forskellen mellem patienters og kontrollers gennemsnit, udtrykt i standardafvigelsesenheder (Howell, 2002).

association mellem skizofreni og hukommelsessvækkelse, og de fleste forskere rapporterer således i dag om fund af hukommelsesforstyrrelser i forskellige stikprøver af skizofrene patienter.

Især to spørgsmål har optaget denne del af forskningen. For det første spørgsmålet om, hvorvidt hukommelsesdeficits konstituerer primære følger af sygdommen, eller om en svækkelse inden for dette kognitive domæne snarere skal opfattes som en indirekte konsekvens af andre forhold. Generelt set betragtede tidligere forfattere hukommelsesdeficits blandt skizofrene som en sekundær følge af opmærksomhedsforstyrrelser, eksekutive dysfunktioner, psykiatriske symptomer eller bivirkninger af den antipsykotiske eller supplementære medicin (Landrø, 1994)⁴³. Imidlertid peger en del af den nyere forskning på, at hukommelsesforstyrrelser (i lighed med andre kognitive deficits) måske snarere skal anses som primære konsekvenser af skizofreniens patologiske mekanismer (Saykin et al., 1991; 1994; Stip, 1996). Et andet spørgsmål, man i de senere år har forsøgt at afklare, vedrører den relative sværhedsgrad af hukommelsesdeficits sammenlignet med øvrige kognitive dysfunktioner og det generelle intellektuelle funktionsniveau. Alt imens en lang række neuropsykologiske studier har vist, at skizofrene patienters præstation på kognitive tests generelt befinder sig 1-2SD under raske kontrollers niveau, har visse studier antydnet, at afvigelsen på hukommelsesprøver specifikt kan nå helt ned til 3SD under gennemsnittet for normale (Saykin, 1991; 1994; Harvey & Sharma, 2002). Sådanne fund påpeger hukommelsesforstyrrelsernes potentielle status som specifikke deficits i den kognitive profil ved skizofreni.

Spørgsmål som de to ovenstående vedrørende hukommelsesprofilen ved skizofreni er vigtige at afklare af såvel teoretiske som praktiske årsager. Teoretisk kan et givet mønster af hukommelsesdeficits give antydninger af, hvilke patologiske neurale mekanismer er involverede i skizofreniens årsager og udvikling. På den praktiske side har kortlægningen af en neuropsykologisk profil ved skizofreni implikationer for, hvorledes vi tilrettelægger rehabiliteringen af disse patienter og hvilke behandlingsstrategier, der sandsynligvis vil være mest hensigtsmæssige (Perry et al., 2000). Og med påvisningen af, at hukommelsesdeficits ved skizofreni sandsynligvis er særligt forbundet med en ringe langtidsprognose i socialt, erhvervsmæssigt og rehabiliteringsmæssigt henseende, er incitamentet yderligere styrket for

⁴³ Gold (2004) har i denne sammenhæng pointeret, at skulle hukommelsesdeficits vise sig blot at være sekundære i forhold til fx kliniske symptomer, smuldrer rationalet for at advokere for kognition som distinkt mål for den terapeutiske indsats ved skizofreni.

at tilstræbe en så valid kortlægning af den neuropsykologiske profil som muligt – såvel i forskningen som i klinikken (Green, 1996; Green et al., 2002).

Dette kapitel vil blive indledt af en kort oversigt over en række særlige metodologiske problemstillinger forbundet med empiriske forsøg på at beskrive en specifik kognitiv profil for skizofreni. Som det vil fremgå kan disse metodevanskeligheder være en vigtig medvirkende faktor til, at neuropsykologiske studier af skizofrene patienters kognitive funktion har produceret inkonsistente fund. På baggrund af denne oversigt vil vi med reference til såvel originale undersøgelser som metaanalytiske studier og andre oversigtsartikler evaluere evidensen for, hvorvidt der ved skizofreni ses et specifikt mønster af relativt svækkede og bevarede hukommelsessystemer. Med udgangspunkt i en sådan skitsering af hukommelsesprofilen ved skizofreni vil vi undersøge, i hvilket omfang dette mønster af deficits lader sig sammenligne med andre organisk baserede hukommelsesforstyrrelser, herunder amnestisk syndrom og demens. Endelig følger en diskussion af, hvorvidt der er grundlag for at antage, at hukommelsesdeficits ved skizofreni udgør primære kognitive forstyrrelser ved skizofreni, eller om de må anses for at være sekundære konsekvenser af andre faktorer. Vi vil i denne forbindelse endvidere vurdere evidensen for at betragte hukommelsesforstyrrelser som et specifikt kognitivt deficit ved skizofreni eller om problemer inden for dette domæne bedre kan forklares ved svækkelse inden for andre kognitive funktioner. Kapitlet afrundes med en kort evaluering af grundlaget for at antage, at der blandt skizofrene kan uddifferentieres en gruppe af patienter med en specifik amnestisk subtype af skizofreni.

5.1 Særlige problemer forbundet med kortlægning af specifik kognitiv profil ved skizofreni

De *generelle* metodemæssige problemstillinger ved udforskningen af kognitive forstyrrelser hos skizofrene blev skitseret i kapitel 3. Der er imidlertid en række særlige vanskeligheder forbundet med forsøg på kortlægning af *specifikke* mønstre af kognitive deficits ved skizofreni (som blandt andet er dette kapitels ærinde). Flere forfattere (fx Stip & Lussier, 1996; Mohamed et al., 1999; Perry et al., 2000) har i denne forbindelse påpeget, at de mange inkonsistente fund, som forskellige neuropsykologiske studier har produceret, delvist kan tilskrives metodologiske faktorer. Det er derfor nødvendigt at anskueliggøre en række af disse problemstillinger i det følgende.

5.1.1 Psykometriske og statistiske problemstillinger

5.1.1.1 Matchning af tests for sværhedsgrad, sensitivitet og reliabilitet

De fleste neuropsykologiske tests adskiller sig fra hinanden med hensyn til sværhedsgrad, sensitivitet og reliabilitet, og empiriske fund må tolkes med disse psykometriske begrænsninger in mente (Mohamed et al., 1999).

I forbindelse med forsøg på kortlægning af en kognitiv profil ved skizofreni må man for det første sikre sig, at det givne mønster af relative styrker og svagheder er et reelt udtryk for differentielle kognitive evner og ikke blot en refleksion af, at de anvendte neuropsykologiske tests varierer i sværhedsgrad. En kalibrering af testenes kompleksitet må således finde sted, før sikre argumenter om selektive deficits kan fremføres. Calev et al. (1983) og Calev et al. (1987) har i denne sammenhæng anbefalet en metodologi, hvor gennemsnit, varianser, reliabilitetskoefficienter og fordelingskurver matches, såvel på opgave- som på item-niveau.

For det andet er det essentielt at undersøge, i hvor høj grad de anvendte tests er ensartede i evnen til at skelne mellem forskellige grupper af individer på baggrund af en given præstation. Neuropsykologiske tests kan variere betragteligt i deres sensitivitet over for følgerne af hjerneskade og dermed, hvad der ifølge den enkelte test betragtes som normal vs. subnormal præstation. Såfremt et testbatteri er sammensat af prøver, som har vidt forskellige sensitivitetsgrader, kan risikoen øges for falsk negative fund. Egeland et al. (2003) har derfor anbefalet, at der anvendes adskillige tests til at belyse samme kognitive domæne med henblik på minimering af denne risiko.

Endelig er det for det tredje vigtigt, at testenes grad af reliabilitet tages i betragtning. Såfremt der i undersøgelser, som studerer ændringer i kognitiv funktion over tid, anvendes neuropsykologiske tests med forskellige niveauer af reliabilitet, kan der fremkomme psykometriske artefakter, som potentielt kan fejltolkes som reelle forskelle i den kognitive profil. Set i lyset af dette speciales emnefelt er det væsentligt at bemærke, at særligt hukommelsestests har været forbundet med lavere reliabilitetskoefficienter end andre kognitive mål (Tyson et al., 2005)⁴⁴. Denne omstændighed kan have bidraget til de mange inkonsistente fund, som netop karakteriserer forskningen inden for dette kognitive domæne hos skizofrene, og der opfordres derfor til forsigtighed i tolkningen af givne resultater.

5.1.1.2 Antallet af tests

Anvendelse af et omfattende testbatteri, som søger at belyse samtlige neuropsykologiske domæner, er vigtigt 1) for at kunne beskrive en så valid kognitiv profil for skizofrene som

⁴⁴ Selvom rapporterede reliabilitetskoefficienter har varieret i størrelsesorden, synes der dog at være generel enighed om, at test-retest reliabiliteten for verbale hukommelsesmål ofte er lavere end for andre kognitive prøver. Lezak et al. (2004) har for Buschkes SRT, som er det anvendte hukommelsesmål i specialets empiriske del, angivet en test-retest reliabilitet på mellem 0.41-0.62, hvilket må siges at være i underkanten af det acceptable.

muligt, 2) for at kunne tage højde for, hvorvidt en svækket præstation på en given prøve kan forklares ved vanskeligheder inden for andre kognitive domæner, og 3) for at kunne komme så tæt som muligt på en anatomisk og funktionel kortlægning af den regionale involvering ved skizofreni (Saykin et al., 1994). I forhold til en bestemmelse af, hvorvidt der i forbindelse med skizofreni ses en selektiv hukommelsesforstyrrelse, er det således vigtigt at sikre sig, at den svækkede præstation på hukommelsesprøver ikke udelukkende kan tilskrives fx opmærksomhedsproblemer eller eksekutive dysfunktioner. Risikoen for, at vanskeligheder fejlattribueres til andre faktorer, kan reduceres ved anvendelse af et stort antal neuropsykologiske tests, som belyser så mange kognitive domæner så grundigt som muligt.

5.1.1.3 Opgørelse og analyse af testresultater

Der er store forskelle blandt studier i måden, hvorpå neuropsykologiske data opgøres og analyseres. Mens nogle studier vælger at basere tolkninger på individuelle testscores (fx Mohamed et al., 1999), anvender andre sammensatte indeksscores (fx Saykin et al., 1991). Der kan være fordele og ulemper forbundet med begge fremgangsmåder, hvoraf blot de vigtigste skal bemærkes her. Saykin et al. (ibid.) baserede deres tolkninger af skizofrenes og kontrollers neuropsykologiske profiler på beregningen af såkaldte standardiserede residualscores. Disse udgør et sammensat mål, hvor patienternes individuelle råscores er konverteret til z-scores på basis af kontrolgruppens gennemsnit og standardafvigelser. Målene er sammensat af præstationer på forskellige tests inden for samme kognitive domæne og er justeret for alder, uddannelse, køn samt præstationen inden for potentielt konfunderende neuropsykologiske domæner (Cirillo & Seidman, 2003). Resultatet er en overskuelig profil af afvigelser fra kontrolgruppens gennemsnit, som er sat til 0 og en standardafvigelse på 1. Fordelen ved denne opgørelsesmetode er, at mængden af data reduceres og at man undgår for mange parvise sammenligninger, som kan øge risiko for type-1 fejl. Dog har flere forfattere kritiseret denne form for dataanalyse (fx Blanchard & Neale, 1994; Mohamed et al., 1999), primært af to årsager. For det første kan anvendelsen af den raske kontrolgruppes standardafvigelse til at generere z-scores i patientgruppen på kunstig vis forøge z-score forskelle, såfremt standardafvigelserne i kontrolgruppen har været lavere (hvilket, sammenlignet med skizofrene patientgrupper, oftest vil være tilfældet) (Cirillo & Seidman, 2003). For det andet kan reduktionen af data potentielt maskere vigtige kvalitative forskelle i de enkelte individers løsningsstrategier, processeringsmetoder og fejltyper. Analyse af individuelle testscores er ifølge kritikerne essentiel for at kunne dissekere hver kognitiv

funktion i dennes komponentprocesser og for at kunne danne sig et så nøjagtigt indtryk som muligt af individets kognitive styrker og svagheder.

5.1.2 Forskelle i stikprøve, design og testprocedurer

Ved forsøg på bestemmelse af en overordnet kognitiv profil, som er karakteristisk for skizofreni, konfronteres man i litteraturen ofte med meget forskelligartede fund, som i mange tilfælde kan have karakter af at være direkte modstridende. Denne omstændighed kan være et udtryk for, at lidelsens heterogenitet ikke umiddelbart tillader en sådan specificering af en overordnet profil, men kan også have at gøre med, at der studier imellem er store forskelle på de metoder, der anvendes. Forskelle i stikprøvernes sammensætning, designets udformning og valg af neuropsykologiske prøver kan således problematisere sammenligneligheden på tværs af studier, og givne kognitive profiler lader sig som følge heraf vanskeligt reproducere fra den ene empiriske undersøgelse til den anden. Mange af de overordnede metodologiske temaer inden for den neuropsykologiske skizofreniforskning, som blev skitseret i kapitel 3, gælder således også for dette kapitels mere specifikke bestemmelse af hukommelsesprofilen ved skizofreni.

5.1.3 Kontrol for mulige konfunderende demografiske og kliniske faktorer

Stip & Lussier (1996) har opridset følgende variabler, som kan påvirke skizofrene patienters præstation på hukommelsesprøver: motivation, alder, køn, uddannelsesniveau, IQ, sygdomsvarighed, alder ved debut, psykopatologisk sværhedsgrad, institutionalisering, komorbiditet samt ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) (se 6.3.2.1). Det er imidlertid et fåtal af studier, som formår at tage samtlige af disse faktorer i betragtning. Kontrol for visse potentielt konfunderende forhold er dog uomgængelig i forbindelse med forsøg på karakteristik af hukommelsesfunktioner ved skizofreni samt disses relative prominens vis-à-vis øvrige kognitive funktioner.

Eksempelvis er det i forbindelse med neuropsykologisk vurdering af skizofrene patienters kognitive status vigtigt at kovariere for såvel psykopatologisk (se 5.4.1.1) som medicinsk (se 5.4.1.2) status, eftersom disse variabler kan have indflydelse på præstationen ved den neuropsykologiske undersøgelse.

Endvidere er det essentielt, at der kontrolleres for, hvorvidt en tilsyneladende svækket hukommelse bedre kan forklares ved deficits inden for andre kognitive domæner, som fx opmærksomhed (se 5.4.2.1) og eksekutive funktioner (se 5.4.2.2). Uden at kovariere for

præstationen inden for disse områder er det ikke muligt at afgøre, hvorvidt hukommelsesforstyrrelser kan betragtes som specifikke deficits ved skizofreni eller må tilskrives vanskeligheder inden for andre kognitive funktioner (Landrø et al., 2001). Det er også væsentligt at afgøre, hvorvidt hukommelsesdeficits ses uafhængigt af eller som en del af en mere generel intellektuel funktionssvækkelse (se 5.4.2.3). Rapport et al. (1997) har i denne forbindelse beklaget, at alt for få studier har korrigeret for IQ i deres udforskning af deficitmønstre ved skizofreni.

Både Perry et al. (2000) og Harvey & Sharma (2002) har imidlertid pointeret, at såfremt der i den kognitive profil kan iagttages et dissociativt mønster af relativt svækkede og bevarede hukommelsessystemer, kan dette ses som en indikation for, at hverken en generelt nedsat intellektuel funktion, kliniske symptomer eller ringe motivation kan være årsagsfaktor. Variabler som disse ville nemlig i så fald ifølge disse forfattere sandsynligvis indvirke ensartet på samtlige aspekter ved hukommelsen og ikke på differentiell vis. Validiteten af dette argument kan imidlertid diskuteres. Eksempelvis forekommer det ikke usandsynligt, at kliniske symptomer kunne påvirke mål for korttids- og langtidshukommelse i forskellig grad, eftersom især førstnævnte er påvirkelig overfor distraherende faktorer.

5.2 Hukommelsesprofiler ved skizofreni

Vi vil i dette afsnit opridsse og diskutere empiriske fund fra den nyere neuropsykologiske skizofrenilitteratur med henblik på at vurdere mønstret af hukommelsessvækkelse associeret med sygdommen. Litteraturgennemgangen vil af strukturelle hensyn være opbygget på tilnærmelsesvis samme facon som i kapitel 4, hvor de forskellige hukommelsessystemer blev beskrevet. Først vi tager hul på denne diskussion, vil vi dog først forsøge at skabe et overblik ved at se på prævalensen, omfanget og sværhedsgraden af hukommelsesforstyrrelser blandt skizofrene. I denne forbindelse vil vi endvidere kort redegøre for rationalet bag antagelsen om, at hukommelsesforstyrrelser kan ses som endofænotypiske for skizofreni.

5.2.1 Hyppighed, omfang og sværhedsgrad

I studiet af 24 enæggede tvillingepar, som var diskordante for skizofreni, fandt Goldberg et al. (1993b), at op mod 80% af stikprøvens skizofrene halvdel scorede lavere på udvalgte tests for hukommelse end deres raske tvilling. Dette fund kan ses som indikation for, at hukommelsesforstyrrelser optræder med stor hyppighed i skizofrene patientgrupper. Andre studier har desuden påvist, at disse deficits optræder i samme omfang i såvel nydiagnosticerede som kroniske tilfælde og hos såvel umedicinerede som

langtidsmedicinerede individer (Saykin et al., 1991; Hoff & Kremen, 2003; Harvey et al., 2004). Heinrichs & Zakzanis (1998) rapporterede i deres metaanalytiske studier om fund af tilsvarende størrelsesorden. Deres beregninger var baseret på en samlet stikprøve af i alt 7.420 skizofrene patienter og 5.865 raske kontrolpersoner, som oprindeligt havde indgået i 204 publicerede studier. Forfatterne fandt, at 78% af de skizofrene scorede under medianen på globale mål for verbal hukommelse, hvilket understøtter antagelsen om, at denne type deficits er meget udbredte blandt disse patienter.

Selv om blandt andre Paulsen og hans kolleger (1995) har fremhævet den høje grad af heterogenitet mht. typer og sværhedsgrad af hukommelsesdeficits blandt skizofrene generelt, synes der imidlertid at være enighed om, at skizofrene patienter på gruppeniveau er svækkede i næsten alle aspekter af hukommelse (Landrø et al., 2001). McKenna et al. (1990) konkluderer således på baggrund af deres undersøgelsesresultater, at hukommelsesdeficits er hyppige blandt skizofrene, og at de har samme sværhedsgrad som hukommelsesforstyrrelser hos hjerneskadede patienter. Og som vi vil vende tilbage til senere, er der i metaanalytiske studier fundet store statistiske effektstørrelser for afvigelserne på hukommelsesmål blandt skizofrene i forhold til raske kontroller (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Aleman et al., 1999).

Af disse indledende oversigtsbetragtninger fremgår det, at hukommelsesforstyrrelser blandt skizofrene er et hyppigt fænomen, som i mange tilfælde omfatter adskillige dele af hukommelsen, og som kan være af en sværhedsgrad, der er sammenlignelig med organisk betinget hukommelsessvækkelse.

5.2.2 Er hukommelsesforstyrrelser endofænotypiske for skizofreni?

Inden for den neuropsykologiske del af skizofreniforskningen har der gennem de senere år gradvist udviklet sig en stadig større interesse for, hvorvidt en bestemmelse af en kognitiv endofænotype ved skizofreni er mulig. Forsøg på at påvise sådanne endofænotypiske mønstre af deficits er motiverede af den biologiske forsknings hidtil begrænsede succes med konsistent at kunne identificere kandidatgener, som kan tænkes at udgøre sygdommens genetiske grundlag. En bestemmelse af kognitive endofænotyper vil være nyttig, fordi en sådan kan medvirke til en hensigtsmæssig retningsangivelse af den videre udforskning af skizofreniens patologiske årsager, mekanismer og udviklingsmønstre.

Endofænotypen kan ifølge Bratti & Bilder (2006) defineres som en karakteristisk komponent ved sygdommen, som kan identificeres og måles og som har et simplere arvemønster end den fulde fænotype af sygdommen. Endofænotyper kan være af biokemisk, neuroanatomisk og neuropsykologisk natur. Såfremt specifikke kognitive forstyrrelser kan

påvises hos førstegradsslægtninge til skizofrene patienter, er der måske grundlag for at kunne betragte disse som neuropsykologiske endofænotyper ved sygdommen⁴⁵.

I Goldberg et al.s (1993b) studier af diskordante, konkordante og raske tvillingepar kunne der således blandt førstegradsslægtninge til skizofrene (i.e. individer med en skizofren tvilling) iagttages en tendens til flere kognitive vanskeligheder end hos individer, der ikke var tvilling til en skizofren (og dermed ikke var genetisk prædisponeret for sygdommen). Præstationen på kognitive prøver blandt slægtninge til skizofrene patienter placerede dem generelt imellem niveauet for deres skizofrene familiemedlem og normale kontrolpersoner. Endvidere har der været rapporteret om en tendens til, at førstegradsslægtninge til skizofrene patienter har et *mønster* af kognitive vanskeligheder, som er meget lig det, der ses hos patienter, som oplever deres første psykotiske episode, om end af langt lettere sværhedsgrad (Bratti & Bilder, 2006). I påvisningen af dette mønster har verbale (og i en mindre grad visuelle) hukommelsesproblemer og opmærksomhedsdeficits udgjort de mest robuste fund (ibid.).

Selvom det endnu er for tidligt at fremsætte generelle konklusioner, er empiriske resultater som de ovenstående med til at understrege lidelsens genetiske indflydelse og kan præliminært medvirke til fremsættelse af testbare hypoteser om, at hukommelsesdeficits udgør en væsentlig del af den kognitive endofænotype for skizofreni. På neuralt niveau kan robuste påvisninger af forstyrrelser i frontotemporale kredsløb blandt skizofrene patienter i denne henseende ses at understøtte teorier om hypotetiske endofænotypiske hukommelses- og opmærksomhedsforstyrrelser.

5.2.3 Korttidshukommelse/arbejdshukommelse

Overordnet set eksisterer der relativt større uenighed om, hvorvidt korttidshukommelsen er påvirket hos skizofrene end det er tilfældet mht. arbejdshukommelse. For førstnævntes vedkommende bærer evidensen således præg af at være mere inkonsistent end ved sidstnævnte, hvor der ses en relativt klar tendens til, at de fleste studier rapporterer om nogen grad af svækkelse (fx McKenna et al., 1990; Stip, 1996; Stip & Lussier, 1996).

I det føromtalte tvillingestudie fandt Goldberg et al. (1993b) ingen signifikante forskelle mellem den syge og den raske tvilling ved mål for hukommelsesspændvidden, såfremt en talrække blot skulle gentages i samme rækkefølge som den blev præsenteret⁴⁶. Imidlertid sås

⁴⁵ Forsøg på empirisk påvisning af sådanne profiler af neuropsykologiske deficits blandt slægtninge til skizofrene patienter er behæftet med en række metodologiske vanskeligheder, som vi af pladshensyn desværre ikke kan komme nærmere ind på her.

⁴⁶ De fleste studier, der er refereret i teksten, har anvendt Wechslers (1955) Digit Span Forward Task og Digit Span Backward Task (på dansk hhv. talspændvidde forfra og bagfra) som mål for den verbale

en tendens til, at den skizofrene patient klarede sig dårligere end sin tvilling, når cifrene skulle gengives i omvendt rækkefølge⁴⁷. Dette fund kan ses som en indikation af, at mens den umiddelbare korttidshukommelse fremstår relativt intakt, kan der ved prøver, som betoner elementer af arbejdshukommelsens funktion, observeres forstyrrelser blandt skizofrene.

Også Landrø et al. (2001) viste, at mens korttidshukommelsen ikke var signifikant svækket hos en gruppe af unge skizofrene patienter i forhold til præstationsniveauet hos normale kontroller, sås en signifikant påvirkning af patienternes arbejdshukommelse. Disse forfattere anvendte talspændviddeprøver som mål for korttidshukommelse, mens arbejdshukommelsen blev testet ved hjælp af PASAT⁴⁸. Ved sidstnævnte test anmodes patienten om at addere 60 par af cifre, således at de to sidste i talrækken hele tiden lægges sammen. Hvis følgende tal læses højt, "2-8-6-1-9", er de korrekte svar (første respons gives efter "8" er oplæst): "10-14-7-10". Tallene præsenteres i fire forskellige tempi, hvor sværhedsgraden tilsvarende øges. Opgaven betragtes som relativt vanskelig. Raske midaldrende individer opnår 72% korrekte svar ved den langsomste oplæsning og kun 45% ved den hurtigste (Lezak et al., 2004). Prøven er meget sensitiv over for arbejdshukommelsesrelaterede deficits idet den kræver udførelse af mentale regneoperationer under distraktion samt opretholdelse af et jævnt tempo.

Egeland og hans kolleger (2003) undersøgte mønstret og specificiteten af hukommelsesforstyrrelser hos en gruppe af skizofrene patienter (N=53), sammenlignet med profilen hos 50 depressive og 50 raske individer. Et af studiets mest prominente fund var, at de to kliniske patientgrupper klarede sig markant dårligere end de raske kontrolpersoner på

hukommelsesspændvidde. Fremgangsmåden for administration af disse prøver er kort beskrevet i kapitel 4, afsnit 4.3.1.

⁴⁷ Som nævnt i kapitel 4 betragtes talspændvidde forfra af nogle som et mål for korttidshukommelse og talspændvidde bagfra som beroende på arbejdshukommelsens funktion, idet informationen aktivt skal vedligeholdes på samme tid med, at den forarbejdes (fx Lezak et al., 2004). Andre er af den holdning, at en prøve skal stille større krav til informationsbearbejdning (i.e. have en større "arbejds"-komponent) end talspændvidde bagfra, førend der er tale om en reel test af arbejdshukommelse. Disse forhold er en illustration af, hvorledes der hverken blandt forskere eller klinikere eksisterer absolut konsensus vedrørende kategoriseringen af specifikke tests for hhv. korttids- og arbejdshukommelse. Som nævnt i kapitel 4 er det en relevant indvending, at præstationen på en given prøve altid afspejler funktionen i multiple kognitive domæner, et forhold, der måske i særlig grad gør sig gældende på mål for arbejdshukommelse. Eftersom dette neuropsykologiske område omfatter elementer af både hukommelse, opmærksomhed og eksekutivfunktion er der forskellige traditioner for, hvilket aspekt af arbejdshukommelsen, man fokuserer på testmæssigt. Et andet aspekt ved denne diskussion er, at der ofte ikke hersker absolut enighed om, hvori en skelnen mellem korttidshukommelse og arbejdshukommelse reelt består, samt hvorledes relationen mellem arbejdshukommelse, opmærksomhed og eksekutivfunktion skal ansues. En mere fyldestgørende udredning af aspekterne ved disse forhold fortjener i sig selv et helt speciale. Derfor vil vi blot her gøre opmærksom på, at usikkerhederne omkring selve arbejdshukommelsens status medfører visse forbehold for tolkningen af de i litteraturen rapporterede fund.

⁴⁸ *Paced Auditory Serial Addition Test.*

tests for arbejdshukommelse, og at den signifikant ringeste præstation sås blandt de skizofrene⁴⁹. Både

PASAT og talspændvidde bagfra blev i dette studie anvendt som mål for arbejdshukommelse, men kun på førstnævnte prøve var der signifikante forskelle. Dette forhold kan være forbundet med den relativt større sværhedsgrad ved PASAT og dermed de større krav, denne test stiller til arbejdshukommelsens kapacitet og funktion. Som mål for korttidshukommelse benyttede forfatterne talspændvidde forfra, og der sås her ingen statistisk signifikante forskelle mellem grupperne, ud over en tendens til en snævrere hukommelsesspændvidde blandt de skizofrene. Dette fund stemmer overens med Gruzelier et al.s (1988) påvisning af, at skizofrene patienter i gennemsnit ligger kun ét item lavere end normen på spændviddeprøver, som sædvanligvis angives til 7 +/-2. Som Harvey & Sharma (2002) imidlertid har pointeret kan selv en minimalt reduceret spændvidde i nogle tilfælde have betragtelige kliniske konsekvenser for evnen til at tilpasse sig dagligdagens forhold og krav.

I modsætning til de ovennævnte undersøgelser fandt Aleman et al. (1999) i deres metaanalyse af 70 studier ingen evidens for en dissociation mellem en relativt bevaret korttidshukommelse og en relativt svækket arbejdshukommelse, men snarere, at begge systemer var påvirkede i næsten samme grad. Disse forfattere regnede sig på baggrund af disse studier frem til, at patienternes afvigelser på mål for korttidshukommelse var af en gennemsnitlig effektstørrelse på 0.71, mens den for talspændvidde bagfra var 0.82. Imens begge tal er udtryk for en relativt stor effekt, kunne effektstørrelsen for svækkelse af langtidshukommelsen til sammenligning ses at være endnu større (1.21 for genkaldelse).

Som nævnt i kapitel 4 har arbejdshukommelsen væsentlig betydning for, at effektiv indlæring af et givet stimulusmateriale kan finde sted, en proces, som forskningen har antydnet er tæt forbundet med aktiviteten i dorsolaterale områder af præfrontal cortex (fx Blumenfeld & Ranganath, 2006). Svækkelse af arbejdshukommelsens centrale eksekutive komponent har været relateret til ringe selvgenererede organisatoriske strategier, hvilket kan bidrage til de observerede deficits i fri genkaldelse ved skizofreni (Sharma & Harvey, 2000). Vi vil i afsnit 5.2.5 nærmere evaluere den neuropsykologiske evidens for, hvorvidt skizofrene patienter er kendetegnet ved forstyrrelser i indlæringsevnen.

⁴⁹ Egeland et al. (ibid.) konstaterede desuden, at mens hukommelsesforstyrrelserne hos de depressive begrænsede sig til mål for arbejdshukommelse, sås der hos skizofrene patienter en generel svækkelse i alle hukommelsens aspekter. På denne baggrund argumenterede forfatterne for, at hukommelsesprøver udgør sensitive markører for lidelsen, til trods for, at de på samme tid måtte konstatere, at der ikke foreligger tilstrækkelig viden om forholdet mellem generel intellektuel svækkelse og hukommelsesdeficits ved skizofreni. Denne diskussion relaterer sig til spørgsmålet om hukommelsesforstyrrelsernes specificitet i forhold til den kognitive profil hos skizofrene patienter, som vi vil belyse senere i kapitlet.

Eftersom arbejdshukommelse også kan have med monitorering af kilden til en given information at gøre, kan en forstyrrelse af denne del af hukommelsen måske være medvirkende til udvikling af positive symptomer som vrangforestillinger og hallucinationer (Harvey & Sharma, 2002). Forveksling af eksternt og internt genereret information kan medføre, at den skizofrene ikke kan skelne imellem, hvorvidt et givent indhold i bevidstheden er selvgenereret eller hidrører fra en perceptuel oplevelse af omgivelserne (Keefe, 2000). Deficits i autoetisk bevidsthed (også kaldet "autoetisk agnosi") refererer til en manglende evne til at genkende indholdet af egen bevidsthed og har hyppigt været rapporteret blandt skizofrene patienter. Sådanne kognitive deficits er relateret til en svækkelse af arbejdshukommelsen, nærmere bestemt til en forstyrrelse i den normale etikettering af kilden til givne informationer. Ifølge Keefe et al. (1998, i Harvey & Sharma, 2002) kan disse forhold være medvirkende til udvikling af hallucinatoriske oplevelser.

Med forbehold for de begrænsninger, den manglende konsensus i definitionen og testningen af arbejdshukommelse medfører for tolkningen af resultater, kan vi opsummere de mest robuste fund. Mens der i litteraturen har været en relativt stabil påvisning af, at arbejdshukommelsen er kompromitteret, er evidensen mindre konsistent i forhold til korttidshukommelsens status ved skizofreni. Særligt ved mere komplekse mål for arbejdshukommelse kommer deficits tydeligt til udtryk blandt skizofrene, og disse kan have implikationer for såvel indlæring af materiale som udviklingen af psykopatologiske symptomer. For korttidshukommelsens vedkommende finder nogle studier omtrent ens effektstørrelser for afvigelser på mål for korttidshukommelse og arbejdshukommelse; andre finder en tendens til en snævrere spændvidde af korttidshukommelsen; og endnu andre studier konstaterer, at langt størstedelen af skizofrene patienter befinder sig inden for normalområdet mht. dette kognitive domæne. Det er imidlertid antydnet, at selv subtile (og statistisk ikke-signifikante) forsnævring af hukommelsesspændvidden kan have kliniske konsekvenser.

5.2.4 Langtidshukommelse

Svækkelse af langtidshukommelsen er blandt de mest robuste og reproducerede fund i neuropsykologiske undersøgelser af skizofrene patienters hukommelse (Landrø et al., 1993; Paulsen et al., 1995; McKay et al., 1996). Som det vil fremgå nedenfor er der imidlertid holdepunkter for at antage, at deklarativ (episodisk og semantisk) og nondeklarativ hukommelse er påvirket i forskellig grad.

5.2.4.1 Episodisk hukommelse

Den episodiske langtidshukommelse omfatter evnen til tilegnelse af ny information, der er forankret i en specifik spatiotemporal kontekst, og måles, som nævnt i kapitel 4, oftest gennem indlæring, retention og genkaldelse af ordlister eller visuelt materiale. Elvevåg & Goldberg (2000) har fremhævet, at de episodiske hukommelsesforstyrrelser i væsentlig grad bidrager til den overordnede kognitive profil af deficits, som ofte associeres med skizofreni. Det er typisk inden for denne del af hukommelsen, de mest markante forstyrrelser kommer til udtryk, men det er på samme tid vigtigt at understrege, at det ikke er alle skizofrene patienter, der er karakteriserede ved problemer i episodisk langtidshukommelse. Desuden ses det sjældent, at disse deficits optræder i fravær af andre kognitive forstyrrelser (Clare et al., 1993).

I studierne af enæggede tvillingepar sammenlignede Goldberg et al. (1993b) den kognitive præstation hos den nonafficerede tvilling med præstationen hos raske enæggede tvillingepar. De fandt, at en let svækkelse af episodisk langtidshukommelse kendetegnede profilen hos den nonafficerede tvilling (som var førstegradsslægtning til en skizofren patient), mens en sådan ikke sås hos raske tvillingepar (som ikke var genetisk prædisponerede for sygdommen). En påvisning af forstyrrelser i den episodiske langtidshukommelse blandt individer med genetisk prædisposition for skizofreni antyder, at disse former for hukommelsesdeficits måske kan være endofænotypiske for skizofreni (jf. afsnit 5.2.2).

Klinisk kan forstyrrelser i den episodiske langtidshukommelse have store konsekvenser for den skizofrenes evne til at klare sig i hverdagen. Svækkelse af episodisk hukommelse er ifølge Harvey & Sharma (2002) i højere grad end noget andet kognitivt deficit forbundet med en kompromitteret evne til at tilpasse sig hensigtsmæssigt til omgivelsernes foranderlige karakter. Rent praktisk bevirker den svækkede evne til at huske informationer i dagligdagen, at patientens funktionsevne reduceres mht. selvstændig livsførelse samt i socialt og erhvervsmæssigt henseende. Disse forhold styrker incitamentet for en tidlig kortlægning af mønstret af hukommelsesdeficits, således at rehabiliteringsstrategier kan iværksættes med udgangspunkt i disse kognitive svagheder.

Især i forskningsrelaterede undersøgelser af den episodiske langtidshukommelse skelnes ofte mellem to modi af retention, nemlig genkendelse og genkaldelse, som afspejler to niveauer af informationstilegnelse.

5.2.4.1.1 Genkendelse vs. genkaldelse

En betragtelig del af den neuropsykologiske skizofrenilitteratur har siden midten af forrige århundrede forsøgt at belyse, hvorvidt der blandt skizofrene eksisterer en dissociation i evnen til at genkende vs. genkalde et stimulusmateriale, som patienten tidligere er blevet præsenteret for (Goldberg et al., 1989). Et hyppigt reproduceret fund er, at den mest udtalte svækkelse ses ved fri genkaldelse (i.e. genkaldelse uden støtte), mens evnen til at genkende information er relativt bevaret (Harvey & Sharma, 2002). Dog har flere forfattere (fx Aleman et al., 1999; Elvevåg & Goldberg, 2000; Goldberg et al., 1993b) pointeret, at selvom der blandt skizofrene ses en relativt bedre genkendelse, er præstationen dog ikke fuldstændig normal. Clare et al. (1993) har foreslået, at det måske især er blandt skizofrene med moderate til svære hukommelsesdeficits, at der i tillæg til forstyrrelser i evnen til at genkalde sig materiale også kan observeres problemer med genkendelse og at disse vanskeligheder i nogle tilfælde kan være betydelige.

En af årsagerne til, at man hyppigt konfronteres med inkonsistente resultater i forbindelse med denne diskussion er, at de anvendte tests for hhv. genkendelse og genkaldelse ofte ikke er tilstrækkeligt matchede for sværhedsgrad (Cirillo & Seidman, 2003) (jf. 5.1.1.1). Som nævnt i kapitel 4 betragtes genkendelse generelt som et relativt mindre krævende hukommelsesmål end genkaldelse, eftersom det ikke fordrer samme niveau af bevidste søgestrategier, men blot en be- eller afkræftelse af, hvorvidt materialet kan genkendes. Dette forhold har været anvendt som et metodekritisk argument for, at de observerede forskelle måske blot er udtryk for opgavernes forskellige sværhedsgrad. Følgende to omstændigheder kan dog siges at styrke evidensen for, at et selektivt deficit i genkaldelse er et reelt træk ved den kognitive profil hos skizofrene. For det første viste Calev et al. (1983), at selv ved relativt svære genkendelsesprøver var præstationen hos skizofrene relativt normal, sammenlignet med mål for genkaldelse. For det andet kunne man ud fra Goldberg et al.s (1989) resultater konstatere, at diskrepansen mellem præstationen på genkendelses- og genkaldelsesprøver var større hos skizofrene patienter end hos raske kontrolpersoner. Var begge retentionsmodi lige påvirkede, ville man sandsynligvis ikke kunne iagttage denne diskrepansforskell, men blot en ensartet reduktion på begge mål. I overensstemmelse hermed viste Aleman et al.s (1999) metaanalytiske beregninger en stor effektstørrelse på 1.21 for genkaldelse, mens der ved genkendelse sås en moderat effektstørrelse på 0.64. Disse tal kan således ses som et udtryk for, at genkendelsesevnen er relativt mindre svækket end genkaldelse, men at præstationen stadig er nedsat i forhold til normalpopulationen.

Egeland et al. (2005) argumenterede på baggrund af studier af lokaliserede hjernedysfunktioner for eksistensen af to forskellige profiler af hukommelsesdeficits ved skizofreni, en amnestisk og en dyseksekutiv type. Førstnævnte er ifølge forfatterne kendetegnet ved en nedsat præstation ved såvel genkaldelses- som genkendelsesopgaver, mens sidstnævnte primært udviser forstyrrelser i evnen til genkaldelse. Som vi vil vende tilbage til i afsnit 5.2.5 tager nogle forskere (fx Goldberg et al., 1993a; Paulsen et al., 1005; Perry et al., 2000; Egeland et al., 2005) udgangspunkt i denne relative forskel i evnen til genkendelse vs. genkaldelse som et argument for, at det er ved genkaldelse, snarere end i indkodningsfasen, hukommelsesforstyrrelserne hos skizofrene primært er koncentreret.

5.2.4.1.2 Hukommelse for rækkefølge

Et antal forskere har i deres neuropsykologiske undersøgelser af skizofrene bemærket, at der blandt disse patienter kan iagttages specifikke problemer med at huske, i hvilken rækkefølge givne stimuli er blevet præsenteret og med hvilken frekvens disse har optrådt (fx Gold & Harvey, 1993)⁵⁰. Elvevåg et al. (2000) kunne imidlertid konstatere, at dette hukommelsesdeficit ikke længere var signifikant efter kontrol for en generelt dårlig item-specifik genkaldelse. Selvom Stone et al. (1998) har peget på deficits i arbejdshukommelsen som en mulig forklaring på denne fænomen, er man inden for denne del af forskningen imidlertid ikke nået frem til entydige konklusioner vedrørende status og årsager for denne type hukommessvækkelse blandt skizofrene.

5.2.4.2 Semantisk hukommelse

Overordnet set eksisterer der i forskningslitteraturen en vis enighed om, at den semantiske hukommelse er forstyrret hos patienter med skizofreni, men at disse deficits dog generelt ikke er af samme sværhedsgrad som svækkelsen af episodisk hukommelse (fx Goldberg et al., 1993b; Tyson et al., 2005). Enkelte forfattere har dog fremhævet semantiske deficits som værende af særlig fremtrædende karakter ved lidelsen (Aloia et al., 1996; McKay et al., 1996).

Den neuropsykologiske udforskning af semantisk hukommelse ved skizofreni har typisk gjort brug af tre forskellige metodologiske tilgange: ordassociationstests, primingstudier og

⁵⁰ Milner et al. (1985) viste, at patienter med frontallapslæsioner havde vanskeligt ved hukommelsesprøver, som krævede bedømmelse af items' rækkefølge, alt imens der ikke sås problemer med at genkende materialet. Dette fund kan ses som en indikation for, at hjernens frontallapper er specifikt involverede i denne form for hukommelse, hvilket bestyrkes af, at patienter med temporallapslæsioner viste det modsatte mønster, nemlig en intakt hukommelse for rækkefølge, mens genkendelsen var svækket. Som tidligere nævnt ses der en række ligheder i præstationen på neuropsykologiske tests blandt skizofrene og patienter med frontale skader, hvoraf hukommelse for rækkefølge måske udgør endnu et eksempel på et overlappende deficitmønster, mellem disse to patientgrupper.

fluency-prøver (Harvey & Sharma, 2002). Ved hjælp af disse metoder er der produceret samstemmende evidens for, at der blandt skizofrene patienter ses afvigelser i måden, hvorpå den semantiske information er struktureret. Flere forfattere har i denne sammenhæng foreslået, at netop disse forstyrrelser i det semantiske system kan være associeret med en svigtende evne til at benytte sig af organisatoriske strategier, hvilket hyppigt forbindes med observerede indkodnings- og genkaldelsesvanskeligheder hos patienter med skizofreni (Gold et al., 1992b; Aloia et al., 1996; Goldberg et al., 1998).

I ordassociationsstudier har en sådan afvigende struktur i semantiske netværk hos skizofrene været antydnet. Ved disse undersøgelser anmodes patienterne om at producere det første ord, de kommer i tanke om, som respons på præsentationen af et givent stimulus-ord. Her ses det, at skizofrene patienter ofte genererer uventede og påfaldende svar, der kun er yderst perifert relateret til stikordets mening. Ved studier af semantisk priming fremgår det hyppigt, at skizofrene i mindre grad end raske kontrolpersoner drager fordel af tidligere eksposition for stimulusmateriale. Dette forhold kan ses som en indikation for, at aktiveringen i relevante semantiske netværk ikke sker på optimal vis. Endelig har undersøgelser, som anvender verbale fluency-prøver, vist, at skizofrene patienter ikke producerer output, der følger en logisk serie af eksempler på en overordnet kategori, men i stedet er kendetegnet ved manglende struktur. Denne manglende brug af semantisk struktur har været anset som et udtryk for, at lagringsstrukturen i det semantiske hukommelsessystem er forstyrret, hvilket desuden skaber problemer i forhold til at udnytte den semantiske information som hjælp til indkodning af nyt materiale (Aloia et al., 1996). Flere forfattere (fx Clare et al., 1993, Chapin et al., 1992, i Stip & Lussier, 1996) har imidlertid foreslået, at de semantiske fejl snarere er udtryk for en fejl i den semantiske processering af materiale, end i den semantiske organisation per se.

Enkelte studier (fx Manschreck et al., 1988; Aloia et al., 1996.; Goldberg et al., 1998) har påpeget en forbindelse mellem formelle tankeforstyrrelser og et desorganiseret semantisk netværk. Goldberg et al. (1998) fandt således, at mens der blandt såvel normale kontrolpersoner som skizofrene patienter uden tankeforstyrrelser sås et relativt mønster af større output på semantiske end fonologiske fluency-prøver, var mønstret omvendt hos tankeforstyrrede skizofrene. Dette fund kan ses som indikation for, at tankeforstyrrelserne på en eller anden vis er relateret til afvigelser i den normale struktur af semantiske netværk.

Opsummering: En stor del af forskningen har produceret evidens, der peger på eksistensen af semantiske hukommelsesdeficits hos skizofrene. Forstyrrelser i den semantiske organisation og/eller processering af materiale kan være associeret med en nedsat indlærings-

og genkaldelsesevne og med forekomsten af formelle tankeforstyrrelser hos patienter med skizofreni.

5.2.4.3 Nondeklarativ hukommelse

Motivationen for at undersøge, hvorvidt der ved skizofreni eksisterer en dissociation af deklarative og nondeklarative hukommelsesfunktioner beror blandt andet på, at en sådan påvisning kan bidrage til en øget forståelse af lidelsens patologiske grundlag. Eftersom disse to typer af hukommelse hviler på aktiviteten i forskellige neurale kredsløb, ville demonstrationen af et givet mønster af relativt bevaret hukommelsesfunktion give indsigt i, hvilke specifikke mekanismer er særligt dysfunktionelle ved skizofreni (Perry et al., 2000). Som nævnt i kapitel 4 er den deklarative hukommelse primært associeret med aktiviteten i mesiale temporallapper, herunder hippocampusstrukturen, mens mange nondeklarative (implicite og procedurale) hukommelsesfunktioner har været forbundet med basalganglierne, cerebellum samt visse neokortikale strukturer (Kolb & Whishaw, 2002; Squire, 2004, i Kéri et al., 2005). I en stikprøve, som omfattede 42 skizofrene og 28 matchede kontrolpersoner, demonstrerede Kéri et al. (2005) således, at der blandt patienter var en selektiv forstyrrelse af indlæring i forbindelse med opgaver, der var afhængig af aktiviteten i hippocampus. Ved opgaver, der krævede indlæring af stimulus-respons associationer (som i højere grad hviler på basalgangliernes bidrag), sås derimod en relativt normal præstation.

De fleste studier har fundet evidens for en bevaret genkaldelsesevne på implicite hukommelsesprøver (i.e. der ses normal effekt af priming) hos både medicinerede og drug-naïve skizofrene patienter (Stip & Lussier, 1996). Undersøgelser af procedural hukommelse involverer ofte, at patienterne skal indlære en given motorisk procedure eller rutine (fx spejltegning) og viser generelt, at indlæringsevnen er relativt bevaret (ibid.; Goldberg et al., 1990), om end denne kan være af en inkonsistent karakter. Stip & Lussier (1996) har argumenteret for, at den antipsykotiske behandling kan være delvist ansvarlig for en ujævn indlæringskurve blandt skizofrene, idet visse typer af antipsykotisk medicin medfører en høj grad af receptorblokade i de dele af hjernen, der har med indlæring af motoriske rutiner at gøre (jf. næste kapitel).

Overordnet set viser de fleste studier således, at den nondeklarative hukommelse er relativt upåvirket af skizofreniens patologiske effekter (Clare et al., 1993; Kern et al., 1997; Perry et al., 2000). I de tilfælde, hvor der kan påvises en svækkelse af den procedurale hukommelse, er denne ofte af relativt let grad og kan ifølge nogle forskere tilskrives farmakologiske effekter af den antipsykotiske medicin. Dissociationsmønstret af relativt

bevaret nondeklarativ hukommelse i forhold til en svækket præstation på deklarative hukommelsesprøver indikerer, at mesiale temporallapper er relativt mere afficerede af skizofreniens patologiske processer end basalganglierne.

5.2.5 Hukommelsesstadier

Viden om, hvilke faser af hukommelsesprocessen, der er særligt påvirkede ved skizofreni, har betydning for, hvorledes vi forstår vanskelighedernes natur, specielt i relation til andre former for organiske hukommelsesforstyrrelser (se 5.3). En betragtelig del af forskningen har koncentreret sig om afklaringen af dette spørgsmål, og hovedparten af evidensen peger mod den konklusion, at hukommelsesdeficits ved skizofreni primært kan tilskrives forstyrrelser i indkodning og genkaldelse, snarere end i lagringen af materiale (Saykin et al., 1991; Paulsen et al., 1995; Mohamed et al., 1999).

Studier, som har påvist, at genkendelsesevnen er relativt bevaret ved skizofreni, anser netop dette som en indikation for, at tilegnelse faktisk har fundet sted og at problemet derfor snarere beror på en svækkelse af evnen til at fremdrage det lagrede materiale (Goldberg et al., 1989; Paulsen et al., 1995; Perry et al., 2000). Goldberg et al. (1989) anvendte Buschkes SRT (se 4.3.3) som hukommelsesmål i en stikprøve af 31 hospitaliserede skizofrene patienter og fandt en relativt bevaret indlæringssevne (patienterne huskede et ord over flere omgange og kunne desuden senere genkende materialet), mens konsistent genkaldelse var svækket.

Andre studier har derimod argumenteret for, at hukommelsesforstyrrelserne ved skizofreni primært skyldes deficits i tilegnelsesfasen. Stip & Lussier (1996) refererer til undersøgelser af unge skizofrene patienter, som har vist, at såfremt disse patienter foreslås strategier til organisering af det materiale, der skal huskes, kan præstationen på eksplicite hukommelsesprøver minde om normales. På baggrund heraf taler forfatterne således for eksistensen af et indkodningsdeficit. I Goldberg et al.s (1993b) tvillingestudier kunne det iagttages, hvorledes patienterne ikke formåede spontant at drage fordel af materialets semantiske organisation. På baggrund heraf konkluderer sidstnævnte forfattere ligeledes, at der (i tillæg til en svækket genkaldelsesevne) ses en relativ forstyrrelse i tilegnelsesfasen. Som nævnt i afsnit 5.2.3 kan en svækket arbejdshukommelse være forbundet med denne reducerede evne til spontant at organisere materialet på en måde, så optimale vilkår for indkodning af informationen derved skabes.

Antagelser om, at hukommelsesproblemerne ved skizofreni ikke primært beror på en forstyrrelse i lagringsfasen, hvor det tilegnede materiale vedligeholdes over tid, har bygget på en påvisning af, at der hos skizofrene patienter ikke ses accelererede glemselsrater over tid

(Elvevåg & Goldberg, 2000)⁵¹. Såfremt der ses effekter af interferens (i.e. øget glemsel) er disse sædvanligvis af langt mere subtil natur end det er tilfældet ved andre organiske hukommelsesforstyrrelser som demens ved Alzheimers sygdom og amnestisk syndrom (Cirillo & Seidman, 2003).

Samlet set er hukommelsesforstyrrelserne ved skizofreni altså bedst karakteriseret ved deficits i indkodnings- og genkaldelsesstadierne, mens lagringen af materiale sker på relativt upåfaldende vis. Gold & Harvey (1993) samt Cirillo & Seidman (2003) har imidlertid pointeret, at grundlaget for med sikkerhed at kunne udtale sig om, hvilke faser er relativt mere påvirkede end andre, endnu er for usikkert. Forfatterne fremhæver, at der særligt i mindre svære patienttilfælde har været inkonsistente bud på, hvorvidt der ses en reel diskrepans i evnen til genkendelse vs. genkaldelse, hvilket gør det vanskeligt at drage endelige konklusioner vedrørende relative deficits i hukommelsesprocessens stadier⁵².

5.2.6 Verbal og nonverbal hukommelse⁵³

Den neuropsykologisk baserede udforskning af, hvorvidt der blandt skizofrene ses en diskrepans i præstationen på hhv. verbale og nonverbale hukommelsesmål er primært vigtig af to årsager: 1) Som tidligere nævnt har en række empiriske undersøgelser (fx Green, 1996; Lencz et al., 2006) antydnet, at verbale hukommelsesforstyrrelser kan være af særlig prædiktiv karakter i forhold til skizofrene patienters langsigtede prognose (se dog note 29, kapitel 3). 2) En bestemmelse af relative verbale og nonverbale styrker og svagheder kan have implikationer for valg af de rehabiliteringsstrategier, som vurderes at være mest hensigtsmæssige for den individuelle patient.

Testresultaterne i en række neuropsykologiske studier har peget på, at der blandt patienter med skizofreni ses hukommelsessvækkelse for såvel verbalt som nonverbalt materiale (fx Saykin et al., 1991; Goldberg et al., 1993b; Landrø et al., 2001). Heinrichs & Zakzanis (1998) finder på baggrund af deres metaanalytiske beregninger desuden, at deficits i verbal og nonverbal hukommelse er ækvivalente i sværhedsgrad. Dog kan der på tværs af studier ses en tendens til større heterogenitet i skizofrene patienters præstation på nonverbale

⁵¹ Deficits i denne del af hukommelsesprocessen har derimod været konsistent påvist blandt patienter med Alzheimers sygdom (Heaton et al., 1994).

⁵² Desuden kan det indvendes, at en sådan skarp skelnen mellem hukommelsesfaser i sig selv er et problematisk anliggende. Som nævnt i kapitel 4 beror hukommelsens funktion på multiple interagerende delsystemer, og en rigid faseinddeling af sådanne overlappende processer vil i denne forstand formentlig altid være en abstraktion.

⁵³ Ligesom det er tilfældet i forbindelse med forsøg på bestemmelse af relative svækkelsesmønstre inden for andre domæner, hviler den valide tolkning af data også her på en forudsætning om, at de prøver, der sammenlignes, er af ækvivalent sværhedsgrad (Heinrichs & Zakzanis, 1998).

prøver. Dette forhold tolker Heinrichs & Zakzanis (ibid.) som udtryk for, at forstyrrelser i denne modalitet er et mindre pålideligt fund end verbale deficits, som mere konsistent har kunnet påvises. Eksempelvis var Saykin og hans kolleger (1994) ikke i stand til at replikere et fund af visuelle hukommelsesdeficits fra en tidligere undersøgelse (Saykin et al., 1991), mens der i begge stikprøver kunne påvises signifikante verbale hukommelsesforstyrrelser blandt skizofrene.

Aleman et al.s (1999) metaanalyse af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni sammenfatter fund fra 70 relevante studier, som generelt viser, at såvel verbal som nonverbal hukommelse er påvirket. Forfatterne rapporterer en tendentielt større effektstørrelse for førstnævntes vedkommende (ca. 1.20 vs. ca. 1.00), som dog ikke var signifikant.

Det generelle billede af skizofrene patienters relative præstation på mål for verbal og visuel hukommelse bærer således præg af forstyrrelser i evnen til at indlære og huske begge former for materiale. Der er dog en tendens til, at nonverbale prøver har produceret mindre stabile fund på tværs af studier, hvilket kan ses som en indikation af, at hukommelse inden for denne modalitet ikke er så konsekvent svækket, som det er tilfældet med den verbale langtidshukommelse. Der har tidligere været fremsat generelle hypoteser om en særlig venstre hemisfære dysfunktion ved skizofreni (Gur, 1978, i Landrø, 1994). De dominerende fund af såvel verbale som visuelle hukommelsesdeficits peger imidlertid i retning af, at lidelsen omfatter en mere bilateralt konstitueret dysfunktion.

5.2.7 Evidens for progression eller stabilitet?

Som beskrevet i kapitel 2 var det Kraepelins oprindelige antagelse, at skizofreni var en form for demens, hvis udvikling var karakteriseret ved et tidligt indsættende, progredierende forløb med gradvis forværring af perceptuelle, emotionelle og (visse) kognitive evner. Denne opfattelse blev imidlertid allerede udfordret af Bleuler, og en stor mængde empirisk forskning har siden dokumenteret, hvorledes sygdommen ikke karakteristisk involverer en progredierende svækkelse af mentale funktioner.

Som nævnt i kapitel 3 er det nødvendigt at inddrage longitudinelle studier for at kunne udtale sig meningsfuldt om, hvorvidt en given (neuro-)psykologisk funktion er stabil eller ændrer sig over tid (Rund, 1998). I en sådan nyere longitudinel analyse af, hvorledes hukommelsesforstyrrelser hos skizofrene patienter udvikler sig over tid, foretog Tyson og hans kolleger (2005) tre neuropsykologiske testninger af 28 skizofrene patienter over en periode på 18 måneder. Resultaterne blev sammenholdt med data fra en kontrolgruppe af 17 raske forsøgspersoner, som blev testet ved baseline og ved 9 måneders follow-up. Forfatterne

fandt evidens for en substantiel hukommelsessvækkelse hos de skizofrene, men at denne på samme tid ikke var af fremadskridende karakter. I denne undersøgelse var der kontrolleret for variabler som mulige fluktuationer i kliniske symptomer, medicineringsforhold og sygdomsvarighed, og patienternes præstation på hukommelsestests kunne konstateres at være relativt uafhængig af disse faktorer.

Miller (1989) argumenterede for, at kognitive deficits bliver gradvist sværere som en funktion af skizofreniens varighed. Ellevåg & Goldberg (2000) har imidlertid opstillet tre argumenter for den modsatte position, nemlig, at kognitive deficits hos skizofrene patienter generelt er relativt stabile over tid: 1) Kognitive symptomer er til stede før sygdommens karakteristiske kliniske symptomer viser sig og forbliver relativt stabile på trods af psykopatologiske fluktuationer. 2) Kognitive deficits er til stede såvel i sygdommens tidligste faser, dvs. før behandling og sygdomsvarighed kan have haft negativ effekt på udviklingen, som i senere faser. 3) Longitudinelle studier har antydnet, at der ikke ses progressiv forværring af kognitiv funktion over tid ved skizofreni⁵⁴.

Generelt er antagelsen blandt de fleste forskere (fx Aleman et al., 1999; Ellevåg & Goldberg, 2000; Kremen et al., 2000; Heaton et al., 2001; Cirillo & Seidman, 2003; Hoff et al., 2005; Tyson et al., 2005), at hukommelsesforstyrrelserne ved skizofreni må anses for at være af overvejende stabil karakter og relativt uafhængige af klinisk symptomstatus, sygdomsvarighed og medicineringsforhold. I en nyere oversigtsartikel vedrørende longitudinelle studier af kognitive deficits' udvikling over tid hos skizofrene konkluderer Kurtz (2005), at der generelt er evidens for en statisk encefalopati-model⁵⁵. Med reference til Harvey et al.s (1999; 2001) studier af institutionaliserede geriatriske skizofrene patienter fremhæver forfatteren dog en tendens til, at der måske hos denne undergruppe af patienter kan ses en progressiv forværring af generelle kognitive evner.

5.2.8 Opsummering: det overordnede mønster af hukommelsesdeficits ved skizofreni

På baggrund af litteraturgennemgangen kan vi tentativt opsummere følgende overordnede profil af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni. Hos disse patienter ses generelt et billede af relativt sværere påvirket langtids- end korttidshukommelse. Den eksekutive komponent af arbejdshukommelsen har dog af nogle forskere været anset som værende karakteristisk

⁵⁴ Selv om der eksisterer enkelte longitudinelle undersøgelser med opfølgning efter 8-10 år, er denne type studier dog sjældent af en varighed på over to år fra debuttidspunktet. Derfor begrænser vores viden om kognitive deficits' stabilitet sig til årene umiddelbart efter debut.

⁵⁵ Bortset fra, at sygdommens debut for nogle patienter er forbundet med et dyk i IQ på omtrent 10 points, minder det generelle forløb ved skizofreni således i højere grad om en "statisk encefalopati" (jf. Hyde et al., 1994) end om en progressiv dementiell udvikling (Reichenberg & Davidson, 2006) (se 5.4.2.3).

svækket ved skizofreni, hvilket man mener kan have betydning for den relativt træge indlæringssevne, der kan ses hos en del af disse patienter. I sekundærhukommelsen er det især grad den episodiske langtidshukommelse, der er påvirket, et fund som mange har forbundet med skizofrene patienters dårlige tilpasning til mange af dagligdagens forhold og situationer. Man har i stigende grad desuden fået øjnene op for de semantiske netværksforstyrrelser, man ved forskellige tests har kunnet påvise blandt skizofrene, og visse forskere har endog foreslået, at abnormiteter i semantiske strukturer er et af de mest fremtrædende karakteristika ved skizofreni. Nogle forfattere har en teori om, at disse semantiske deficits kan have en relation til udviklingen af formelle tankeforstyrrelser, som ofte kan ses som et markant klinisk symptom hos disse patienter.

Sammenlignet med de deklarative hukommelsessystemer har de nondeklarative aspekter været relativt mindre udforsket, men der ses dog en klar tendens til, at indlæringssevnen inden for denne modus af hukommelsen er relativt intakt i forhold til den eksplicitte. Generelt ses en svækkelse af indlæring og hukommelse for såvel verbalt som nonverbalt materiale, dog med en tendens til lidt mindre konsistente fund for sidstnævntes vedkommende, hvilket kan indikere, at disse forstyrrelser er mindre fremtrædende hos skizofrene end det er tilfældet for hukommelsesdeficits for verbalt materiale. Det forholdsvist hyppige fund af en relativt bevaret evne til genkendelse i forhold til genkaldelse har af nogle forskere været anset som en indikation for, at hukommelsesforstyrrelserne ved skizofreni primært er i retentions- snarere end i indkodningsfasen. Der er imidlertid ikke fuldstændig enighed om disse forhold, og visse forskere tager således udgangspunkt i den svækkede arbejdshukommelse som et argument for, at det hovedsageligt er i tilegnelsesfasen, de skizofrene patienter har vanskeligheder.

Spørgsmål vedrørende hukommelsesforstyrrelsernes stabilitet eller progression over tid er fortsat ikke fuldstændigt afklarede. Dog peger hovedparten af evidensen på, at der generelt er tale om et relativt nonprogredierende forløb, hvor de kognitive funktioner forbliver relativt stabilt svækkede, i hvert fald i de første 8-10 år efter sygdommens debut. Nogle forskere har i deres undersøgelser fundet antydninger af, at der måske blandt en gruppe af ældre, langtidsinstitutionaliserede skizofrene patienter kan ses en accelereret forringelse af kognitive evner, som ligger ud over den normale benigne aldersbetingede svækkelse.

5.2.8.1 Hukommelsesprofilens neurale substrater

Etableringen af dissociative mønstre af relativt svækkede og intakte hukommelsessystemer og -processer kan være med til at danne hypoteser om, hvilke neurale kredsløb, der fortrinsvist er berørte af de patologiske mekanismer ved skizofreni. En neuropsykologisk profil af relativt

bevaret korttidshukommelse i kontekst af svækket arbejds- og langtidshukommelse antyder en involvering af præfrontale og temporale områder samt forbindelserne mellem disse (Goldberg et al., 1993b; Landrø et al., 2001). Som Cirillo & Seidman (2003) har fremhævet understøtter præliminære billeddannelsesstudier disse kliniske fund ved at antyde abnorme aktiveringsmønstre i præfrontale og hippocampale processeringsnetværk. Ligeledes rapporterede Achim & Lepage (2005) på baggrund af en metaanalyse af 18 funktionelle skanningsstudier om konsistente forskelle i aktiveringsmønstre ved episodiske hukommelsesopgaver mellem skizofrene og raske kontrolgrupper. Her var afvigelser i præfrontal og temporal aktivitet særligt markante, men også abnormiteter i aktiviteten i thalamus og cerebellum var fremtrædende. Disse aktiveringsmønstre kan i store træk støtte modellen vedrørende CCTC-kredsløbsforstyrrelser ved skizofreni (jf. Andreasen, 1999), som blev beskrevet i kapitel 2.

Goldberg et al. (1989) har fremhævet, hvorledes mønstret af diskrepans mellem genkaldelse og genkendelse antyder en involvering af præfrontale områder og den dopaminerge aktivitet i disse netværk, som er forbundet med viljestyret genkaldelse af materiale. Som Gold & Harvey (1993) imidlertid har understreget, ligger hukommelsesforstyrrelserne ved skizofreni ud over dem, som typisk ses hos neurologiske patienter med frontale læsioner. En større del af hjernen er derfor sandsynligvis påvirket af skizofreniens patologiske forhold, men der kan være store individuelle forskelle på, hvorledes disse forhold optræder fra patient til patient. Derfor vil det også ifølge disse forfattere være præmaturligt at betragte skizofreni som en "diffus kortikal sygdom".

5.3 Forskelle og ligheder i forhold til andre organiske hukommelsesforstyrrelser

I forsøget på at opnå en bedre forståelse af de skizofrene hukommelsesforstyrrelsers karakter har man ofte inden for den neuropsykologiske del af skizofreniforskningen sammenlignet typer af hukommelsesdeficits hos skizofrene patienter med andre former for organisk baserede hukommelsesforstyrrelser. Det er en grundlæggende antagelse inden for neuropsykologien, at man ved sammenligninger mellem tilstande med kendt og ukendt patologi ud fra førstnævnte kan få antydninger om, hvilke hjerneområder der potentielt kan være involverede ved sidstnævnte. I forbindelse med hukommelsesforstyrrelser blandt skizofrene patienter har man oftest fokuseret på forskelle og ligheder i forhold til klassisk amnestisk syndrom og demenssygdomme.

5.3.1 Skizofrene hukommelsesforstyrrelser og amnestisk syndrom

Alt efter hvilke fund, man er nået frem til ved givne neuropsykologiske undersøgelser, har forskere argumenteret for både ligheder og forskelle mellem de hukommelsesforstyrrelser, der ses ved skizofreni og de, som kendetegner klassisk amnestisk syndrom⁵⁶.

McKenna et al. (1990) argumenterede ud fra deres analyser af 60 skizofrene patienters neuropsykologiske profiler for, at der i mønstret af hukommelsesdeficits sås en række ligheder med mønstret af hukommelsesforstyrrelser ved klassisk amnestisk syndrom. Denne analogi blev foreslået på baggrund af disse forfatteres fund i stikprøven af en relativt bevaret korttids- og arbejdshukommelse, men en markant svækket langtidshukommelse. Sidstnævnte var endvidere uforholdsmæssigt svækket i forhold til patienternes generelle intellektuelle niveau og var i nogle tilfælde så udtalt, at forfatterne argumenterede for eksistensen af et reelt amnestisk syndrom ved skizofreni.

Visse forfattere har med udgangspunkt i andre fund imidlertid fastholdt, at forskellene mellem skizofrene hukommelsesdeficits og amnestisk syndrom er mere markante end lighederne. Stip & Lussier (1996) viste således, at der hos patienter med amnestisk syndrom sjældent ses markant svækkelse af korttidshukommelse og semantisk hukommelse, som det i nogle undersøgelser har været påvist blandt skizofrene. Goldberg et al. (1989) har endvidere fremhævet, at mens der ved klassisk amnestisk syndrom samt Korsakoffs sygdom ses deficits ved såvel genkaldelses- som genkendelsesopgaver, er der hos skizofrene patienter ofte fundet en diskrepans i dette mønster, med en relativ bevaret genkendelsesevne sammen med en markant svækket genkaldelse. Goldberg et al. (1993b) argumenterede på baggrund af deres tvillingestudier senere for, at hukommessvækkelsen hos den skizofrene halvdel af tvillingeparrene snarere end "amnestisk" kunne beskrives som værende af "dysmnestisk" art. Konklusionen byggede forfatterne på følgende fund: 1) Hukommelsesforstyrrelserne var af let til moderat sværhedsgrad, 2) der sås en indlæringskurve over gentagne testninger, 3) der var ingen evidens for accelererede glemselsrater, og 4) genkendelsesevnen var relativt bevaret. Hukommessvækkelsen var ifølge disse forfattere således ikke af en grad eller type, der fuldt ud overlapper med hukommelsesforstyrrelserne ved amnestisk syndrom, men snarere af en generelt lettere sværhedsgrad.

Clare et al. (1993) fandt i en stikprøve af 12 skizofrene patienter indikationer for såvel forskelle som ligheder mellem arten af disse patienters og amnestiske patienters

⁵⁶ Som nævnt i kapitel 4 er hukommelsesforstyrrelserne ved rent amnestisk syndrom forbundet med fokale læsioner bilateralt i mesiale temporallapper og diencefale regioner. Skizofreni er imidlertid ikke karakteriseret ved en sådan lokaliseret patologi, men sandsynligvis snarere ved forstyrrelser i distribuerede kredsløb i hjernen. Sammenligningen af hukommelsesforstyrrelser ved de to tilstande abstraherer således fra de grundlæggende ætiologiske og patologiske forskelle og sker således på et rent deskriptivt niveau.

hukommelsesdeficits. Lighederne omfattede påvirkning af såvel genkendelses- som genkaldelsesevne samt bevaret procedural indlæring og hukommelse. Forskellene sås ved, 1) at de skizofrene ved tre forskellige prøver demonstrerede semantiske hukommelsesforstyrrelser, 2) at hukommelsessvækkelsen hos de skizofrene ikke var et isoleret fænomen, og 3) at hukommelsesforstyrrelserne hos de skizofrene sandsynligvis snarere kunne tolkes som værende en følge af neurokemiske ubalancer, snarere end strukturelle skader.

5.3.2 Skizofrene hukommelsesforstyrrelser og demenssygdomme

Som det tidligere har været pointeret peger hovedparten af den aktuelle empiriske evidens i retning af, at der ved skizofreni ikke entydigt er tale om en fremadskridende svækkelse af kognitive evner. Set i dette lys er det vigtigt at understrege, at der i sammenligninger mellem denne lidelse og demenssygdomme er tale om ligheder og forskelle i hukommelsesprofilernes fremtrædelsesmønstre på et strengt deskriptivt niveau. Ligesom det gjaldt i sammenligningerne med amnestisk syndrom, abstraheres der altså også i dette tilfælde fra sygdommens meget forskellige patologiske årsager og forløb. Hukommelsesdeficits ved skizofreni har hyppigst været sammenlignet i grad og type med hukommelsessvækkelsesmønstret ved Alzheimers sygdom og ved demenssygdomme med fortrinsvis subkortikal patologi.

5.3.2.1 Alzheimers sygdom

Ved sammenligninger af skizofrene og patienter med Alzheimers sygdom (AD) ses en generel tendens til, at sidstnævnte fremstår mere markant kognitivt svækkede end førstnævnte (Ellevåg & Goldberg, 2000). McKay et al. (1996) fandt i deres stikprøve af 46 skizofrene patienter imidlertid evidens for semantiske hukommelsesdeficits, som i sværhedsgrad nærmede sig svækkelsesniveauet hos en gruppe let til moderat demente patienter med AD (N=22). Dog er der generelt rapporteret om flere forskelle end ligheder blandt disse to patientgrupper. Heaton et al. (1994) har for eksempel fremhævet, hvorledes patienter med AD er særligt karakteriserede ved forstyrrelser i lagringsfasen, hvor der især ses problemer med hurtigere glemsel af nyligt indlært information. Derimod ses der blandt skizofrene relativt større vanskeligheder i hukommelsesprocessens to andre faser – ved tilegnelse og fremdragelse af erindringer. Goldberg et al. (1989) har desuden betonet alzheimerpatienternes svækkede evne til såvel at genkalde som genkende materiale, mens der som tidligere nævnt blandt skizofrene ses en relativt bedre genkendelse. Der ses i litteraturen således en tendens

til, at de fleste forfattere fremhæver forskellene mellem hukommelsesforstyrrelserne forbundet med de to tilstande, snarere end lighederne. Særligt lægges der vægt på demensens progressive natur i modsætning til den meget beskedne svækkelse i kognitiv funktion over tid ved skizofreni.

5.3.2.2 Subkortikale demenssygdomme

Sygdomme karakteriseret ved progressive neurodegenerative processer i hjernens subkortikale/striatale områder er i det følgende eksemplificeret ved Huntingtons chorea og Parkinsons sygdom. De dementielle syndromer associeret med disse lidelser vil vi her referere til som hhv. HD og PD.

Paulsen et al. (1995) fandt i deres relativt store stikprøve af 175 skizofrene, at man hensigtsmæssigt kunne inddele patienterne i undergrupper ud fra, hvorvidt deres relative mønster af hukommelsesdeficits primært lignede profilen ved subkortikal demens (HD), kortikal demens (AD) eller en normal kontrolgruppe. Forfatterne klassificerede hele 50% som havende en subkortikal hukommelsesprofil, mens 15% udviste et mønster analogt med kortikal demens og 35% var hukommelsesmæssigt upåfaldende⁵⁷. Skizofrene patienter med subkortikal hukommelsesprofil var karakteriseret ved en relativt bedre genkendelse end genkaldelse. I denne henseende ses overlapninger med svækkelsesmønstret blandt patienter med HD, som er karakteriseret ved relativt adækvate indlæringssevner sammen med massive fremdragelsesproblemer. Hos skizofrene patienter med en profil af såvel ringe genkendelse som genkaldelse samt en hurtig glemselsrate, var mønstret mere lig profilen af hukommelsesdeficits blandt patienter med kortikal demens.

I forlængelse heraf fremhæver Perry et al. (2000) følgende fællestræk for hukommelsesprofilen hos skizofrene patienter og hukommelsesforstyrrelser blandt patienter med subkortikal patologi: 1) Prominent deficit i genkaldelsesevnen sammen med en relativt bevaret indkodning af materiale, 2) intakt nondeklarativ hukommelse samt 3) en langsommere kognitiv forarbejdningshastighed under implicite indlæringsopgaver (som hos de skizofrene ifølge forfatterne nok primært reflekterer et opmærksomhedsproblem).

⁵⁷ En vigtig diskussion inden for den neuropsykologiske del af skizofreniforskningen omhandler, hvorvidt man blandt skizofrene kan identificere en undergruppe af patienter, som er kendetegnet ved normal kognitiv funktion. Mens nogle forfattere (fx Palmer et al., 1997) har fundet evidens for eksistensen af en sådan subtype, har andre (fx Kremen et al., 2000; Harvey et al., 2004) argumenteret for, at der selv blandt patienter med tilsyneladende upåfaldende kognitive præstationsmønstre er tale om en reduktion i forhold til det præmorbid niveau. Diskussionen har vigtige implikationer for vores forståelse af sygdommens ætiologi og kliniske konsekvenser. Er de patologiske mekanismer således uvægerligt forbundet med svækkelse af kognitive funktioner? Skal der i rehabiliteringsøjemed tages udgangspunkt i, at alle skizofrene patienter er kognitivt kompromitterede, om end i forskellig grad? Alt imens vi i afsnit 5.5 kort vil berøre det hensigtsmæssige i at opdele skizofrene patienter i kognitive subtyper, er denne diskussion imidlertid for omfattende til, at vi i dette speciale kan dykke yderligere ned i dens argumenter og mulige konsekvenser.

Goldberg et al. (1993b) fandt derimod i sit studie af enæggede tvillinger, at de skizofrene patienter ikke adskilte sig fra deres raske tvilling på mål for motorisk indlæring, som ofte er kendetegnende for patientgrupper med striatale sygdomstilstande (fx HD).

Selvom der ses en række ligheder mellem hukommelsesforstyrrelserne ved hhv. skizofreni og subkortikale demenssygdomme er det således evident, at disse specifikke deficits ikke karakteriserer samtlige skizofrene patienter. Den karakteristiske heterogenitet blandt skizofrene patienter kommer således igen til udtryk, og vanskelighederne med entydigt at klassificere disse patienters hukommelsesprofiler skyldes antageligvis, at skizofreniens grundlæggende patologiske mekanismer omfatter kredsløbsforstyrrelser i såvel kortikale som subkortikale regioner i hjernen (Paulsen et al., 1995).

5.3.3 Opsummering

Sammenligninger mellem hukommelsesforstyrrelserne ved skizofreni og ved andre organisk betingede tilstande, hvor patologien er kendt, kan være hensigtsmæssige, idet de kan give et fingerpeg om, hvilke neurale mekanismer, der er involverede i skizofreniens patologiske årsager og forløb. Vi har i det ovenstående set på, hvorledes og i hvilken grad hukommelsesforstyrrelserne ved skizofreni lader sig sammenligne med hhv. klassisk amnestisk syndrom og hukommessvækkelse associeret med kortikale (AD) og subkortikale (HD og PD) demensformer. Generelt bærer mønstret af forskelle og ligheder endnu engang vidnesbyrd om skizofreniens heterogene kliniske udtryksformer og afspejler, hvorledes sygdommens neurale substrater sandsynligvis omfatter en forstyrrelse af kredsløb, der involverer såvel kortikale som subkortikale områder i hjernen. Den store diversitet i hukommelsesprofiler blandt skizofrene afspejler, hvorledes den neuropsykologiske profil ved skizofreni næppe lader sig entydigt klassificere, men snarere varierer i såvel type som sværhedsgrad. Bestemmelse af, hvorvidt hukommelsesforstyrrelser udgør primære og specifikke kognitive deficits blandt skizofrene, som er emnet i det følgende afsnit, sker derfor med øje for den store variation, der på fundamental vis karakteriserer denne patientgruppe.

5.4 Spørgsmålet om hukommelsesforstyrrelsernes status og specificitet

I dette afsnit vil vi genoptage to spørgsmål, som blev introduceret i indledningen til dette kapitel, nemlig 1) hvorvidt hukommelsesforstyrrelserne er primære og direkte følger af sygdommens patologiske mekanismer eller sekundære og indirekte konsekvenser af andre faktorer, samt 2) hvorvidt hukommelsesforstyrrelserne er specifikke træk ved den kognitive profil hos skizofrene patienter og i sværhedsgrad er uforholdsmæssigt påvirkede i forhold til

øvrige kognitive domæner og generel intellektuel funktion. Begge spørgsmål er vigtige at belyse, eftersom en afklaring af disse kan have konsekvenser for vores teoretiske forståelse og praktiske håndtering af sygdommen.

5.4.1 Er hukommelsesforstyrrelserne primære og uafhængige af andre faktorer?

Som nævnt ovenfor beror dette spørgsmål på, hvorvidt hukommelsesdeficits kan anses som primære følger af skizofreniens patologiske årsager og forløb, eller snarere må betragtes som medieret af andre sygdomsrelaterede faktorer. I det følgende vil vi derfor belyse relationen mellem hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni og to variabler, som hidtil har været udpeget som mulige konfunderende faktorer i tolkningen af hukommelsens status blandt skizofrene patienter: klinisk symptomatologi og medicineffekter.

5.4.1.1 Hukommelse og kliniske symptomer

En traditionel opfattelse af hukommelsesforstyrrelsernes status ved skizofreni har været, at disse kunne forklares med reference til de kliniske symptomers negative indflydelse på patientens præstationsevne på kognitive tests. Som nævnt i kapitel 2 er der imidlertid såvel kliniske som statistiske holdepunkter for at antage, at de kognitive deficits er stabile aspekter ved sygdommen og optræder relativt uafhængigt af psykopatologiske symptomers mere eller mindre episodiske forløb.

Den hyppigst anvendte tilgang til undersøgelse af sammenhængen mellem kognitive deficits og kliniske symptomer er korrelationsanalyser af symptom ratings⁵⁸ og forskellige mål for kognitiv funktion. Tolkningen af disse analyser kan imidlertid være en kompliceret affære, eftersom årsagsretningen er vanskelig at udlede, og fordi andre konfunderende variabler kan påvirke sammenhængen.

Det har tidligere været antaget, at psykotiske oplevelser, formelle tankeforstyrrelser samt en svækkelse af initiativ og vilje (i.e. skizofreniens positive, disorganisations- og negative symptomer) var skyld i skizofrene patienters ringe evne til aktiv genkaldelse af materiale (McKenna et al., 1990). Elvevåg & Goldberg (2000) har imidlertid opstillet følgende argumenter for, at kognitive deficits *ikke* blot er epifænomener i forhold til skizofreniens kliniske symptomatologi: 1) Den kognitive præstation kan forbedres (dog ikke normaliseres) ved grundig instruktion og reforcering. 2) Korrelationerne mellem kognitive

⁵⁸ Eksempler på hyppigt anvendte psykopatologiske rating scales er BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale* (Overall & Gorham, 1962)), SAPS/SANS (*The Scale for the Assessment of Positive Symptoms/The Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (Andreasen, 1984)) og PANSS (*the Positive and Negative Syndrome Scale* (Kay, 1991)). Sidstnævnte vil indgå som mål for klinisk symptomstatus i specialets empiriske del.

deficits og kliniske symptomer er ikke særlig stærke⁵⁹. 3) Remission af de kliniske symptomer fører ikke til ophævelse af den kognitive svækkelse, som derimod ses både før, under og efter psykotiske episoder. Disse forhold anser forfatterne således som vægtige indikationer af, at de kognitive deficits er relativt uafhængige af kliniske symptomer og dermed ikke skal betragtes som sekundære konsekvenser af disse.

Heaton et al.s (2001) studier antydede de kognitive symptomers mere stabile karakter ved påvisningen af, at retest reliabiliteten for kognitive symptomer var på 0.75-0.90 (uanset patienters kliniske tilstand), hvorimod den for forskellige kliniske mål kun var 0.50-0.60. Disse tal kan anses som et fingerpeg om de neuropsykologiske deficits' status som centrale og vedvarende faktorer ved sygdommen, og ikke blot en effekt af de kliniske symptomers indflydelse.

Om end den generelle sværhedsgrad af klinisk symptomatologi kun har kunnet forklare en relativt beskeden del af variansen i præstationen på hukommelsesmål, har negative symptomer udvist den største og mest konsistente sammenhæng med hukommelsessvækkelse ved skizofreni (Aleman et al., 1999; Cirillo & Seidman, 2003). Flere forfattere (ibid.) har i denne sammenhæng foreslået, at negative symptomer kan være associeret med en mere udtalt forstyrrelse af præfrontale kredsløb. Dette forhold er måske desuden en medvirkende faktor i forhold til skizofrene patienters ofte udtalte vanskeligheder ved prøver, som kræver fri genkaldelse af et indlært materiale og dermed aktiv brug af genkaldelsesstrategier.

I modsætning hertil præsenterede Vaz & Heinrichs (2002) fund, der viste, at en undergruppe af skizofrene patienter, som var særligt kendetegnede ved specifikke verbale hukommelsesdeficits, havde flere positive symptomer end en patientgruppe, som ikke var hukommelsessvækkede. Dette er et uventet resultat, eftersom hukommelsesforstyrrelser sædvanligvis korrelerer stærkere med negative end positive og disorganisationssymptomer.

Endelig skal det nævnes, at adskillige forfattere har påpeget en tendens til, at skizofrene patienter, der er kategoriseret som paranoid subtype, har færre neuropsykologiske deficits end andre kliniske undergrupper (Paulsen et al., 1995; Kremen et al., 2000; Landrø et al., 2001). En yderligere udforskning af, hvorfor patienter med netop disse specifikke kliniske symptomer skulle have mindre grad af kognitiv svækkelse, ville være både klinisk nyttig og interessant, men falder desværre også uden for rammerne af dette speciale.

⁵⁹ Således fandt Goldberg et al. (1993a), at psykotiske symptomer kun forklarede ca. 5% af variansen i kognition blandt skizofrene patienter. Andre studier (fx Kibel et al., 1993, i Elvevåg & Goldberg, 2000) har dog fundet mere moderate relationer mellem kognitiv præstation og negative symptomer, hvor sidstnævnte forklarede knap halvdelen af variansen i kognition.

5.4.1.2 Hukommelse og effekt af medicin

I kapitel 6 vil vi se nærmere på evidensen for, at visse dele af den farmakologiske behandling af skizofreni kan påvirke patienters præstation på mål for indlæring og hukommelse. Lægemidler som antipsykotika, antikolinerg bivirkningsmedicin, tricykliske antidepressiver og lithiumpræparater kan alle indvirke på hukommelse. Dog er det på samme tid usandsynligt at de medicinske effekter alene kan forklare de overordnede forskelle på hukommelsesmål blandt skizofrene og kontrolpersoner (Landrø et al., 1994). En solid opbakning for denne antagelse kommer fra undersøgelser, som har demonstreret tilsvarende omfang og sværhedsgrad af hukommelsesforstyrrelser blandt drug-naïve skizofrene og tidligere/aktuelt medicinerede patienter (fx Saykin et al., 1994).

Selvom Paulsen et al. (1995) fandt, at en lille, men signifikant, del af variansen i indlærings- og hukommelsesforstyrrelser kunne forklares ved antikolinerge medicindoser, er den generelle konklusion, at hukommelsesdeficits er relativt uafhængige af medicineffekter. Med reference til studier, som har anvendt forskellige metoder til kontrol for effekt af antikolinerg medicin, konkluderer Cirillo & Seidman (2003), at selvom disse præparater kan have negativ effekt på hukommelse, kan de ikke fuldt ud forklare hukommessvækkelsen blandt skizofrene.

5.4.2 Er hukommelsesdeficits ved skizofreni specifikke?

Konstateringen, at hukommelsesforstyrrelser er et hyppigt fund ved skizofreni og at disse implicerer en ofte substantiel påvirkning af de fleste af hukommelsens aspekter har fået nogle forskere til at karakterisere disse deficits som værende af specifik karakter (fx McKenna et al., 1990; Saykin et al., 1991; 1994; Gold et al., 1992a; Tamlyn et al., 1992). Andre har imidlertid argumenteret for, at skizofrene patienter snarere er primært karakteriserede ved et generaliseret deficit, hvor hukommelse udgør blot ét af mange påvirkede kognitive domæner (Braff et al., 1991; Hoff et al., 1992; Blanchard & Neale, 1994; Mohamed et al., 1999).

Chapman & Chapman (1978, i Sharma & Harvey, 2000) har opstillet en række relativt strenge kriterier for, hvornår en kognitiv svækkelse kan anses for at være et differentielt deficit. I den "svage" version af disse kriterier betragtes hukommessvækkelsen som specifik, såfremt det kan påvises, at denne er af sværere grad end et reliabelt mål for generel kognitiv funktion. I den "stærke" version skal det dokumenteres, at svækkelsen i hukommelse overstiger sværhedsgraden af forstyrrelser inden for ethvert andet kognitivt domæne. Saykin et al. (1991) tog udgangspunkt i det sidstnævnte kriterium og opgjorde datasættet af neuropsykologiske testresultater fra 36 skizofrene patienter og aldersmatchede kontroller ved

hjælp af standardiserede residualscores. Herved kunne forfatterne opstille en profilanalyse, hvoraf det fremgik, at patienternes præstation lå mindst én standardafvigelse under kontrollernes på alle kognitive domæner, og at sværeste deficits sås ved tests for indlæring og hukommelse.

Heinrichs & Zakzanis (1998) fandt på baggrund af deres metaanalyse ligeledes evidens for, at hukommelse er uforholdsmæssigt påvirket ved skizofreni. Imidlertid fastholder forfatterne, at dette selektive deficit ses på baggrund af en meget generel kognitiv svækkelse, og at de neuropsykologiske tests fortsat mangler tilstrækkelig kalibrering af sværhedsgrad før man kan udtale sig sikkert om, i hvilken grad hukommelse er sværere påvirket end øvrige domæner. Det er derfor Heinrichs & Zakzanis' (ibid.) konklusion, at alt imens hukommelse givetvis er en af de sværest påvirkede kognitive funktioner ved skizofreni, er det af metodologiske årsager stadig en præmatur slutning, at hukommelse er svækket i sværere grad end alle øvrige neuropsykologiske domæner.

Der synes indtil videre at foreligge sikrest evidens for Chapman & Chapmans (1978, i Sharma & Harvey, 2000) "svage" version af kriterier vedrørende specificiteten af deficits, nemlig, at hukommelsesforstyrrelserne i sværhedsgrad ser ud til at overstige en svækkelse i generel intellektuel funktion. Før vi ser på dette forhold vil vi dog kort skitsere den præliminære evidens for, at hukommelsessvækkelse blandt skizofrene måske kan ses relativt uafhængigt af forstyrrelser i opmærksomhed og eksekutiv funktion.

5.4.2.1 Hukommelse og opmærksomhed

Siden de første beskrivelser af sygdommen har opmærksomhedsforstyrrelser været betragtet som fundamentale for skizofreni (Cirillo & Seidman, 2003). Men selvom en tilstrækkelig allokering og vedholdenhed af opmærksomhed selvsagt er nødvendig for en vellykket indkodning af information, finder de fleste studier, at forskelle på mål for opmærksomhed kun forklarer en relativt lille del af variansen i skizofrenes præstation på hukommelsesprøver (Kenny & Meltzer, 1991; Saykin et al., 1991; Riley et al., 2000; Cirillo & Seidman, 2003).

Landrø et al. (1994) ræsonnerede, at såfremt hukommelsesdeficits var sekundære i forhold til opmærksomhedsforstyrrelser, ville præstationen på hukommelsesopgaver, der stillede høje krav til opmærksomhed være ringere end præstationen på prøver, der opmærksomhedsmæssigt var mindre krævende. Gold et al. (1992b) registrerede imidlertid, at der blandt skizofrene patienter sås hukommelsesdeficits på tværs af opgavetyper, der

varierede betragteligt fra automatiske til mere krævende opmærksomhedsniveauer, heriblandt mål for genkaldelse, genkendelse, semantisk indkodning og vurdering af frekvens⁶⁰.

5.4.2.2 Hukommelse og eksekutivfunktioner

Problemer med abstraktion og problemløsning er blandt de mest konsistente fund hos patienter med skizofreni, og disse kognitive deficits af "højere orden" kan være forbundet med en nedsat arbejdshukommelse samt inadækvate indlæringsstrategier (Gold & Harvey, 1993; Riley et al., 2000; Shallice, 2001). Imidlertid har Egeland et al (2003) ud fra en stikprøve af 53 skizofrene patienter vist, at der på hukommelsesmål kunne iagttages en afvigelse på op mod $-2SD$, til trods for, at der hos disse patienter ikke sås tegn på forstyrrede indlæringsstrategier. Dette fund tolkede forfatterne som en indikation af, at eksekutiv dysfunktion alene ikke kan forklare observerede hukommelsesdeficits. Saykin et al. (1991; 1994) nåede på baggrund af to studier til en lignende konklusion, nemlig, at indlærings- og hukommelsesdeficits var mere udtalte end eksekutiv dysfunktion og at inadækvate organisatoriske strategier ikke alene kunne forklare den observerede hukommelsessvækkelse.

Det er imidlertid, som nævnt ovenfor, et robust neuropsykologisk fund blandt skizofrene patienter, at eksekutive funktioner er forstyrrede. Og i og med, at neuropsykologiske funktioner ikke udgør afgrænsede, isolerede domæner, men derimod i høj grad er overlappende og interagerende, har deficits inden for dette kognitive domæne naturligvis indflydelse på funktionen inden for andre neuropsykologiske områder, herunder hukommelse.

5.4.2.3 Hukommelse og generel intellektuel funktion

For at kunne afgøre, hvorvidt hukommelsesforstyrrelserne er specifikke ifølge Chapman & Chapmans (1978, i Sharma & Harvey, 2000) "svage" kriterier for et differentielt kognitivt deficit, skal det påvises, at hukommelsessvækkelsen ligger ud over det, som kan forventes ud fra en generel kognitiv funktionssvækkelse. Som reliabelt mål for generel kognitiv funktion har IQ oftest været anvendt.

I såvel retrospektive som prospektive studier af individer, som senere udviklede skizofreni, har abnormiteter i intellektuel funktion været påvist allerede i den tidlige barndom (Reichenberg & Davidson, 2006). Og som tidligere nævnt er sygdommens psykotiske debut forbundet med et dyk i intellektuel funktion, som er målt til en størrelsesorden af omtrent 7-10

⁶⁰ Her er særligt genkendelsesopgaver og frekvensestimeringer forbundet med relativt lave krav til opmærksomhed (Landrø et al, 2001).

IQ-points (Weickert et al., 2000; Bratti & Bilder, 2006), eller godt 0.5SD. Denne reduktion synes at finde sted uafhængigt af kliniske symptomer og antipsykotisk behandling og må sandsynligvis tilskrives patologiske mekanismer associeret med psykosens udbrud (Reichenberg & Davidson, 2006). Efter sygdomsdebut tyder de fleste undersøgelser imidlertid på, at deficits er relativt stabile (se 5.2.7).

Skizofrene patienter ligger således på et lavere IQ-niveau end raske kontroller både præmorbidt og efter sygdomsdebut. Spørgsmålet er, hvorvidt de påviste deficits inden for hukommelse er af større sværhedsgrad end hvad der kan forklares ved denne generelle kognitive svækkelse? Man har endnu ikke nået konsensus om svaret på dette spørgsmål, hvilket, som tidligere nævnt, kan være delvist betinget af metodevanskeligheder.

Gold et al. (1992a) sammenlignede generel intellektuel funktion og hukommelse ved hjælp af Wechsler's IQ- (WAIS-R) og hukommelseskalaer (WMS-R)⁶¹ i en stikprøve af 45 kronisk skizofrene patienter. Forfatterne fandt, at gennemsnitsforskellen mellem disse to mål var 8.6 points (i retning af, at scoren på WAIS-R var højere end WMS-R), hvilket var signifikant ved $p < 0.0001$. Fordelen ved at sammenligne disse to specifikke neuropsykologiske tests er for det første, at de er standardiserede på samme niveau, og for det andet, at skalaerne korrelerer højt indbyrdes blandt normale kontrolpersoner (McKenna et al., 2002). Dette styrker evidensen for, at forskelle i præstationen på de to mål er udtryk for en reel diskrepans, og i dette tilfælde, at patienterne i den aktuelle stikprøve var karakteriseret ved hukommelsesdeficits, som lå ud over forstyrrelser i generelt kognitivt funktionsniveau.

Egeland et al. (2003) og Tyson et al. (2005) fandt i deres respektive undersøgelser ligeledes evidens for, at hukommelsesproblemer ved skizofreni ikke kan tilskrives en generel intellektuel svækkelse. Disse forfattere kunne efter kontrol for IQ stadig påvise signifikante forskelle mellem skizofrene og raske kontrollers præstation på hukommelsesprøver.

Andre (fx Blanchard & Neale, 1994; Andreasen, 1999; Mohamed et al., 1999) har derimod argumenteret for, at skizofrene patienters neuropsykologiske status primært er karakteriseret ved et generaliseret kognitivt deficit. Blanchard & Neale (1994) fandt således ved analyse af neuropsykologiske data fra 28 skizofrene patienter og 15 matchede kontroller, at mønstret af deficits var foreneligt med en profil af generaliseret kognitiv svækkelse, snarere end selektive forstyrrelser inden for specifikke domæner. Mohamed et al. (1999) konkluderede på lignende vis, at den kognitive forstyrrelse ved skizofreni sandsynligvis omfatter multiple neuropsykologiske funktioner som indlæring/hukommelse, opmærksomhed, forarbejdningshastighed og eksekutive funktioner. På denne baggrund peger forfatterne mod

⁶¹ Hhv. *Wechsler's Adult Intelligence Scale Revised* og *Wechsler's Memory Scale Revised*.

forstyrrelser i CCTC-kredsløb som et vigtigt neuralt forklaringsgrundlag for de heterogene kognitive forstyrrelser ved skizofreni. I tråd med Andreasen (1999) argumenterer Mohamed et al. (ibid.) således for, at en forstyrrelse af disse fundamentale kredsløb i hjernen resulterer i en svækkelse af basale kognitive processer, som igen fører til forstyrrelser i samtlige kognitive systemer og subsystemer.

En del af evidensen antyder altså en specifik svækkelse af præstationen på hukommelsesmål blandt skizofrene patienter og at dette deficit ligger ud over forstyrrelser i det generelle kognitive funktionsniveau. Andre forfattere finder imidlertid støtte for en antagelse om, at skizofrene patienter primært er karakteriserede ved en generaliseret kognitiv svækkelse, og at hukommelsesforstyrrelser kan forklares ud fra dette generelt reducerede funktionsniveau. Endelig har nogle forfattere foreslået, at der muligvis er tale om en situation af både-og, nemlig, at specifikke hukommelsesdeficits optræder på baggrund af en generaliseret kognitiv svækkelse (fx Saykin et al., 1991; 1994; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Bilder et al., 2000).

Som flere forskere har fremhævet (fx Aylward et al., 1984; Blanchard & Neale, 1994), kan en afklaring af dette spørgsmål imidlertid ikke finde sted, førend vi finder en måde at overvinde de psykometriske begrænsninger, som konfunderer tolkningen og sammenligningen af neuropsykologiske tests inden for og på tværs af kognitive domæner. Så længe en tilstrækkelig kalibrering af kognitive mål ikke har fundet sted, vil spørgsmål vedrørende hukommelsesforstyrrelsernes specificitet fortsat hvile på en klinisk bedømmelse (Gold & Harvey, 1993).

5.4.3 Opsummering: Hukommelsesforstyrrelsernes status og specificitet

Afklaring af spørgsmål om, hvorvidt hukommelsesdeficits blandt skizofrene patienter har status af at være primære følger af lidelsens patologiske processer, snarere end sekundære konsekvenser af andre sygdomsrelaterede faktorer, er af afgørende vigtighed. Dels har en sådan afklaring indflydelse på, hvorledes vi forstår skizofreniens ætiologiske og patofysiologiske aspekter, dels har den implikationer for, hvilket fokus rehabiliteringsindsatsen retter sig mod. Evidensen taler generelt for, at vi anser skizofrene hukommelsesforstyrrelser som primære og direkte konsekvenser af sygdommens organiske effekter, eftersom en svækkelse inden for dette kognitive domæne har været robust og konsistent påvist, uafhængigt af faktorer som psykopatologi og medicineringsforhold.

Hvorvidt hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni er specifikke eller en del af et overordnet deficit – enten inden for et andet kognitivt domæne eller det generelle

intellektuelle funktionsniveau – er et spørgsmål, som det for nuværende ikke er muligt at besvare. Alt imens nogle forskere har fundet evidens for, at hukommelsesforstyrrelser i sværhedsgrad rækker ud over, hvad der kan forklares ved en generelt svækket kognitiv funktion, har resultaterne dog ikke været entydige. Således har andre forskere argumenteret for, at fund af et generaliseret svækkelsesmønster blandt skizofrene snarere taler for, at hukommelse blot er ét af mange kognitive domæner, som er kompromitterede ved skizofreni, og således ikke udgør et specifikt neuropsykologisk deficit, som er patognomonisk for sygdommen.

Sammenligninger af det relative mønster af deficits inden for forskellige kognitive domæner er begrænsede af metodologiske vanskeligheder forbundet med utilstrækkelig psykometrisk kalibrering af anvendte neuropsykologiske tests. Det er derfor endnu ikke muligt at afgøre med sikkerhed, hvorvidt hukommelsesdeficits er specifikke i forhold til svækkelse inden for øvrige kognitive domæner. Men som Cirillo & Seidman (2003) i denne sammenhæng har pointeret kan det måske i virkeligheden betragtes som mindre afgørende, hvorvidt hukommelsesforstyrrelserne er specifikke eller ej. Vigtigere er, at deficits i verbal deklarativ hukommelse er et legitimt og væsentligt kognitivt træk ved skizofreni, som har stor prædiktiv værdi i forhold til patientens langsigtede prognose (jf. Green, 1996). Deficits er således af stor *klinisk* vigtighed, idet de udøver markant indflydelse på patienternes hverdagsliv, og det er dermed måske relativt underordnet, hvorvidt den statistiske specificitet for nuværende kan etableres eller ej.

5.5 Evidens for en specifik amnestisk subtype?

Med udgangspunkt i undersøgelser, som har dokumenteret kognitive deficits' relative stabilitet i forhold til de kliniske symptomers mere fluktuerende natur ved skizofreni, har flere forfattere (fx Heinrichs & Awad, 1993; Vaz & Heinrichs, 2002; Ilonen et al., 2004) argumenteret for det hensigtsmæssige i at klassificere skizofrene patienter ud fra neuropsykologiske deficits, snarere end psykopatologi. Gruppering ud fra kognitive kriterier ville ifølge disse forskere være en fordel, eftersom dette kunne medføre bedre muligheder for at målrette behandlingsindsatsen samt give mere nøjagtige forudsigelser om sygdommens prognose.

En gruppe forskere har diskuteret muligheden for, at der blandt skizofrene kan uddifferentieres en undergruppe af patienter, kendetegnet ved en specifik, isoleret hukommessvækkelse. McKenna et al. (1990) identificerede blandt skizofrene i deres stikprøve en gruppe af patienter med hukommelsesdeficits, der i type og sværhedsgrad var

forenelige med et amnestisk syndrom. Denne amnestiske subtype var således karakteriseret ved en relativt isoleret hukommelsessvækkelse på en baggrund af et relativt upåfaldende generelt intellektuelt funktionsniveau. Hukommelsesdeficits sås hos såvel yngre som ældre patienter og var ikke korreleret med alder, medicindosis (hverken antipsykotisk eller supplementær) eller EPS. Studiet kan imidlertid kritiseres for at anvende MMSE og MEAMS⁶² som de eneste mål for generel kognitiv funktion, hvilket måske giver et lidt for overfladisk estimat af det generelle intellektuelle funktionsniveau. Der foreligger derfor en risiko for, at specificiteten af hukommelsesforstyrrelserne kan have været overvurderet.

Ilonen et al. (2004) screenede 27 førstegangpsykotiske skizofrene patienter ved hjælp af et relativt omfattende neuropsykologisk testbatteri og fandt på baggrund af patienternes præstationsmønster evidens for eksistensen af tre kognitive subtyper: 15% befandt sig inden for normalområdet; hos ca. 44% kunne den kognitive præstation ses at afspejle et globalt neuropsykologisk deficitmønster, og endelig kunne 37% klassificeres som specifikt hukommelsessvækkede. Sidstnævnte gruppe var ifølge forfatterne særligt kendetegnede ved en forstyrrelse i tilegnelsen af ny information. Undersøgelsens validitet er dog begrænset af, at stikprøven sandsynligvis er for lille til, at man kan udtale sig sikkert om potentielle kognitive subtyper.

Vaz & Heinrichs (2002) inddelte deres stikprøve på 55 skizofrene patienter i en hukommelsessvækket og – ikke-svækket gruppe ud fra deres præstation på et hyppigt anvendt verbalt hukommelsesmål⁶³. Forfatterne fandt, at såvel kliniske som demografiske karakteristika adskilte de to grupper, idet der blandt patienter med hukommelsesdeficits sås en tendens til moderat flere positive symptomer samt en overrepræsentation af mænd. Som tidligere nævnt er disse fund noget overraskende og ikke i generel overensstemmelse med resultater fra andre studier inden for dette felt. Statistisk set er undersøgelsen da også behæftet med flere svagheder, eftersom der hverken anvendtes tosidede tests eller blev justeret for multiple sammenligninger, hvilket medvirker til en øget risiko for falsk positive fund.

Heinrichs & Awad (1993) fandt i et tidligere studie, som anvendte en lidt større stikprøve, imidlertid ingen evidens for en distinkt amnestisk undergruppe. Forfatterne administrerede et mindre udvalg af neuropsykologiske tests, som belyste eksekutivfunktioner, hukommelse, finmotorik og generelt intellektuelt niveau og kunne på baggrund af patienternes præstationsmønstre påvise en selektiv præfrontal subtype, en selektiv basalganglia subtype og en multifokal subtype. Evidensen for en selektiv

⁶² Hhv. *Mini Mental State Examination* og *Middlesex Elderly Assessment of Mental State*.

⁶³ CVLT – *California Verbal Learning Test*.

hippocampal/diencefal subtype var imidlertid inkonsistent, og hukommelsesforstyrrelser sås generelt ikke som et isoleret kognitivt deficit.

På grund af en række metodologiske svagheder associeret med de ovennævnte studier er grundlaget for at be- eller afkræfte eksistensen af en undergruppe af skizofrene patienter, karakteriseret ved en selektiv hukommelsessvækkelse, på nuværende tidspunkt for usikkert. Forsøg på bestemmelse af kognitive subtyper ved skizofreni kan imidlertid potentielt hjælpe til at belyse og måske reducere heterogeniteten ved skizofreni, og en yderligere udforskning af, hvorvidt hukommelsesforstyrrelser udgør et selektivt deficit blandt en undergruppe af skizofrene patienter, er derfor af såvel teoretisk som klinisk vigtighed.

5.6 Opsummering

Hukommelsessvækkelse er et hyppigt fund blandt skizofrene patienter, og systematiske undersøgelser har i de seneste årtier fremlagt dokumentation for, at deficits omfatter multiple dele af hukommelsen og i sværhedsgrad kan sammenlignes med andre organisk betingede hukommelsesforstyrrelser. På baggrund af en litteraturgennemgang har vi i dette kapitel opstillet en tentativ profil af hukommelsesdeficits ved skizofreni. Tolkningen af et sådant generelt mønster er imidlertid forbundet med en række usikkerheder, som dels kan tilskrives skizofreniens heterogene årsagssammenhænge og udtryksformer, dels de metodologiske vanskeligheder relateret til bestemmelse af en sådan specifik kognitiv profil.

De fleste studier har antydnet, at hukommelsesforstyrrelserne ikke er en sekundær konsekvens af faktorer som psykopatologi eller medicinske forhold, men snarere skal ansues som primære deficits direkte forårsaget af sygdommens ætiologi og patofysiologi. Hvorvidt hukommelsessvækkelse blandt skizofrene patienter skal betragtes som et specifikt træk ved sygdommens kognitive profil er derimod fortsat et uafklaret spørgsmål. En utilstrækkelig kalibrering af neuropsykologiske tests for reliabilitet, sensibilitet og sværhedsgrad har begrænset mulighederne for at drage sikre konklusioner om relative styrker og svagheder på tværs af kognitive domæner.

Evidensen for, om der blandt patienter med skizofreni kan identificeres en undergruppe kendetegnet ved en specifik, relativt isoleret hukommelsessvækkelse, har ikke været entydig og bærer præg af statistiske og metodologiske usikkerheder. Inddeling af skizofrene patienter i kognitive subtyper – herunder evt. en amnestisk gruppe – er imidlertid et vigtigt projekt, som kan vise sig potentielt at kunne reducere og klarificere sygdommens heterogenitet på en måde, som er mere effektiv og klinisk meningsfuld end kategoriseringen ud fra klinisk symptomatologi.

I det følgende kapitel vil vi introducere vigtige aspekter ved mulighederne for farmakologisk behandling af skizofreniens kognitive symptomer, herunder hukommelse. Dette samt nærværende kapitel vil udgøre det teoretiske grundlag for opstilling af 6 undersøgelseshypoteser, som vil blive testet i specialets empiriske del.

6. Farmakologisk behandling af kognitive symptomer ved skizofreni?

Spørgsmålsteget i kapitlets overskrift afspejler den omstændighed, at der endnu ikke foreligger en målrettet farmakoterapeutisk interventionsstrategi for kognitive symptomer ved skizofreni. Den centrale årsag hertil er, at patofysiologien bag disse kognitive deficits fortsat er relativt uklar, og at der derfor endnu ikke er etableret nogen forbindelse mellem en given biologisk abnormitet og en farmakologisk intervention⁶⁴. Siden starten af 90'erne har man imidlertid skærpet fokus på de kognitive symptomer ved skizofreni som specifikt mål for udviklingen af nye antipsykotiske lægemidler (Mishara & Goldberg, 2004). Dette skift i fokus afspejler en voksende viden om de kognitive symptomers høje forekomst blandt skizofrene samt deres implikationer for patienters langsigtede prognose (Harvey et al., 2004).

Som optakt til specialets empiriske undersøgelse gives i dette kapitel en generel introduktion til farmakologiske aspekter ved skizofrenibehandlingen. En gennemgang af samtlige aspekter ved den medikamentelle behandling af sygdommen ville imidlertid række langt ud over rammerne for dette speciale. Det vil derfor være nødvendigt at indlede kapitlet med en afgrænsning af fokus, således at præsentationen begrænser sig til de mest relevante aspekter i forhold til specialets belysning af neuropsykologiske problemstillinger ved skizofreni. Herefter følger en kort historisk oversigt over psykofarmakas udvikling og den gradvise udvidelse af behandlingsfoci, der har præget de sidste 40 års farmakologiske forskning inden for skizofreni. På denne baggrund skitseres de grundlæggende principper for den medikamentelle behandling af sygdommen samt de hyppigste bivirkninger associeret hermed. I samme forbindelse gives endvidere en kort introduktion til de ældre og nyere antipsykotika. Endelig vil vi evaluere evidensen for og imod en positiv effekt af nyere

⁶⁴ Dette er for eksempel tilfældet ved Alzheimers sygdom, hvor administrationen af kolinesterasehæmmende stoffer sker på baggrund af dokumenterede kolinerge deficits associeret med demenslidelsen (Davidson & Keefe, 1995). Det skal dog understreges, at de tilgængelige farmakoterapeutiske strategier i forhold til denne lidelse fortsat er relativt begrænsede (Keefe et al., 1999a).

antipsykotiske stoffer på kognitive funktioner generelt og på hukommelsesfunktioner specifikt.

6.1 Afgrænsning af fokusområde

6.1.1 Fokus på farmakologisk behandling

Som beskrevet i kapitel 2 tager dette speciale sit teoretiske udgangspunkt i diatese-stress-modellen som overordnet forståelsesramme for skizofreniens patologiske årsager og udviklingsforløb. Sygdommens multifacetterede ætologi og patofysiologi er afspejlet i en udtalt klinisk diversitet, hvor positive, negative, affektive, kognitive og disorganisationssymptomer manifesterer sig som distinkte, delvist uafhængige patologiske domæner (Gold, 2004). Denne heterogenitet i skizofreniens årsager og udtryk nødvendiggør et multidimensionelt perspektiv mht. valg af behandlingsstrategier. Ideelt set tilpasses interventionen således den enkelte patients unikke konstellation af symptomer samt disses biologiske, psykologiske og sociale aspekter og konsekvenser. Flere forfattere (fx Harvey et al., 2004; Peuskens et al., 2005) har i denne henseende argumenteret for, at en *kombination* af adfærds- og farmakoterapeutiske strategier udgør den mest optimale interventionsmodel for skizofreni.

Vi vil i dette speciale imidlertid fokusere på den *farmakologiske* behandling af kognitive deficits associeret med sygdommen. Dette fokus er primært valgt af tre årsager: for det første er det på grund af specialets rammer ikke muligt at evaluere effekten af samtlige dimensioner ved skizofrenibehandlingen og en afgrænsning har derfor været nødvendig; for det andet har nyere farmakologisk forskning vist lovende resultater vedrørende effekten af nyere antipsykotika på kognitive symptomer ved skizofreni; for det tredje kan den farmakologiske forskning åbne et vindue til lidelsens – og i denne henseende også kognitionens – underliggende neurobiologiske mekanismer. En sådan øget viden om skizofreniens neurokemiske forhold kan have såvel teoretiske som kliniske implikationer. Teoretisk kan denne viden bidrage til en afdækning af sygdommens ætiologiske og patofysiologiske aspekter samt hvorledes disse variabler kan komme til udtryk i kognitive symptomer. Klinisk kan denne forskning hjælpe til at guide udviklingen af en mere effektiv og bredspektret medikamentel behandling af skizofreniens symptomer. Anvendelse af standardiserede neuropsykologiske testbatterier udgør et centralt element i evalueringen af,

hvorvidt specifikke farmakologiske præparater er associeret med signifikante forandringer i kognitiv funktion⁶⁵ (Harvey & Keefe, 2001).

6.1.2 Fokus på kognitive symptomer

Der er primært to omstændigheder, der understreger nødvendigheden af, at farmakologiske behandlingsstrategier retter fokus mod skizofreniens kognitive symptomer: 1) Den medicinske behandling af skizofreni har hidtil udelukkende været rettet mod sygdommens positive symptomer, hvilket afspejler den traditionelle opfattelse af psykosen som lidelsens kardinalsymptom (Davidson & Keefe, 1995). Påvisningen af, at neuropsykologiske deficits optræder som primære og vedvarende symptomer ved skizofreni og at disse fremstår som relativt uafhængige af patientens kliniske og medicinske status, har imidlertid peget på vigtigheden i at anskue denne gruppe af symptomer som et distinkt mål for terapeutisk intervention (Gold, 2004; Keefe et al., 2006). 2) En anden tungtvejende årsag til at fokusere en væsentlig del af behandlingsressourcerne på bedring af kognitive deficits er, at disse symptomer i langt højere grad end andre aspekter ved skizofreni er forbundne med patientens langsigtede kliniske prognose og funktionsniveau (Bilder et al., 2002; Harvey & Keefe, 2001)⁶⁶. Som nævnt i forrige kapitel kan der i denne henseende være grund til at antage, at især indlærings- og hukommelsesforstyrrelser har negativ indflydelse på skizofrenes sociale og ADL⁶⁷-mæssige funktionsniveau (Kern et al., 1999). Signifikant bedring af kognitiv funktion (herunder hukommelse) er således ikke blot medvirkende til en bedre klinisk prognose (i.e. symptomreduktion), men kan måske også være nøglen til langt mere

⁶⁵ I denne henseende ville det være interessant – men desværre også for omfattende i forhold til specialets rammer – at diskutere, *hvad* der kan siges at udgøre en klinisk signifikant forandring? Mange forfattere opererer med 0.5 SD som konventionel skillelinie for, hvornår et resultat bør opfattes som statistisk signifikant (Harvey et al., 2000). Men at konstatere en given forbedring i kognitiv funktion er statistisk signifikant er ikke det samme som at sige den nødvendigvis er klinisk signifikant. For nuværende eksisterer der ingen absolut konsensus for, hvor stor en forbedring i kognitiv funktion der kan anses for at være klinisk signifikant, eller ud fra hvilket parametre, man bør måle den. Endvidere kan den kliniske signifikans siges at være forskellig, alt efter hvilket funktionsområde, man fokuserer på og alt efter hvilket kognitivt niveau, patienten som udgangspunkt befinder sig på. Således kan der være stor forskel på den kliniske signifikans af 0.5 SD ved et globalt kognitivt niveau på fx -2 SD i forhold til -4 SD som udgangspunkt.

⁶⁶ Som Green (1998) har fremhævet er kognitive i langt højere grad end positive symptomer prædiktive for skizofrenipatienters langsigtede prognose, både hvad angår alment, erhvervmæssigt og socialt funktionsniveau. Negative symptomer viser en svag sammenhæng med funktionelle mål, men den årsagsmæssige relation antages også her at være medieret af kognitiv funktion. Addington & Addington (2000) har desuden vist, at associationen mellem kognitive symptomer og mål for socialt funktionsniveau forbliver konsistent over tid, og dermed, at mål for patientens kognitive status ikke synes at miste deres prædiktive værdi over tid.

⁶⁷ *Activities of Daily Living*.

vidtrækkende behandlingseffekter⁶⁸. Sidstnævnte kan potentielt omfatte bedring i social og erhvervsmæssig funktionsevne, bedre evne til at engagere sig i rehabiliteringsprogrammer, højere grad af kompliance med den medicinske behandling og bedre livskvalitet (Keefe et al., 1999b; Harvey et al., 2004).

6.2 Historisk rids – udviklingen af psykofarmaka

Den moderne æras medikamentelle behandling af psykotiske lidelser havde sin begyndelse i starten af 50'erne med opdagelsen af Chlorpromazins (CPZ) antipsykotiske egenskaber. Dette præparat var oprindeligt udviklet til anvendelse i anæstetisk øjemed som et antihistamin, der skulle hjælpe til at dæmpe patienters autonome aktivitet i forbindelse med kirurgiske indgreb (Green, 1998). Imidlertid fik man hurtigt øjnene op for stoffets anvendelsesmuligheder ved psykiatriske lidelser, da der blandt disse patienter kunne iagttages en markant reduktion af psykotiske symptomer som hallucinationer og vrangforestillinger. CPZs antipsykotiske effekt blev kort tid herefter forbundet med stoffets evne til at hæmme aktiviteten i hjernens dopaminerge kredsløb, hvilket affødte Carlssons formulering af den såkaldte dopaminhypotese (Frith, 1992) (se 6.3.1.1).

Både de menneskelige og samfundsmæssige konsekvenser, som opdagelsen af CPZs antipsykotiske virkning medførte, var dramatiske og vidtrækkende. Indførelsen af rutinemæssig behandling med antipsykotika midt i 50'erne betød, at mange patienter fik en markant forbedret livskvalitet med mulighed for reintegration i samfundet (Cassens et al., 1990). Samfundsøkonomisk betød det en dramatisk reduktion i antallet af psykiatriske sengepladser, af hvilke skizofrene patienter hidtil havde lagt beslag på mindst halvdelen (Andreasen, 2001). Konsekvenserne af antipsykotikas opdagelse var ligeledes markante i videnskabelig henseende, eftersom man nu i stigende grad fandt understøttelse for påstanden om, at skizofreni grundlæggende bør opfattes som en hjernesygdom (Frith, 1992).

Siden denne revolution inden for behandlingen af psykotiske tilstande har skizofreniforskningen intensiveret sit fokus på, hvorledes neurokemiske ubalancer i den skizofrene hjerne har betydning for forståelsen af sygdommens ætiologi og patofysiologi. Udvikling og optimering af moderne funktionelle skanningsteknikker som for eksempel PET har medvirket til, at man i dag kan undersøge hjernens biokemiske forhold in vivo. Neurotransmitteraktivitet, tætheden af neuroreceptorer i forskellige dele af hjernen samt ændringer i neurokemiske aktivitetsmønstre giver vigtig information om de patofysiologiske

⁶⁸ Som Harvey et al. (2005) har pointeret, kan det have vigtige implikationer, at en *tidlig* indsats sættes ind, eftersom social og funktionel invalidering kan udvikle sig tidligt i sygdomsforløbet, ofte inden for 6 måneder efter diagnosen er stillet.

korrelater for skizofreniens symptomer (Seligman et al., 2001). Til trods for disse nye funktionelle teknikers lovende bidrag til forskningen, er vores viden om skizofreniens neuroanatomi og neuropsykologi dog fortsat relativt større end vores indsigt i sygdommens neurokemiske forhold, herunder især patofysiologien for kognitive processer og forstyrrelser (Davidson & Keefe, 1995). Dette er den primære årsag til, at der som før nævnt endnu ikke eksisterer en rationel farmakoterapi rettet specifikt mod skizofreniens kognitive symptomer.

Der er inden for de sidste 40 år sket et paradigmeskift i fænomenologiske og forskningsmæssige trends på skizofreniområdet. I 70'erne var det behandlingen af de *positive* symptomer, der havde absolut højeste prioritet. I 80'erne mente man, at behandlingen af *negative* symptomer spillede den væsentligste rolle for optimering af sygdommens prognose. I 90'erne har især den neuropsykologiske del af skizofreniforskningen forsøgt at specificere *kognitive* deficits, som kunne være relaterede til påviste anormaliteter i skizofrene hjerner (Peuskens et al., 2005). Dette skift i fokus er sket sideløbende med, at man i en række studier (fx Green 1996; Velligan et al., 1997) har fundet evidens for, at kognitive deficits synes at udgøre den væsentligste hindring for patientens funktionelle og sociale rehabilitering og reintegration i samfundet. Således viste Velligan et al. (1997), at ét enkelt mål for global kognitiv præstation forklarede over 40% af variansen i ADL-funktion hos en gruppe af hospitaliserede skizofrene patienter. Mål for kliniske symptomer, derimod, var ikke prædiktive for funktionsniveau overhovedet.

Det kunne tidligt konstateres, at selvom de første antipsykotiske præparater var effektive i forhold til behandlingen af skizofreniens positive symptomer, kunne der ikke umiddelbart iagttages en tilsvarende bedring af den skizofrenes funktionsniveau inden for en række essentielle livsforhold. De residuelle negative og kognitive symptomer var således forbundne med høj invalideringsgrad inden for sociale og erhvervmæssige domæner samt tab af evnen til at bo under selvstændige vilkår (Harvey et al., 2005). Meltzer & McGurk (1999) har i denne forbindelse rapporteret resultater, som anslår, at det, trods effektiv behandling af positive symptomer hos ca. 70% af tilfælde, kun er max. 30%, der er i stand til at holde et deltids- eller fuldtidsjob.

6.3 Grundprincipperne for medikamentel antipsykotisk behandling

6.3.1 Antipsykotiske virkningsmekanismer

Antipsykotika⁶⁹ er en fællesbetegnelse for en gruppe af lægemidler med psykosedæmpende effekt. Den primære virkningsmekanisme beror på en blokade af hjernens dopamin (DA) D2-

receptorer⁷⁰, som findes i store koncentrationer i hjernens mesolimbiske, mesokortikale og nigrostriatale regioner. Den terapeutiske antipsykotiske effekt er relateret til en hæmning af den dopaminerge aktivitet i de to førstnævnte systemer, mens en blokade af DA D2-receptorerne i nigrostriatale kredsløb er associeret med ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) (Kupfer & Sartorius, 2002) (se 6.3.2.1).

Fælles for al behandling med antipsykotisk medicin er, at den er symptomatisk og dermed kun klinisk virkningsfuld, så længe patienten forbliver i den medicinske behandling (Lambert & Kinsley, 2005). De forskellige antipsykotiske præparater adskiller sig fra hinanden dels mht. omfanget og graden af DA D2-blokade, dels ved bredden af receptoraffinitet i forhold til hjernens øvrige transmittersystemer⁷¹ (Seeman, 2002). Ud fra disse forskelle kan præparaternes terapeutiske og bivirkningsmæssige profiler karakteriseres.

Teoretiseringer vedrørende antipsykotiske stoffers virkningsmekanismer har ofte taget udgangspunkt i dopamin- og/eller filterhypotesen, som begge kort blev omtalt i kapitel 2. På gensidig vis bidrager gennembrud inden for den farmakologiske forskning til en uddybelse af sådanne teorier om mulige patofysiologiske mekanismer bag skizofreniens årsager og forløb.

6.3.1.1 Dopaminhypotesen

Neurotransmitteren dopamins centrale rolle i forbindelse med psykotiske tilstande har været formuleret i den såkaldte dopaminhypotese, som kort blev berørt i afsnit 2.3.2.3. Denne teori anser de karakteristiske symptomer ved skizofreni som resultat af hyperaktivitet i hjernens dopaminsystem. Nærmere bestemt antages forstyrrelser i de dopaminerge projektioner fra ventrale tegmentum til nucleus accumbens, limbiske cortex og frontale dele af hjernen at være medvirkende til udviklingen af psykotiske tilstande (Banich, 2004).

⁶⁹ Termen, der oprindeligt anvendtes om de første antipsykotiske præparater var “neuroleptika” (fra græsk: “neuron” og “leptis” – tage greb om nervesystemet). Dette begreb beskrev stoffernes evne til at fremkalde neurologiske bivirkninger (fx psykomotorisk immobilisation), som man dengang mente var uløseligt sammenkoblet med de terapeutiske antipsykotiske effekter. Med introduktionen af den nyere generation af antipsykotika ses imidlertid, hvorledes den terapeutiske effekt kan opnås uden nødvendigvis at være ledsaget af motoriske bivirkninger (Kupfer & Sartorius, 2002) (se 6.3.4). Begrebet neuroleptika må i denne forstand betragtes som forældet, hvorfor den mere hensigtsmæssige term – antipsykotika – vil blive anvendt i dette speciale.

⁷⁰ Der eksisterer i menneskehjernen 5 forskellige typer af dopaminreceptorer, D1-5, hvor især D2-4 har forskellig sensitivitet i forhold til antipsykotiske stoffer (Seeman, 2002). D2-familien af dopaminreceptorer medierer såvel antipsykotisk respons som ekstrapyramidale bivirkninger, mens de øvrige subtypers funktion og kliniske relevans afventer yderligere videnskabelig afklaring (Tamminga, 1997; Seeman, 2002).

⁷¹ Hjernens dopaminerge, kolinerge, adrenerge, serotonerge og glutamaterge systemer bliver i varierende grad påvirket af antipsykotisk medicin. Neurotransmitterkredsløbenes funktioner og interaktioner er yderst komplekse, idet systemerne kan modulere hinandens effekt. Det er sandsynligt, at disse interaktionseffekter forklarer størstedelen af variansen i forhold til medicinens effekt på kognition (Keefe et al., 1999a).

Dopaminteorien er understøttet af en række empiriske fund, for eksempel at psykotiske symptomer reduceres ved farmakologisk behandling med dopaminerge antagonist, mens dopaminagonister (fx amfetamin) omvendt kan inducere psykoselignende tilstande. Herudover er det iagttaget, hvorledes motoriske abnormiteter hos skizofrene patienter, der ikke har været i behandling med dopamin-blokerende agenter, til forveksling ligner bevægelsesforstyrrelser associeret med excessiv dopaminerg aktivitet. Modsat kan bivirkningerne af den dopaminblokerende antipsykotiske behandling forårsage parkinsonlignende⁷² symptomer som stivhed og tremor. Endelig er der ved postmortem histologiske undersøgelser konstateret en øgning i antallet af dopaminreceptorer (særligt D2-subtypen) i skizofrene hjerner. Disse fund kan ikke udelukkende tilskrives langvarig antipsykotisk behandling, eftersom hjerner, der ikke har været eksponeret for psykofarmaka, også er blevet undersøgt. PET-studier har ligeledes fundet en sådan øget densitet af D2-receptorer i skizofrene patienters hjerner, selvom dette fund ikke har været konsistent repliceret (Seligman et al., 2001).

At forstyrrelser af dopaminerge kredsløb er kritisk involverede i den skizofrene psykoses patogenese og -fysiologi synes altså at være relativt empirisk velunderbygget. Imidlertid er det blevet tiltagende evident, at en simpel version af dopaminhypotesen udgør et alt for snævert forståelsesgrundlag for de neurokemiske ubalancer ved skizofreni, og man har derfor indset, at andre mekanismer og transmittersystemer må indgå som led i forklaringsmodellen. I takt med, at mere og mere forfinede undersøgelsesteknikker udvikles, er man blevet opmærksom på, at grundlaget for de skizofrene symptomer givetvis beror på komplekse forskydninger i balancen mellem interagerende neurotransmittersystemer, snarere end isolerede forstyrrelser i det dopaminerge system. En sådan antagelse ville således være klart i overensstemmelse med sygdommens ætiologiske og symptomatiske heterogenitet (ibid.).

Selvom dopamin er relevant i forhold til at bringe de skizofrene symptomer under kontrol, kan dens rolle tænkes at være af mere være indirekte karakter. Denne hypotese er understøttet af studier, der har vist, at selvom stoffet udøver sin effekt på receptorerne inden for få timer, ses dopaminens fulde effekt på symptomer ikke før efter et par uger. Antageligt virker dopamin som modulerende agent på et andet system, som er mere direkte relateret til symptomerne, men som man endnu ikke er i stand til at identificere (Frith, 1992).

⁷² Disse symptomer vil blive uddybet i afsnit 6.3.4.1. Termen "parkinsonlignende" vil i det følgende blive foretrukket, frem for "parkinsonistiske". Begrundelsen er, at selvom der på overfladen ses mange adfærdsmæssige ligheder mellem Parkinsons sygdom og skizofreni, kan de underliggende mekanismer være forskellige (Frith, 1992).

Yderligere evidens for, at dopaminhypotesen ikke isoleret kan forklare patofysiologien bag samtlige skizofrene symptomer vedrører den omstændighed, at antidopaminerg behandling primært er effektiv i forhold til positive symptomer, mens de negative og kognitive symptomer er relativt resistente over for behandling med disse stoffer. Dette kan altså ses som en indikation af, at mere komplekse samspil gør sig gældende (ibid.).

6.3.1.2 Filterhypotesen

Ud fra filterteorien (jf. 2.4.1.2) kan det grundlæggende princip ved den antipsykotiske behandling siges at bestå i en generel reduktion i mængden af stimuli, der når frem til bevidstheden. Antagelsen er, at en bedre bearbejdning af indtryk samt en bedre korrektion af opståede (i.e. psykotiske) tanker herved kan finde sted (Hemmingsen et al., 2002). En formulering som denne tager udgangspunkt i hypotesen om, at mange af skizofreniens symptomer er en konsekvens af en ufleksibel striato-thalamisk filterfunktion, som nedsætter den skizofrenes evne til effektiv informationsbearbejdning (Glenthøj & Hemmingsen, 1997). Ifølge Glenthøj & Hemmingsen (ibid.) er filtrets funktion afhængig af en optimal interaktion mellem dopaminerge og glutamaterge systemer. Via eksitation af GABA beskytter glutamat cortex mod overstimulation ved at inhibere åbningen af filtret, mens dopamin (via inhibition af GABA) åbner filtret op igen. Den neurokemiske ubalance ved skizofreni forårsager en rigid og hyperaktiv filterfunktion, hvor åbning og lukning efter behov ikke kan ske. Behandlingen med stoffer, der hæmmer dopamins aktivitet antages at mindske filtrets hyperaktivitet således, at dette filtersystem er operativt en større del af tiden og medvirker til, at cortex ikke oversvømmes af stimuli. Filterhypotesen udgør således en simpel forklaringsmodel for, hvorledes den basale informationsbearbejdning er kompromitteret på grund af forstyrrelser i den skizofrenes evne til at filtrere indkommende stimuli. Ud fra denne neurokognitive model forklares den antipsykotiske effekt som resultat af en optimeret filterfunktion og således en mindre forringet eller forvrænget perception af sensoriske stimuli. Selvom skizofreniens heterogene symptomatologi taler imod enhver simpel og isoleret årsagsforklaring, er filterteorien i dag accepteret af de fleste biologiske skizofreniforskere. Forstyrrelser i denne funktion synes at være et konsistent fund, om end forskere kontinuerligt bibringer teorien modifikationer og udvidelser (Glenthøj et al., 1999).

6.3.2 Bivirkninger af antipsykotisk medicin

Bivirkninger ved behandling med antipsykotisk medicin opstår som en konsekvens af de antipsykotiske præparaters manglende selektivitet, hvilket vil sige, at de i deres

virkningsudøvelse ikke skelner mellem patologiske og raske områder af hjernen (Lambert & Kinsley, 2005). Denne mangel på diskrimination gør, at den samlede neurokemiske balance forrykkes, hvorved ikke blot den sygdomsrelaterede, men også den normale, neurofysiologiske aktivitet i hjernen forstyrres. Grundlaget for de specifikke bivirkninger, der hermed produceres, kan i vid udstrækning udledes af de antipsykotiske præparaters varierende receptoraaffinitet⁷³ (Glenthøj et al., 1998).

Farmakologiske studier har vist, at ca. 65% af hjernens dopaminreceptorer skal være blokerede før en terapeutisk antipsykotisk virkning kan registreres (ved typiske præparater, se afsnit 6.3.3). På samme tid har det kunnet iagttages, at ved blokade af ca. 80% af disse receptorer nås tærskelværdien for uønskede fysiske og psykiske bivirkninger. Disse forhold betyder, at der i virkeligheden eksisterer et relativt snævert vindue for terapeutisk effekt (Seeman, 2002). Subjektivt generende bivirkninger af antipsykotisk medicin er i høj grad forbundet med patienters komplians i forhold til den fortsatte medicinske behandling (Hemmingsen et al., 2002) og det må derfor betragtes som en ekspertopgave at administrere og justere den farmakologiske behandling af skizofrene patienter. Manglende komplians udgør en alvorlig komplikation i forhold til sygdommens forløb, eftersom dette er forbundet med en markant øget risiko for tilbagefald, symptomforværring, genindlæggelser og en ringere langtidsprognose (Harvey et al., 2004)⁷⁴. Studier har antydnet, at antallet af psykotiske episoder kan have skadelig effekt på patientens kognitive funktioner, hvilket blot understreger vigtigheden af, at den medikamentelle behandling tilrettelægges optimalt (ibid.), således at bivirkningerne reduceres, kompliansen øges og psykotiske tilbagefald undgås.

6.3.2.1 Motoriske bivirkninger

Som nævnt ovenfor kan en for massiv blokade af DA D2-receptorer i den motoriske del af basalganglierne medføre såkaldte ekstrapyramidale symptomer (EPS). Som navnet antyder, er der tale om forstyrrelser af de motoriske funktioner, der ikke er medieret af aktiviteten i nervesystemets pyramidebaner, men aktiviteten i (nigrostriatale) kredsløb, som er ansvarlig for udførelsen af jævne og fleksible bevægelser.

Et konservativt estimat er, at ca. 15-31% af patienter, der behandles med antipsykotiske midler, vil udvikle akutte EPS, mens det reelle tal måske er helt oppe på 60% (for de

⁷³ Det er imidlertid vigtigt at understrege, at eftersom en del af de motoriske symptomer også i et vist omfang kan ses hos drug-naïve skizofrene patienter er der tale om, at psykofarmaka *forværrer* snarere end forårsager de motoriske forstyrrelser (Green, 1998; Hawkins, 2000).

⁷⁴ Hirsch & Barnes (1995) har i denne sammenhæng anskueliggjort problemets omfang ved at anslå, at ca. 50% af de patienter, som stopper med at tage den foreskrevne medicin, vil opleve psykotisk tilbagefald inden for tre til ti måneder.

patienter, der er i behandling med konventionelle antipsykotika) (Kupfer & Sartorius, 2002) (se 6.3.3). Følgende symptomer tilskrives sædvanligvis kategorien EPS: akut dystoni (muskelkontraktioner, øjendrejning), parkinsonlignende symptomer (rigiditet, tremor, bradykinesi) og tardive dyskinesier (Bucco-Linguo-Mastikatorisk (BLM-)syndrom).

Eftersom EPS kan være af irreversibel karakter er det vigtigt med en tidlig diagnosticering og behandling (Hemmingsen et al., 2002), enten i form af dosisreduktion i den antipsykotiske medicin, behandling med antikolinerg bivirkningsmedicin eller skift til et andet antipsykotisk præparat. Ved førstnævnte mulighed skal man være opmærksom på, at den terapeutiske effekt på samme tid reduceres, hvorved risikoen for tilbagefald øges (jf. 6.3.2).

Da de motoriske symptomer kan have betydning for præstationen på kognitive prøver, som involverer motoriske komponenter (fx test, der kræver motorisk output, psykomotorisk tempo eller responsparathed), må konsekvenserne af disse bivirkninger holdes for øje ved neuropsykologisk testning af skizofrene patienter (Lublin, 2001).

6.3.2.2 Psykiske bivirkninger

De psykiske bivirkninger antages primært at være knyttet til de antipsykotiske præparaters dopaminblokerende egenskaber og omfatter symptomer som akatysi og sedering. Akatysi betragtes som en kombineret ekstrapyramidal og psykisk bivirkning og opleves som en fornemmelse af udtalt uro og rastløshed i ekstremiteterne samt en følelse af ængstelse og nervøsitet (Hemmingsen et al., 2002).

En uspecifik form for sedering, der særligt ses ved behandling med typiske antipsykotika, beskrives som en ubehagelig blokering af følelser ("det akinetiske indifferenssyndrom") og kan i svære tilfælde komme til udtryk i form af bevidsthedssvækkelse og hukommelsesforstyrrelser (ibid.).

6.3.2.3 Autonome bivirkninger

Autonome og kardiovaskulære bivirkninger er knyttet til antipsykotiske præparaters antikolinerge og antinoradrenerge egenskaber. Som det er tilfældet ved de motoriske og psykiske bivirkninger optræder disse aversive symptomer i varierende grad, afhængigt af det givne antipsykotiske præparats mønster af affinitet til de forskellige transmittersystemer. Bivirkningerne i denne kategori omfatter for eksempel mundtørhed, obstipation, konfusion, vægtøgning, samt kardiovaskulære komplikationer.

6.3.2.4 Kognitive bivirkninger

Supplementær medicin, som anvendes til kontrol af EPS ved skizofreni, kan i kraft af sine antikolinerge egenskaber have negativ effekt på kognitive funktioner. Man har ved hjælp af såvel dyremodeller som moderne skanningsteknikker kunnet bekræfte, at acetylkolin og det kolinerge system spiller en vigtig rolle for især indlæring og hukommelse, hvor serum antikolinerge niveauer kan ses at korrelere negativt med præstation på hukommelsesprøver (Green, 1998). Det har været påvist, at særligt sekundær hukommelse påvirkes af disse stoffer, hvorfor kolinesterasehæmmere eksempelvis har været anvendt i behandlingen af hukommelsesproblemer ved demens.

Som nævnt i kapitel 5 er det dokumenteret, at hukommelsesdeficits hos skizofrene optræder uafhængigt af behandling med antikolinerg bivirkningsmedicin. Der kan dog på samme tid være grund til at antage, at denne behandling kan forværre patienternes i forvejen kompromitterede kognitive status, selvom det fortsat er uklart i hvilket omfang⁷⁵. Eftersom behandling med typiske præparater er associeret med et større behov for antikolinerg bivirkningsmedicin kan disse antipsykotika være *indirekte* ansvarlige for en svækkelse af kognitiv funktion. Som Keefe et al. (1999a) har foreslået, kan der endvidere være tale om en *direkte* negativ påvirkning, eftersom den massive dopaminblokada, forbundet med typiske antipsykotikas virkningsmekanismer, kan være skadelig for kognitiv funktion (se 6.4).

6.3.3 De typiske/konventionelle antipsykotika (se evt. bilag 4)

De typiske/konventionelle antipsykotika er karakteriseret ved blokade af 70-95% af hjernens DA D2-receptorer (Tamminga, 1997). Som konsekvens af denne udtalte (mono-)affinitet og manglende selektivitet ses en relativt potent antipsykotisk effekt, men på samme tid også en stor risiko for induktion af EPS. Således er behandlingen med typiske antipsykotiske stoffer forbundet med et øget behov for supplementær bivirkningsmedicin, der via sine antikolinerge virkningsmekanismer dæmper de motoriske symptomer. Imidlertid kan disse selv samme antikolinerge stoffer være associeret med en mulig forværring af de indlærings- og hukommelsesmæssige deficits, som forbindes med skizofreni (Strauss et al., 1990; Stip, 1996). Ligeledes har det været antaget, at de antikolinerge effekter, som kan være en implicit del af de konventionelle antipsykotikas virkningsmekanismer, kan have negativ indflydelse på kognitiv funktion (Kasper & Resinger, 2003).

⁷⁵ Keefe et al. (1999a) har i denne sammenhæng rapporteret om resultater fra rottestudier, som har vist, at de negative effekter af antikolinerge stoffer på hukommelse måske svækkes over tid.

6.3.4 De atypiske/nyere antipsykotika (se evt. bilag 5)

Et "atypisk" antipsykotikum er kendetegnet ved en mere selektiv DA D2-blokade i mesolimbiske og mesokortikale, snarere end nigrostriatale, systemer samt en større (antagonistisk) affinitet til serotonerge receptorer, især 5-hydroxytryptamin₂ (5-HT_{2A}). Det har været antaget, at den kombinerede effekt på hjernens serotonerge og dopaminerge kredsløb danner grundlaget for den relativt mere skånsomme profil ved de atypiske præparater, som er reflekteret i en lavere forekomst af motoriske og kognitive bivirkninger (Tuunainen et al., 2002)⁷⁶. Visse forfattere (fx Mishara & Goldberg, 2004; Seeman, 2002) har imidlertid snarere fremhævet den mere moderate/transiente blokade af DA D2-receptorer som den afgørende faktor i forhold til nyere antipsykotikas bedre evne til at udøve terapeutisk antipsykotisk effekt uden at inducere EPS eller forværring af den kognitive tilstand. Atypiske antipsykotiske lægemidler er ofte førstevalgspræparat i den medikamentelle behandlingsstrategi, både hos kronikere og førstegangsspsykotiske. Der er imidlertid noget, der tyder på, at der særligt for sidstnævnte gruppes vedkommende er en stor fordel ved behandling med atypiske (Lublin, 2001).

6.4 Effekt af behandling med nyere antipsykotika på kognitive funktioner?

Som Mortimer (1997) har beskrevet interagerer de antipsykotiske stoffer (qua deres receptorblokerende egenskaber) med monoaminerge (noradrenalin, dopamin), indoleaminerge (serotonin) og kolinerge (acetylkolin) arousal systemer i hjernen. Heri består det farmakologiske potentiale for at kunne modificere kognitive processer. Som nævnt ovenfor ved man dog relativt lidt om kognitionens neurokemi og således ikke ret meget om de specifikke mekanismer ved synapsen. Keefe et al. (1999a) har imidlertid forsøgt at redegøre for nogle af de mere generelle principper vedrørende den farmakologiske basis for antipsykotiske stoffers effekt på kognition. Således gælder det generelt, at en reduktion i mængden af acetylkolin, blokade af 5HT_{2A} og 2C eller øgning af 5HT_{1A}-aktivitet indvirker negativt på kognitiv funktion. Hvis der derimod sker en øgning i mængden af acetylkolin eller i 5HT_{2A}- og 2C-aktiviteten virker dette befordrende for den kognitive præstation. Som forfatterne understreger (ibid.) er der imidlertid tale om komplekse forhold, hvor det, snarere end at vedrøre aktiviteten i isolerede transmittersystemer, er et spørgsmål om optimal balance imellem systemerne. Vedrørende dopamins indflydelse på kognition, har Keefe et al. (ibid.) på baggrund af evidens fra farmakologiske studier foreslået, at der måske eksisterer et

⁷⁶ EPS forekommer, men er ikke lige så hyppige som ved behandling med typiske antipsykotika, og omfanget af motoriske bivirkninger er i høj grad dosis-afhængigt (Meltzer & McGurk, 1999).

specifikt interval af dopaminerg aktivitet, som er forbundet med optimal kognitiv funktion. De potente dopaminreceptorantagonister, associeret med konventionelle antipsykotika, kan ved kronisk administration eller for høje doser således påvirke kognition (især arbejdshukommelse og psykomotorisk funktion) i negativ retning og medføre, at patientens indlæringssevne svækkes. Dette fund kan tolkes som et incitament til at anvende præparater, der har en mere moderat D2-antagonistisk profil, såfremt et sådant alternativ vurderes at have tilstrækkelig terapeutisk effekt i det givne patienttilfælde.

En række nyere kliniske studier har beskæftiget sig med spørgsmålet om, hvorvidt der er grundlag for at være optimistiske i forhold til effekten af nyere antipsykotika på kognitive deficits hos skizofrene. Flere forskere på området (fx Harvey et al., 2004; Keefe et al., 2006) anser det dog fortsat for et kontroversielt emne, eftersom evidensen langt fra har været konsistent eller entydig. Dette skyldes ikke mindst, at metodologiske svagheder⁷⁷ har præget et stort antal af kliniske undersøgelser, som har evalueret mulighederne for farmakologisk baseret styrkelse af kognitiv funktion (Harvey & Keefe, 2001).

6.4.1 Årsager til skepsis

Nyere forskning har taget udgangspunkt i de ovenfor nævnte metodeproblemer som en tungtvejende årsag til at være forbeholdne over for kliniske undersøgelsesresultater, der har vist en fordel af atypiske over konventionelle antipsykotika mht. effekt på kognitiv funktion. Ifølge flere forfattere (Green et al., 2002; Fagerlund et al., 2004b; Keefe et al., 2006) består en af de væsentligste metodologiske svagheder i, at man ved sådanne undersøgelser ofte har sammenlignet relativt lave doser af atypiske med relativt høje doser af typiske præparater. Eftersom en større forekomst af EPS, og dermed et større behov for behandling med antikolinerg bivirkningsmedicin, er forbundet med høje doser af typiske præparater, er det således uklart, hvorvidt forskelle mellem typiske og atypiske beror på en undgåelse af sådanne aversive effekter, eller om der er tale om en "ægte" fordel ved de nyere præparater (Green et al., 2002). I studier, hvor en dosisækvivalering har fundet sted, ses der ofte en tendens til, at fordelene ved de atypiske reduceres eller udviskes (Green et al., 2002; Fagerlund et al., 2004b; Keefe et al., 2006). Metaanalytiske studier har endog vist, at der ved lave doser af typiske ses beskeden til moderat positiv effekt på kognitive funktioner sammenlignet med placebo eller ingen medicin (fx Mishara & Goldberg, 2004). Det har i denne forbindelse været foreslået, at der kan være tale om et kurvelineært forhold, hvor typiske kan forbedre kognition ved lave doser, men have negativ effekt på denne ved højere doser.

⁷⁷ En række af disse metodeproblemer blev systematisk belyst i kapitel 3.

Som nævnt i kapitel 3 er det endvidere vigtigt, at der kontrolleres for effekten af gentagen præsentation for et stimulusmateriale for at kunne adskille denne øvelseseffekt fra reelle kognitive ændringer over tid. Fagerlund et al. (2004b) sammenlignede effekten af et typisk og et atypisk præparat i to grupper af drug-naïve førstegangpsykotiske skizofrene patienter. Efter kovariation af patienters og raske kontrolpersoners grad af øvelseseffekt, udviskedes signifikante effekter af såvel typiske som atypiske på kognitiv funktion. Analysen er imidlertid kompliceret ved, at mens gruppen, der modtog behandling med atypiske præparater udviste normale retest-effekter, sås der hos de patienter, der var i behandling med typiske antipsykotika, en manglende øvelseseffekt på visse kognitive mål. Det er derfor muligt, at brugen af typiske præparater svækker evnen til at indlære opgaver, der præsenteres gentagne gange, mens behandling med atypiske stoffer omfatter en bibeholdelse af evnen til at drage fordel af normale øvelseseffekter. Ifølge Keefe et al. (1999a) kan dette forhold skyldes den forskellige grad af dopaminblokada.

Skeptikerne peger således på, at *såfremt* der findes en fordel af atypiske over konventionelle antipsykotika, skyldes denne effekt sandsynligvis indirekte forhold. Idet der kontrolleres for aversive faktorer som EPS og svækkelse af indlæringsevne, som begge er forbundet med administration af typiske antipsykotika i høje doser, er den "ægte" fordel ved de nyere præparater måske ikke så stor som hidtil antaget (Green et al., 2002; Keefe et al., 2006).

6.4.2 Årsager til optimisme

Trods de nævnte metodologiske svagheder, har en lang række studier (fx Kern et al., 1999; Meltzer & McGurk, 1999; Purdon et al., 2000), ved brug af forskellige designs, fundet konvergerende evidens for en positiv effekt af nyere antipsykotika på kognition hos skizofrene, sammenlignet med konventionelle antipsykotika. Sådanne argumentationer for en positiv effekt af de nyere stoffer tager ofte udgangspunkt i disse præparaters bredere og mere selektive farmakologiske profil (se 6.3.4). I relation hertil ses det forhold, at behandling med nyere antipsykotiske præparater er forbundet med en reduceret forekomst af EPS og dermed et mindre behov for behandling med antikolinerg bivirkningsmedicin, som kan have negativ effekt på kognitiv funktion. Argumentationerne afspejler i disse tilfælde også diskussionen om, hvorvidt de atypiske antipsykotikas effekt på kognition er af direkte eller indirekte karakter. Med andre ord, hvorvidt fordelene afspejler den direkte effekt af de atypiskes særlige farmakologiske sammensætning eller den indirekte effekt af, at visse aversive påvirkninger, forbundet med de typiske præparater, undgås. Ligeledes har det været debatteret, hvorvidt den

gunstige effekt af atypiske stoffer er medieret af en større bedring i klinisk symptomatologi. Alt imens disse spørgsmål endnu ikke er helt afklarede, har visse forfattere (fx Meltzer & McGurk, 1999; Weiser et al., 2000; Harvey et al., 2003), med udgangspunkt i stærke metodologiske designs, argumenteret for, at den positive effekt af atypiske oftest kan ses uafhængigt af ændringer i kliniske symptomer og EPS, og dermed er af direkte karakter.

Nyere studier har forsøgt at afgøre, hvorvidt der kan ses en differentiell effekt af forskellige atypiske præparater i forhold til specifikke kognitive domæner. En sådan afklaring er vigtig af såvel teoretiske som kliniske årsager. Teoretisk kan de forskellige effektmønstre give os viden om de patofysiologiske faktorer ved de kognitive deficits, som kan iagttages hos skizofrene patienter. Klinisk kan det på baggrund af denne viden være hensigtsmæssigt at karakterisere skizofrene patienter ud fra deres unikke profil af kognitive deficits og således ud fra disse tage beslutninger om behandling med specifikke psykofarmaka (Meltzer & McGurk, 1999). På denne måde vil man måske i fremtiden være i stand til at sammensætte en farmakologisk behandling af skizofreniens symptomer, som er skræddersyet til den individuelle patients unikke symptomprofil. Denne behandling kunne potentielt involvere, at én type af medicin udskrives på indikation af de psykotiske symptomer, mens en anden type af medicin ordineres for kognitive deficits. Således har man i en række undersøgelser studeret effekten af tillægsbehandling med donepezil, et kolinesterasehæmmende præparat, som sædvanligvis anvendes i behandlingen af hukommelsesproblemer ved demens, på kognitive deficits hos skizofrene patienter (fx Friedman et al., 2002). I en ny dansk undersøgelse (Fagerlund et al., 2006; in press) fandt man dog ikke umiddelbart belæg for en positiv effekt og en del af patienterne havde endog problemer med at tåle det kolinesterasehæmmende præparat.

Uanset optimisternes argumentationer for, at nyere antipsykotika kan have positiv effekt på kognitive deficits hos skizofrene (måske endda inden for specifikke kognitive domæner), er det vigtigt at understrege, at der er tale om bedring snarere end normalisering af kognitiv funktion. Selvom Meltzer & McGurk (ibid.), eksempelvis fandt, at en gennemsnitlig fremgang på 0.5 SD i mange tilfælde var nok til, at patienter nåede inden for et "acceptabelt" funktionsområde, klarer skizofrene patienter sig som gruppe fortsat signifikant dårligere i forhold til normale på en lang række neuropsykologiske mål.

6.4.1 Effekt af behandling med nyere antipsykotika på hukommelse?

Som beskrevet i forrige kapitel har en række studier fremhævet indlærings- og hukommelsesdeficits som særligt fremtrædende hos skizofrene patienter (fx Saykin et al.,

1991; Kern et al., 1999). I tillæg til dette har det været dokumenteret, at mål for hukommelse sandsynligvis udgør den tungest vejende prædiktive faktor i forhold til skizofrene patienters langsigtede prognose. Der er derfor store individuelle og samfundsmæssige interesser forbundet med en målrettet behandling af symptomer inden for dette kognitive domæne, så prognosen ad denne vej kan ændres i positiv retning. Vi vil i den følgende evaluering af evidensen for og imod en effekt af nyere antipsykotika på hukommelsesdeficits hos skizofrene fokusere på risperidon (se bilag 5), eftersom dette præparat er anvendt i specialets empiriske undersøgelse. Litteraturen, der i det følgende tages udgangspunkt i, omfatter studier af nyere dato, som skønnes at være metodologisk veldesignede og som har undersøgt effekten af risperidon på hukommelse specifikt. Sammenligninger på tværs af studier er dog kompliceret ved, at der ofte ikke anvendes de samme neuropsykologiske mål, hvilket besværliggør den samlede tolkning af fund.

Meltzer & McGurk (1999) har i en metaanalyse rapporteret om studier, der har undersøgt effekten af risperidon på forskellige aspekter ved hukommelse hos skizofrene patienter. Her konstateredes det, at effekten af dette præparat var særlig markant i forhold til mål for arbejdshukommelse, en effekt som sås uafhængigt af brug af antikolinerg bivirkningsmedicin og forandringer i kliniske symptomer. Ifølge forfatterne (ibid.) kan denne positive effekt hænge sammen med den kombinerede blokade af dopamin- og serotoninreceptorer, som begge har vist sig at have indflydelse på arbejdshukommelsens funktion.

Kern et al. (1999) sammenlignede effekten af hhv. risperidon og haloperidol (typisk) på sekundær hukommelse hos en gruppe af behandlingsresistente⁷⁸ skizofrene patienter. Disse forfattere fandt en signifikant positiv effekt af risperidon på generel verbal indlæringssevne, selv efter at have kontrolleret for forskelle i anvendelse af antikolinerg bivirkningsmedicin samt psykopatologisk status. Studiet kan dog kritiseres for ikke at have kontrolleret for øvelseseffekter, hvilket potentielt kan have påvirket tolkningen af studiets fund.

I en lidt nyere dobbeltblind undersøgelse sammenlignede Bilder et al. (2002) de neurokognitive effekter af ét typisk (haloperidol) samt tre forskellige atypiske præparater (clozapin, olanzapin og risperidon) hos en gruppe af kroniske patienter med skizofreni/skizoaffektive forstyrrelser. I forhold til såvel det typiske som de andre atypiske præparater fandt forfatterne evidens for en unik effekt af risperidon på verbal hukommelse. Bedringen var ifølge forfatterne større end hvad der kunne forventes af en given

⁷⁸ Betegnelsen behandlingsresistens kan anvendes i de tilfælde, hvor en patient har responderet suboptimalt på "...mindst to forskellige typiske antipsykotika, givet i adækvate doser [...] i perioder af 4-6 uger" (Glenthøj et al., 1998, p.16).

øvelseseffekt. Imidlertid testes der heller ikke i dette studie formelt for øvelseseffekter, selvom dette kunne være en oplagt kilde til bias. Farmakologisk forklarer forfatterne (ibid.) den bedre effekt af risperidon på hukommelse ved, at de øvrige præparater er forbundet med højere grader af implicite antikolinerge aktivitetsniveauer, og effekten beskrives således som værende af indirekte karakter.

Keefe et al. (1999a) fandt i en metaanalyse, at nyere antipsykotika primært havde effekt på kognitive mål, der involverede en tempokomponent, hvilket forfatterne tolkede som et resultat af den lavere grad af EPS ved nyere sammenlignet med konventionelle præparater. Mindst effekt sås der imidlertid ved mål for indlæring og (sekundær) hukommelse, mens risperidon muligvis havde positiv effekt på arbejdshukommelse.

I et helt nyt studie fra 2006 sammenlignede Keefe og hans kolleger effekten af olanzapin, risperidon og haloperidol i et dobbelt-blindt, randomiseret undersøgelsesdesign over 52 uger. Forfatterne havde på forhånd en hypotese om, at olanzapin ville have en bedre effekt på kognitive deficits efter ét års behandling end både haloperidol og risperidon, men måtte konkludere, at de tre præparater ikke adskilte sig signifikant fra hinanden mht. effektivitet. Alle tre præparater havde en signifikant positiv effekt på mål for indlæring og hukommelse og særligt de to atypiske præparater havde et ensartet effektmønster i forhold til øvrige kognitive funktioner.

Opsummerende kan det siges, at mens der ses en tendens til, at nyere antipsykotika har en positiv effekt på kognitiv funktion generelt, er evidensen mere tvetydig i forhold til hukommelse specifikt. Konventionelle antipsykotika er i lave doser muligvis forbundet med bedring på visse kognitive mål, mens højere doser kan have direkte eller indirekte negative konsekvenser for kognitiv funktion. Metodologiske svagheder som manglende dosisækvivalering og kontrol af øvelseseffekter har kompliceret tolkningen af studier, der sammenligner typiske og atypiske antipsykotikas effekt på kognition hos skizofrene. Imidlertid peger konvergerende evidens fra studier, der anvender forskellige metodologiske designs på, at nyere antipsykotika kan have en fordel mht. effekt på kognitive funktioner samt at disse præparater indbyrdes måske har differentielle effektmønstre i forhold til forskellige kognitive domæner. Med hensyn til hukommelse ses således en tendens til, at nyere antipsykotika (risperidon) primært har effekt på verbale mål for såvel arbejds- som sekundær hukommelse. Evidensen er som nævnt dog fortsat relativt uklar og bærer præg af, at man i forskellige studier anvender forskellige mål for hukommelse, hvilket besværliggør forsøg på sammenligning.

6.5 Opsummering

Vi har i dette kapitel opridset de mest grundlæggende principper for antipsykotikas virkningsmekanismer samt de hyppigste bivirkninger associeret med præparaternes forskellige farmakologiske profiler. På baggrund af en skelnen mellem typiske/konventionelle og atypiske/nyere antipsykotika har vi evalueret den farmakologiske og kliniske evidens for, at den nyere generation af præparater kan have positiv effekt på kognition generelt og hukommelse specifikt hos skizofrene patienter.

Interessen for en målrettet behandling af den kognitive svækkelse associeret med skizofreni er gennem de senere år øget markant, eftersom studier har vist, at deficits inden for netop dette symptomdomæne har stor prædiktiv værdi i forhold til patienters langsigtede prognose. Således er der indikationer for, at behandling af kognitive symptomer allerede ved sygdommens første episode måske kan forbedre de prognostiske udsigter og mulighederne for reintegration i samfundet (Mortimer, 1997; Harvey et al., 2004; 2005). I denne forbindelse har flere forfattere (fx Meltzer & McGurk, 1999; Goldberg et al., 2003) anbefalet, at en bedring af kognitive symptomer ved skizofreni bør være et eksplicit mål for udviklingen af psykofarmaka.

Metodologiske vanskeligheder har besværliggjort tolkningen af resultater fra kliniske studier, der har undersøgt, hvorvidt der kan iagttages en fordel af nyere over ældre antipsykotika i forhold til bedring af kognitiv funktion. Mens størstedelen af studier har peget på en direkte eller indirekte fordel ved atypiske præparater, har et antal studier fundet, at der efter en række metodologiske opstramninger ikke længere sås en forskel i effekten af de to typer antipsykotika på kognition generelt. Effekten af risperidon, et atypisk antipsykotikum, på hukommelsesfunktioner specifikt har ikke været entydig, men visse undersøgelser har peget på, at der måske kan ses en effekt på mål for verbal hukommelse.

7. Opsummering af teoretisk del samt opstilling af empiriske undersøgelseshypoteser

Eftersom vi løbende har opsummeret givne fund ved hjælp af resumeer og delkonklusioner ved hvert kapitels afslutning, skal vi her blot uddrage de absolut væsentligste pointer fra specialets teoretiske del. På baggrund heraf opstilles dernæst 6 undersøgelseshypoteser, som vil blive gjort til genstand for empirisk analyse i kapitel 8.

7.1 Opsummering af den teoretiske dels væsentligste konklusioner

Skizofreni omfatter fundamentale forstyrrelser i perceptuelle, kognitive og emotionelle processer og regnes for en af de sværeste og mest invaliderende sindslidelser. Sygdommen rammer årligt ca. 500 individer i Danmark og er forbundet med store menneskelige og samfundsøkonomiske omkostninger. Skizofreniforskningen er efterhånden blevet et multidisciplinært anliggende, men har gennem tiden været domineret af adskillige teoretiske tilgange og forståelsesrammers forskelligartede bud på, hvorledes sygdommens ætiologi, forløb og behandling ideelt bør anskues. Den fremherskende opfattelse af skizofreniens årsager og udvikling er i dag organiseret inden for en forståelsesramme, der tager udgangspunkt i en diatese-stress-model. Denne fremhæver, hvorledes prædisponerende og udløsende faktorer interagerer i et specifikt individ i et specifikt miljø og forårsager lidelsens heterogene symptombillede.

En uforholdsmæssigt stor del af den kliniske og forskningsmæssige opmærksomhed har hidtil været rettet mod skizofreniens psykopatologiske aspekter. Med det formål for øje at reducere og organisere sygdommens heterogenitet har man med udgangspunkt i de psykotiske symptomer forsøgt at klassificere skizofrene patienter i diagnostiske subtyper, om end med begrænset klinisk og forskningsmæssig succes (Stip & Lussier, 1996; Vaz & Heinrichs, 2002). I de sidste 20-25 år har man imidlertid gradvist rettet fokus mod lidelsens kognitive symptomer. Dette skift er blandt andet foranlediget af en påvisning af, at kognitive deficits ses hos op mod 80% af skizofrene og at denne patientgruppe gennemsnitligt ligger 1-2SD under præstationsniveauet hos raske kontroller i generel kognitiv funktion. Kognitive deficits synes desuden i højere grad end den kliniske symptomatologi at udgøre stabile og vedvarende træk ved skizofreni og har større prædiktiv værdi for patienternes langsigtede prognose end kliniske symptomer. Man har fundet evidens for, at de kognitive symptomer er relativt uafhængige af patienternes psykopatologiske og medicinske status. Dette kan tolkes som en afspejling af deficits' status af at være primære følger af sygdommens patologiske mekanismer, snarere end sekundære konsekvenser af kliniske symptomer og medicinens

negative bivirkninger. En subtypificering af skizofrene patienter ud fra kognitive symptomer kan derfor potentielt give en bedre forståelse af sygdommens underliggende patologiske mekanismer samt effektivisere rehabiliteringsstrategier rettet mod den enkelte patient ud fra en viden om dennes kognitive styrker og svagheder.

En række neuropsykologiske studier har antydnet, at hukommelse er et særligt svækket kognitivt domæne blandt skizofrene patienter, som i sværhedsgrad ofte kan sammenlignes med hukommelsesforstyrrelser betinget af organisk hjerneskade. På baggrund af en omfattende litteraturgennemgang kan en tentativ profil for hukommelsesforstyrrelser blandt skizofrene opsummeres: Evidensen peger generelt på en relativt sværere påvirkning af langtids- end korttidshukommelse. Den eksekutive komponent af arbejdshukommelsen har dog af nogle forskere været anset som værende karakteristisk svækket ved skizofreni, hvilket man mener kan have betydning for den relativt træge indlæringsevne, der kan ses hos en del af disse patienter. I sekundærhukommelsen er det i særlig grad den episodiske langtidshukommelse, der er påvirket, et fund som mange har forbundet med skizofrene patienters dårlige tilpasning til mange af dagligdagens forhold og situationer. Man har i stigende grad desuden fået øjnene op for, at der blandt skizofrene ses karakteristiske forstyrrelser af den semantiske hukommelse, og nogle forfattere har en teori om, at disse semantiske deficits kan have en relation til udviklingen af formelle tankeforstyrrelser. Nondeklarative hukommelsessystemer er relativt bevarede.

Der ses generelt indlærings- og hukommelsesvanskeligheder for såvel verbalt som nonverbalt materiale, selvom evidensen for sidstnævnte har været mindre konsistent end for førstnævnte. Spørgsmål vedrørende hukommelsesforstyrrelsernes stabilitet eller progression over tid er fortsat ikke fuldstændigt afklarede. Dog peger hovedparten af evidensen på, at der er tale om et relativt nonprogredierende forløb, hvor de kognitive funktioner efter sygdommens debut forbliver relativt stabilt svækkede.

Profilen af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni har været sammenlignet med det kliniske mønster af hukommelsessvækkelse hos patienter med andre organisk betingede hukommelsesdeficits, herunder amnestisk syndrom og demenssygdomme. Disse sammenligninger har antydnet, at hukommelsesforstyrrelserne ved skizofreni sandsynligvis hverken er associeret med fokale eller diffuse patologiske forhold i hjernen, men snarere involverer dysfunktionelle kredsløb, som omfatter såvel kortikale som subkortikale forbindelser.

Ligesom det er tilfældet med kognitive symptomer generelt, har det været antydnet, at hukommelsesforstyrrelserne er relativt uafhængige af psykopatologi og medicineffekter.

Derfor anses hukommelsessvækkelse ved skizofreni af mange forskere som en direkte konsekvens af sygdommens patologiske forhold, hvoraf særligt forstyrrelser i frontotemporale kredsløb har været fremhævet som væsentlige neurale substrater.

Forsøg på at etablere en kognitiv taksonomi har taget udgangspunkt i undersøgelser af, hvorvidt man på baggrund af kognitive profiler kan uddifferentiere skizofrene patientgrupper med specifikke deficits. Selvom visse forfattere således har argumenteret for eksistensen af en amnestisk subtype ved skizofreni, har den hidtidige evidens været behæftet med en række metodologiske svagheder, som besværliggør tolkningen af de neuropsykologiske fund, og der foreligger derfor endnu ingen sikre konklusioner.

Der er i farmakologiske studier sket en gradvis intensivering af fokus på behandling af sygdommens kognitive symptomer. Interessen for en målrettet behandling af den kognitive svækkelse ved skizofreni er understøttet af studier, som har antydnet, at en tidlig farmakoterapeutisk indsats rettet mod sygdommens kognitive symptomer kan forbedre de prognostiske udsigter og muligheden for reintegration i samfundet. Selvom evidensen peger i retning af en direkte eller indirekte fordel ved atypiske præparater frem for typiske i behandlingen af kognitive symptomer generelt, har den differentielle effekt af disse to typer antipsykotika været mindre konsistent i forhold til hukommelsesforstyrrelser specifikt.

7.2 De 6 undersøgelseshypoteser

Det overordnede formål med den empiriske analyse, som vil finde sted i næste kapitel, er at karakterisere profilen af hukommelsesforstyrrelser blandt debuterende, drug-naïve voksne skizofrene patienter og undersøge, i hvilket omfang disse udgør primære og specifikke kognitive deficits ved sygdommen. Desuden omfatter analysen en bestemmelse af, hvorvidt der ses en differentiell effekt af hhv. typiske og atypiske antipsykotika på hukommelsesdeficits. På baggrund af specialets teoretiske diskussion, fremsættes følgende 6 undersøgelseshypoteser:

1. De debuterende, drug-naïve skizofrene patienter i stikprøven har et lavere overordnet gennemsnit på et sammensat mål for kognitiv funktion sammenlignet med gruppen af raske kontrolpersoner. Denne forskel er i størrelsesordenen 1-2 SD. En *bekræftelse* af denne hypotese vil støtte antagelsen om, at svækkelse af kognitiv funktion er et reelt fænomen blandt skizofrene, som ikke udelukkende skyldes antipsykotisk medicin, antikolinerg bivirkningsmedicin eller effekt af langvarig institutionalisering.

2. De skizofrene patienter klarer sig generelt bedre på mål for korttids- end for langtidshukommelse. En *bekræftelse* af denne hypotese vil betyde en replikation af et meget hyppigt fund, nemlig, at profilen af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni er kendetegnet ved en relativt bevaret korttidshukommelse sammen med en svækkelse af den episodiske langtidshukommelse.
3. Kliniske symptomer er ikke korreleret med præstationen på hukommelsesmål i den skizofrene patientgruppe. En *bekræftelse* af hypotese 3 vil støtte evidensen for, at hukommelsesforstyrrelserne har primær status, snarere end at være en sekundær konsekvens af klinisk symptomatologi.
4. Anvendelse af antikolinerg bivirkningsmedicin er ikke korreleret med præstationen på hukommelsesmål i den skizofrene patientgruppe. En *bekræftelse* af hypotese 4 vil støtte evidensen for, at hukommelsesforstyrrelserne er af primær status, snarere end at være en sekundær konsekvens af bivirkningsmedicin.
5. Der vil for risperidongruppen være en større forbedring af præstationen på hukommelsesprøver end det er tilfældet i zuclopenthixolgruppen. Et sådant fund vil bekræfte hypotesen om, at atypiske antipsykotika har større effekt på kognitive symptomer (herunder hukommelse) end typiske.
6. De skizofrene patienter er på mål for hukommelse signifikant mere svækkede end på mål for generel kognitiv funktion. En *bekræftelse* af denne hypotese vil antyde, at hukommelsesforstyrrelserne er specifikke deficits i den kognitive profil blandt skizofrene. En *afkræftelse* indikerer derimod, at hukommelsesforstyrrelse måske ikke er en specifik faktor ved skizofreni, men en del af et generelt kognitivt svækkelsesmønster.

8. Empirisk undersøgelse af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni

8.1 Baggrund

Motivationen for at medtage empiri i dette speciale er affødt af, at vi for det første var nysgerrige efter at se, hvorvidt vi ville være i stand til at replikere elementer af den skizofrene hukommelsesprofil, som vi var nået frem til på baggrund af fund fra litteraturen. For det andet blev vi ansporet af, at muligheden for at arbejde med et datamateriale rent praktisk opstod, da vi fik tilladelse til at analysere en ikke publiceret del af et empirisk datasæt, som Birgitte Fagerlund⁷⁹ havde indsamlet i forbindelse med udarbejdelse af sin ph.d.-afhandling i 2004. Fagerlunds projekt omfattede to delstudier, hvoraf en del af data fra det første af disse er anvendt som udgangspunkt for dette speciales empiriske analyser⁸⁰. Ph.d.-afhandlingens overordnede formål er beskrevet i bilag 6. Der er her tale om et datamateriale, som ikke tidligere har været publiceret, idet Fagerlunds undersøgelse af kognitive forstyrrelser fokuserede på tests af eksekutive funktioner, opmærksomhed og reaktionstid. Patienternes præstation på en af de hukommelsesprøver⁸¹, der indgik i det anvendte neuropsykologiske testbatteri, bliver således i dette speciale analyseret for første gang.

8.2 Formål

I kapitel 5 og 6 beskrev vi den teoretiske baggrund for en empirisk undersøgelse af hukommelsesforstyrrelser blandt skizofrene. Med udgangspunkt heri opstillede vi i det efterfølgende kapitel 6 undersøgelseshypoteser, som det ved hjælp af de forhåndenværende data ville være muligt at belyse. Det overordnede formål er at karakterisere profilen af hukommelsesforstyrrelser blandt debuterende, drug-naïve voksne skizofrene patienter og undersøge, i hvilket omfang disse udgør primære og specifikke kognitive deficits ved sygdommen. Desuden omfatter analysen en bestemmelse af, hvorvidt der ses en differentiell effekt af hhv. typiske og atypiske antipsykotika på hukommelsesdeficits.

⁷⁹ Birgitte Fagerlund (cand. psyk., ph.d) er ansat som psykolog ved Børne- og Ungdomspsykiatrisk afdeling F på Bispebjerg Hospital i København.

⁸⁰ Det er i denne sammenhæng vigtigt at understrege, at der i tekstens beskrivelse af undersøgelsens design og metoder er tale om en selektiv rapportering af de variable, som er væsentlige i forhold til belysning af specialets undersøgelseshypoteser. Af overskuelighedsmæssige hensyn er information, der ikke umiddelbart har relevans i forhold til vores specifikke analyse af givne hukommelsesdata, udeladt.

⁸¹ Der indgik oprindeligt to hukommelsesprøver i Fagerlunds neuropsykologiske testbatteri – Miller-Selfridges kontekstuelle hukommelsesprøve, som evaluerer effekten af en gradvis øgning af kontekstuel information på indlæring og genkaldelse af ordlister, samt Buschkes SRT (se 4.3.3 og bilag 7, afsnit (6)). Af flere hensyn har vi imidlertid valgt kun at inddrage sidstnævnte i de empiriske analyser. For det første ville empirien blive for omfattende, hvis vi medtog begge prøver. For det andet kunne vi af Buschkes SRT uddrage en række relevante hukommelsesmål, som i højere grad end Miller-Selfridge kunne belyse vore specifikke hypoteser. For det tredje er Buschkes SRT et langt hyppigere anvendt mål for hukommelse i litteraturen, hvilket dermed øger sammenligneligheden på tværs af undersøgelser.

8.3 Metode

Se bilag 7 for en beskrivelse af de oprindelige metodologiske procedurer for ph.d.-projektet samt en kort præsentation af de 3 delmål fra Buschkes SRT, som vi har valgt at uddrage med henblik på analyse.

8.4 Resultater

8.4.1 Socioøkonomisk status

Der var ingen signifikante forskelle i forældres uddannelses-/erhvervsmæssige niveau mellem patienter og kontroller, mens der dog sås en signifikant lavere husstandsindkomst i den skizofrene gruppe ($\chi^2(2)=8.30$; $p=0.02$), og derfor en lavere kombineret SES ($\chi^2(2)=7.1$; $p=0.03$). Sociodemografiske data fremgår af bilag 8.

8.4.2 Psykopatologi

Der var ingen forskel på zucloperthixol- og risperidongruppen på ratings af psykopatologi, hverken før eller efter medicinerings. Hos begge disse grupper sås en tilsvarende reduktion af kliniske symptomer på samtlige PANSS-skalaer (Positiv, Negativ, Generel score) (Se bilag 9).

8.4.3 Test af undersøgelseshypoteserne

I det følgende præsenteres resultaterne fra analysen af de 6 fremsatte hypoteser (se 7.2). For 8.4.3.1, 8.4.3.2 og 8.4.3.6 gælder det, at beregningerne er foretaget ud fra baselineresultater, dvs. førend patienterne havde påbegyndt den medikamentelle behandling. Mht. 8.4.3.3 er der tale om både baseline og follow-up resultater.

8.4.3.1 Generel kognitiv funktion ved baseline (hypotese 1)

Som nævnt i bilag 7 er der for patienterne beregnet en samlet kognitiv z-score, hvor den raske kontrolgruppe er anvendt som referencepunkt med et gennemsnit på 0 og en standardafvigelse på 1 ($M=-1,3$). Sammenlignet med den raske kontrolgruppe var patientgruppen signifikant svækket på dette globale mål for kognitiv funktion ($t(34)=-5.47$; $p<0.001$). Den beregnede effektstørrelse (Cohens d) for denne afvigelse var $d=1.65$, hvilket kan betegnes som en meget stor effekt (Se tabel 1 nedenfor).

8.4.3.2 Profilen af korttids- og langtidshukommelse blandt skizofrene (hypotese 2)

Beregningen af effektstørrelser for afvigelser blandt patienter og kontroller på de tre hukommelsesmål gav følgende resultater: *Total Reminders*: $d=0.90$, *Consistent Long Term Recall*: $d=0.67$ og *Supraspan*: $d=0.72$. Som det fremgår, var effektstørrelsen af forskelle mellem grupperne på *Consistent Long Term Recall* og *Supraspan* således næsten ens, hvilket kan tolkes som et udtryk for, at der ikke er signifikante forskelle i præstationen på mål for korttids- og langtidshukommelse blandt patienterne i stikprøven (Se tabel 1).

Tabel 1: Forskelle i præstation på hukommelsesprøver for patient- og kontrolgruppen

	Patient		Kontrol		t	df	p 2-sidet	Cohens d
	Mean	SD	Mean	SD				
Baseline (Patient: N=25; Kontrol: N=25)								
Generel kognition	-1.30	1.1	0.00	0.5	-5.47	33	0.000	-1.65
<i>Total Reminders</i>	23.44	7.8	17.80	4.6	3.10	39	0.004	0.90
<i>Consistent LTR</i>	41.52	12	50.40	14.7	-2.34	46	0.023	-0.67
<i>Supraspan</i>	6.16	1.3	7.12	1.4	-2.54	48	0.015	-0.72
Follow-up (13 uger) (Patient: N=25; Kontrol: N=12)								
<i>Total Reminders</i>	24.00	11.3	15.67	6.5	2.85	34	0.007	-
<i>Consistent LTR</i>	44.00	14.3	38.50	13.6	1.13	23	0.269	-
<i>Supraspan</i>	6.32	1.8	7.83	1.2	-3.02	31	0.005	-

8.4.3.3 Hukommelse og kliniske symptomer (hypotese 3)

Den eneste hukommelsesdelprøve, der viste en signifikant korrelation med total PANSS score, var målet for antallet af huskede ord efter første oplæsning (*Supraspan*) (Pearsons $r=-0.47$; $N=25$; $p=0.018$). De tre hukommelsesdelprøver blev herefter indsat som prædiktorer i en multivariat regressionsanalyse med PANSS Total som afhængig variabel. Igen var det kun *Supraspan*, der signifikant kunne bidrage til forklaring af variansen mellem grupperne ($\beta=-0.52$; $p<0.05$). Ved retestning efter 13 ugers medicinering var denne sammenhæng imidlertid ikke længere signifikant. Korrelationerne mellem de kognitive mål og PANSS Total score fremgår af tabel 2.

Tabel 2: Korrelationer mellem kognitive mål og PANSS

	PANSS Total	
	Pearsons r	p 2-sidet
<u>Baseline</u> (drug-naïv)		
Generel kognition	-0.03	0.899
<i>Total Reminders</i>	0.23	0.278
<i>Consistent LTR</i>	0.19	0.366
<i>Supraspan</i>	-0.47	0.018
<u>Follow-up</u> (13 uger)		
<i>Total Reminders</i>	0.03	0.875
<i>Consistent LTR</i>	0.06	0.796
<i>Supraspan</i>	-0.24	0.251

8.4.3.4 Hukommelse og antikolinerg bivirkningsmedicin (hypotese 4)

Der sås ingen forskelle i præstationen på de tre hukommelsesmål blandt patienter der modtog (N=12) vs. ikke modtog (N=13) antikolinerg bivirkningsmedicin. Dog var der en tendentiell sammenhæng mellem bivirkningsmedicin og antallet af påmindelser, patienterne behøvede under listeindlæringen (*Total Reminders*) ($t(19)=1.8$; $p=0.088$) (Se tabel 3). Denne tendens forsvandt imidlertid helt, efter der ved en variansanalyse blev taget højde for, at de to antikolinerge grupper adskilte sig fra hinanden ved baseline på *Total Reminders*.

Tabel 3: Korrelationer mellem hukommelsesprøver og anticholinerg bivirkningsmedicin

	Baseline					Follow-up (13 uger)				
	Ja (N=12)	Nej (N=13)	t	df	p 2sidet	Ja (N=12)	Nej (N=13)	t	df	p 2sidet
Generel kognition	-1.56	-1.06	-1.15	22	0.263	-	-	-	-	-
<i>Total Reminders</i>	25.92	21.15	1.56	22	0.13	28.08	20.23	1.80	19	0.88
<i>Consistent LTR</i>	39.92	43.00	-0.64	22	0.53	43.33	44.62	-0.22	23	0.83
<i>Supraspan</i>	6.17	6.15	0.03	22	0.98	6.08	6.54	-0.61	21	0.55

“Ja” = modtager antikolinerg bivirkningsmedicin; “Nej” = modtager ikke antikolinerg bivirkningsmedicin.

8.4.3.5 Effekt af antipsykotika på hukommelse (hypotese 5)

Der sås i præstationen på mål for hukommelse ingen signifikant effekt af, hvilken medicineringsgruppe, patienterne tilhørte. Ligesom der heller ikke sås en differentiell effekt af medecintyperne på mål for generel kognitiv funktion *over tid*, fandtes en sådan heller ikke i forhold til de anvendte hukommelsesmål⁸².

Tabel 4: Korrelationer mellem hukommelsesprøver og medicineringsgruppe

	Antipsykotikum	N	Baseline					Follow-up (13 uger)				
			Mean	SD	t	df	p 2sided	Mean	SD	t	df	p 2sided
Generel kognition	Zuclopenthixol	10	-1.3	8.6	0.01	18	0.99	-	-	-	-	-
	Risperidon	15	-1.3	1.1				-	-			
Reminders	Zuclopenthixol	10	25.3	8.6	0.94	17	0.36	27.2	13.7	1.08	14	0.298
	Risperidon	15	22.2	7.4				21.9	9.2			
Consistent LTR	Zuclopenthixol	10	42.9	9.9	0.50	23	0.63	45.9	14.4	0.54	20	0.598
	Risperidon	15	40.6	13.1				42.7	14.6			
Supraspan	Zuclopenthixol	10	6.3	1.1	0.47	23	0.65	6.1	2.3	-0.45	14	0.661
	Risperidon	15	6.0	1.4				6.5	1.5			

8.4.3.6 Hukommelsesforstyrrelsernes specificitet (hypotese 6)

Den skizofrene patientgruppe behøvede signifikant flere påmindelser ved listeindlæringen end kontrollerne ($t(39)=3.1$; $p<0.01$), huskede færre ord konsistent ($t(46)=-2.3$; $p=0.02$) samt huskede færre ord i første runde ($t(48)=-2.5$; $p=0.015$). Patienterne var således signifikant svækkede på samtlige tre hukommelsesmål i forhold til raske kontrolpersoner (Se tabel 1).

For at belyse spørgsmålet om, hvorvidt hukommelsesforstyrrelserne er specifikke i den kognitive profil blandt de skizofrene patienter i stikprøven, undersøgte effekten af generel kognitiv svækkelse i forhold til præstationen på hukommelsesprøverne. Forskellen mellem patienter og kontroller i antal påmindelser ved listeindlæringen (*Total Reminders*) var *ikke*

⁸² Det er i denne sammenhæng dog problematisk at adskille effekten af medicin over tid og potentielle øvelseseffekter. Ideelt ville dette kræve en placebo patientgruppe, hvilket imidlertid er forbundet med en række etiske problemstillinger. Som Fagerlund et al. (2004) har fremhævet er det desuden uklart, hvorvidt graden af retest-effekt er den samme blandt patienter som hos kontroller, hvilket kan problematisere anvendelse af kontrolgruppens øvelseseffekt som estimat for patienternes potentielle øvelseseffekt.

længere signifikant, når forskellen i generel kognitiv funktion ved hjælp af en kovariansanalyse blev taget i betragtning ($F(1,47)=0.47$; $p=0.50$). Derimod var forskellen mellem hhv. patient- og kontrolgruppen i antallet af konsistent huskede ord (*Consistent Long Term Recall*) stadig signifikant efter en kovariansanalyse for generelle forskelle i kognitiv funktion ($F(1,47)=4.5$; $p<0.05$). Dette kan dog skyldes, at *Consistent Long Term Recall* ikke i første omgang korrelerede med den samlede kognitive score, hvilket således potentielt kan tilskrives et statistisk artefakt. Forskellen mellem grupperne i antallet af huskede ord i første testrunde (*Supraspan*) var ikke længere signifikant efter den generelle forskel i kognitiv funktion blev inkluderet som kovariat $F(1,47)=0.65$; $p=0.43$).

En beregning af effektstørrelser viste en relativt mindre (men dog betragtelig) effekt af de tre hukommelsesmål på forskellen mellem patienter og kontroller ($d=0.72-0.90$), sammenlignet med den noget større effektstørrelse af forskellen i generel kognitiv funktion ($d=1.65$) (Se tabel 1).

8.5 Diskussion

På en samlet score for generel kognitiv funktion befandt stikprøvens skizofrene patienter sig i gennemsnit ca. 1.3SD under niveauet for den raske kontrolgruppe. Hermed bekræftes hypotese 1 og dermed antagelsen om, at vi i stikprøven ville finde en gennemsnitlig afvigelse på et overordnet mål for kognitiv funktion, som var i størrelsesordenen 1-2SD. Dette er en replikation af mange hidtidige fund (Bratti & Bilder, 2006), men er pga. det aktuelle undersøgelsesdesign et særligt vægtigt fund, idet patienterne var medicinfriske. Der er endvidere tale om en stikprøve af debuterende skizofrene, hvilket vil sige, at den reducerede kognitive funktion ej heller kan tilskrives effekt af langvarigt institutionsophold. Resultaterne antyder således, at kognitive deficiits er primære symptomer ved skizofreni, som sandsynligvis er direkte associeret med sygdommens patologiske mekanismer, snarere end med en skadelig effekt af medicin eller lang tids institutionalisering.

Beregningen af effektstørrelse for afvigelser mellem patienter og kontroller på de tre forskellige mål for hukommelse viste ingen reelle forskelle. At diskrepanserne mellem de to grupper var af tilsvarende størrelsesorden tyder på, at der i hukommelsesprofilen ikke kunne iagttages et specifikt mønster af relativt bevaret korttidshukommelse i kontekst af en svækket langtidshukommelse. Vi kan derfor ikke bekræfte hypotese 2, men snarere konkludere, at der i denne stikprøve sås en svækkelse af hukommelse blandt skizofrene, som var af ensartet sværhedsgrad på tværs af hukommelsessystemer. Mulige årsager til, at vi i denne undersøgelse ikke formår at replikere den gængse hukommelsesprofil af relativt bedre

korttids- end langtidshukommelse kan blandt andet skyldes 1) den relativt lille stikprøve, som gør det vanskeligt at påvise differentielle effektmønstre og 2) at målet for korttidshukommelse involverede umiddelbar genkaldelse af en relativt lang ordliste sammenlignet med traditionelle prøver for hukommelsesspændvidde. Det er sandsynligt, at en relativt god præstation på denne prøve i særlig grad kræver strategisk organisering af materialet, såfremt flest mulige elementer af den lange liste skal kunne lagres og genkaldes. Således kan *Supraspan* måske i denne sammenhæng bedre karakteriseres som et mål for arbejdshukommelse, end korttidshukommelse. Det er muligt, at en anderledes hukommelsesprofil end den aktuelle ville være fremkommet, havde en lidt lettere spændviddeprøve været anvendt.

Graden af psykotiske symptomer var ved baseline signifikant korreleret med præstationen på *Supraspan*. En sådan sammenhæng kan skyldes, at korttids- og arbejdshukommelse generelt er langt mere påvirkelige over for interferens end langtidshukommelse (jf. 4.2.2). Stemmehearing kan eksempelvis i høj grad tænkes at udgøre en distraktionsfaktor, som påvirker præstationen på mål for midlertidig lagring og bearbejdning af materiale. Ved follow-up var denne sammenhæng mellem kliniske symptomer og korttidshukommelse imidlertid ikke længere signifikant, hvilket kan skyldes, at medicinen har haft effekt på de psykopatologiske (eller de kognitive) symptomer. Som nævnt i kapitel 5 kan symptomernes fluktuerende natur være et argument for, at den neuropsykologiske testning ideelt må ske over multiple sessioner, således at reliabiliteten af testresultater optimeres. Fraset korrelationen ved baseline mellem graden af patologi og præstationen på et mål for korttidshukommelse, bekræftes hypotese 3 af de foreliggende analyser – de kliniske symptomer er ikke signifikant korreleret med præstationen på hukommelsesmål i den skizofrene patientgruppe.

Der sås ingen signifikant effekt af antikolinerg bivirkningsmedicin på de tre hukommelsesprøver. Dog blev der iagttaget en tendentiell sammenhæng, hvor patienter, der modtog denne bivirkningsmedicin, udviste en lidt trægere listeindlæring (i.e. behøvede flere påmindelser undervejs). Denne forskel skyldtes dog primært, at grupperne ikke befandt sig på samme niveau ved baseline, hvilket kunne ses ved, at denne tendentielle effekt helt forsvandt ved statistisk kontrol for denne faktor. Hermed bekræfter data hypotese 4.

Bekræftelsen af hypotese 3 og 4 antyder således, at hukommelsesforstyrrelserne er primære følger af sygdomsrelaterede faktorer, snarere end sekundære konsekvenser af klinisk symptomatologi eller medicinsk behandling med antikolinerge præparater. Disse empiriske

resultater understøtter således konklusionen, vi nåede frem til på baggrund af den teoretiske diskussion af litteraturens fund.

Ligesom Fagerlund i sit oprindelige studie fandt, at forskellen i effekt af hhv. zuclopenthixol og risperidon på kognitive symptomer ikke var signifikant, fandt vi heller ikke i vore analyser indikationer af differentielle effekter på hukommelsesforstyrrelser specifikt. Ph.d.-afhandlingens (og dette speciales) analyser replikerer dermed såvel tidligere (fx Green et al., 2002) som nyere (Keefe et al., 2006) studiers fund, at der ved ækvivalente, relativt lave medicindoser ses en langt mindre forskel mellem typiske og atypiske antipsykotika, end hidtil antaget. Hypotese 5 (at der i forhold til hukommelsesdeficits ses en relativt større effekt af risperidon end zuclopenthixol) er dermed ikke understøttet af resultaterne fra den aktuelle undersøgelse. Som nævnt i kapitel 6 er tolkninger imidlertid kompliceret af den omstændighed, at der kan være forskellige grader af øvelseseffekt forbundet med brugen af hhv. typiske og atypiske antipsykotika, hvilket kan hænge sammen med stoffernes forskellige grad af dopaminblokade. Som tidligere pointeret tillader det aktuelle undersøgelsesdesign imidlertid ikke en adskillelse af disse effekter (i.e. en vurdering af, hvor meget af effekten, der kan tilskrives medicinen og hvor meget der kan tilskrives øvelseseffekt (eller mangel på samme)). Dette ville ideelt kunne afstedkommes ved at inkludere en placebo patientgruppe, hvilket dog af etiske hensyn ville være problematisk og da heller ikke ville blive godkendt af den videnskabsetiske komité. En anden indvending vedrørende fraværet af en differentiell effekt på hukommelse af hhv. typiske og atypiske antipsykotika knytter sig til studiets varighed. Som Green og hans kolleger (2002) har påpeget, kan der ses forskelle mellem præparater i forhold til, hvor lang tids behandling, der kræves, før optimal effekt er opnået. Således påpegede forfatterne på baggrund af deres studier en tendens til, at der ved risperidon sås en mere gradvis effekt på kognitiv funktion over tid, end ved et typisk antipsykotikum (haloperidol). Risperidon viste sig på sigt at have bedre effekt end haloperidol, men denne relative fordel sås først efter op mod et års behandling, hvilket ifølge forfatterne understreger vigtigheden af længerevarende designs. I den aktuelle undersøgelse var varigheden af den farmakologiske behandling 13 uger, før der udførtes follow-up testning, hvilket måske ikke har været tilstrækkeligt længe til, at præparaternes optimale effekt har kunnet komme til udtryk.

Endelig skal fundene vedrørende hypotese 6 kort diskuteres. I lighed med andre undersøgelser finder vi på baggrund af aktuelle fund, at skizofrene patienter klarer sig dårligere på mål for hukommelse end raske kontroller. Denne forskel kunne dog primært forklares af forskelle i den generelle kognitive funktion, hvilket taler imod en antagelse om

hukommelsesforstyrrelsernes specificitet i den kognitive profil hos skizofrene. Vi må således afvise vores oprindelige undersøgelseshypotese (hypotese 6), at hukommelse er svækket ud over, hvad der kan forklares med reference til et generelt nedsat kognitivt funktionsniveau. Før endelige konklusioner kan drages må der imidlertid tages forbehold for, at den samlede kognitive score generelt er et mere reliabelt psykometrisk mål, eftersom det er baseret på langt flere tests, end det er tilfældet for de enkelte hukommelsesmål, som statistisk set er forbundet med flere error-komponenter. Dette kan være en del af forklaringen på, at der ikke findes belæg for, at hukommelsen er påvirket i samme grad som generel kognitiv funktion (eller ud over, hvad der kan forklares med reference til sidstnævnte). Det ville i denne forbindelse have været ideelt, om et helt hukommelsesbatteri havde indgået i testmaterialet (jf. kapitel 4), eftersom man ved hjælp af et sådant mere robust mål måske bedre havde kunnet kaste lys over forskelle i hukommelse mellem de to grupper (i det omfang disse eksisterer).

På baggrund af den aktuelle analyse finder vi således, at der *er* forskel mellem skizofrene patienter og raske kontroller i deres præstation på hukommelsestests. Evidensen understøtter imidlertid *ikke* antagelsen om, at dette kognitive deficit skulle være et specifikt træk ved patienternes kognitive profil, ud over, hvad der kan forklares ved et generelt svækket kognitivt funktionsniveau (jf. Chapman & Chapmans (1978, i Sharma & Harvey, 2000) “svage” version af specificitetskriteriet)⁸³. Ud fra effektstørrelsesberegninger tyder det heller ikke på, at hukommelse er et relativt mere svækket neuropsykologisk funktionsområde end øvrige kognitive domæner (jf. Chapman & Chapmans (ibid.) “stærke” version af specificitetskriteriet). Dog er der på baggrund af de foreliggende analyser på den anden side heller ikke belæg for at antage, at andre kognitive domæner er forholdsvist mere påvirkede end hukommelse. Forsøg på en sådan afklaring er som nævnt i kapitel 5 behæftet med mange metodologiske og statistiske problemstillinger. Derfor har vi ikke i det aktuelle datamateriale kørt statistiske analyser på relative forskelle mellem hukommelsesprøverne og de øvrige kognitive tests, som indgik i det oprindelige neuropsykologiske testbatteri. Yderligere afklaring af dette spørgsmål må derfor afvente udvikling af nye metodologiske og psykometriske teknikker, som i højere grad kan kontrollere for konfunderende forhold ved sammenligninger af patienternes præstation på tværs af kognitive domæner.

8.6 Undersøgelsens styrker og begrænsninger

En række fordele ved Fagerlunds (2004a) undersøgelsesdesign, som er relevante for specialets analyser, skal her fremhæves: 1) Inklusionen af debuterende drug-naïve skizofrene patienter

⁸³ Denne konklusion anfægter dog *ikke* hukommelsesforstyrrelsernes store hyppighed og sværhedsgrad blandt patienter med skizofreni.

giver unikke muligheder for at kontrollere for potentielt konfunderende faktorer som effekt af medicinering samt langvarigt institutionsophold. Endvidere kan udspecificeringen af den kognitive profil blandt skizofrene, som befinder sig tidligt i sygdomsforløbet, måske give et mindre "forurennet" billede af de kognitive symptomer, som er direkte relateret til lidelsens patologiske mekanismer, snarere end til mere uspecifikke effekter af kronisk sygdom, social deroute, etc. 2) Studiet omfattede administration af ækvivalente og relativt lave doser af et typisk og et atypisk antipsykotikum, hvilket i tråd med en række metodologiske anbefalinger (jf. kapitel 3) gør sammenligningen mellem effekten af disse præparater mere realistisk. 3) Kontrol for øvelseseffekt er tilstræbt ved at undersøge retest effekter hos en rask kontrolgruppe, hvilket i nogen grad kan hjælpe med at skelne kognitive ændringer over tid fra effekten af gentagen eksposition for det anvendte testmateriale.

Begrænsningerne ved studiet omfatter følgende aspekter (af hvilke Fagerlund selv har gjort opmærksom på størstedelen (Fagerlund, 2004a; Fagerlund et al., 2004)): 1) 25 patienter udgør en relativt lille stikprøve, hvilket kan have indflydelse på analysernes statistiske power, hvor risikoen således er øget for type 2 fejl. 2) Undersøgelsen er baseret på et såkaldt open-label design, eftersom et dobbelt-blindt design ikke var praktisk muligt. Dette betyder, at studiets undersøgere var bekendt med, hvilken behandlingsarm, det enkelte individ i undersøgelsen var allokeret til, hvilket kan medføre en risiko for bias i vurderinger patientens kliniske og kognitive status. 3) Studiets varighed af 13 uger tillader måske ikke tilstrækkelig monitorering af de antipsykotiske præparaters fulde effekt. Især atypiske præparater har været forbundet med en længere behandlingstid (måske op til et helt år), førend den optimale terapeutiske effekt er opnået (Green et al., 2002). Givne forskelle ville måske således først vise sig senere end den her designerede behandlingsperiode. 4) Ud fra det perspektiv, der vedrører specialets undersøgelseshypoteser, kan designet kritiseres for at indeholde for få hukommelsesprøver og for at mangle tests for nonverbal hukommelse. Det skal imidlertid understreges, at denne kritik ikke er rettet mod det oprindelige undersøgelsesdesign som sådan, eftersom ph.d.-afhandlingens formål og hypoteser jo ikke vedrørte hukommelsesfunktioner blandt skizofrene specifikt, men fokuserede på tests for eksekutive funktioner, opmærksomhed og reaktionstid. 5) Selvom kontrol for øvelseseffekter er tilstræbt, er det problematisk at adskille disse effekter og effekten af medicin. Det ville i denne henseende have været optimalt med en placebo kontrolgruppe for at kunne kontrollere for effekten af medicin, men det er klart, at et sådant arrangement ville være forbundet med en række tvivlsomme etiske forhold.

9. Generel diskussion og perspektivering

Formålet med denne afsluttende diskussion er ud fra et metaanalytisk perspektiv at reflektere over, hvilken teoretisk og praktisk relevans specialets fund og konklusioner kan tænkes at have i lidt bredere forstand. Desuden vil vi i dette kapitel forholde os kritisk til de begrænsninger, der er knyttet til specialets prioriteringer og fremgangsmåde. Endelig vil vi give et bud på, hvilken rolle neuropsykologien kan spille i fremtiden inden for skizofreniforskning og –behandling.

9.1 Specialets teoretiske og praktiske relevans

Specialets litteraturgennemgang og empiriske undersøgelse bekræfter vigtigheden af at tilføje et neuropsykologisk perspektiv i etableringen af en relevant og konstruktiv forståelsesramme for skizofreni. De kognitive deficits ved lidelsen udgør et symptomdomæne, som med reference til de hidtil dominerende teoretiske tilgange ikke har været tilstrækkeligt afklaret eller behandlet. Således er de kognitive (og negative) symptomer de aspekter ved lidelsen, man fortsat ved mindst om og er dårligst til at behandle, til trods for, at netop disse symptomer sandsynligvis er mere fundamentale for sygdommen end de positive. Neuropsykologien tilbyder et hensigtsmæssigt beskrivelsesniveau, som kan tjene som et teoretisk og terminologisk bindeled mellem skizofreniens kognitive symptomer og disses mulige cerebrale grundlag.

Specialets konstatering af, at hukommelse tilsyneladende ikke er svækket ud over, hvad som kan forklares ved et generelt kompromitteret kognitivt funktionsniveau, antyder, at selvom hukommelsessvækkelse er et hyppigt fund blandt skizofrene patienter, kan man ikke anvende denne viden direkte i diagnostisk øjemed. Snarere peger de inkonsistente fund i forskellige stikprøver af skizofrene patienter på, at sygdommens karakteristiske heterogenitet også kendetegner præstationsmønstre inden for dette kognitive domæne og at man på nuværende tidspunkt derfor ikke kan identificere en patognomonisk neuropsykologisk profil for skizofreni. Selvom neuropsykologiens rolle i diagnostik således er begrænset, kan neuropsykologens undersøgelser ikke desto mindre bidrage til en bedre afklaring af den enkelte patient og dermed vejlede i forhold til prognostiske udtalelser samt i tilrettelæggelsen af specifikke rehabiliteringsstrategier. Med udgangspunkt i den individuelle patients kognitive styrker og svagheder kan neuropsykologen tilbyde kompetent og relevant rådgivning til patient og pårørende og dermed skabe bedre forståelse for de begrænsninger, en hukommelsessvækkelse for eksempel kan medføre for såvel uddannelse og arbejde som alment dagligt funktionsniveau.

Specialets gennemgang af fund vedrørende den farmakologiske behandling af kognitive symptomer ved skizofreni har fremhævet, hvorledes neuropsykologiens teorier og metoder kan assistere ved udviklingen af nye medikamenter med mere specifikt målrettede virkningsprofiler. Særligt efter udviklingen af de første atypiske antipsykotika har dette været et yderst aktivt forskningsområde, hvortil mange økonomiske og politiske interesser efterhånden er knyttet. Dette stiller krav til metodekritiske overvejelser, hvilket ikke mindst gør sig gældende i forhold til de anvendte neuropsykologiske testprocedurer i studier, som undersøger og sammenligner effekten af forskellige præparater på kognitiv funktion.

9.2 Specialets begrænsninger

Eftersom vores hensigt med specialet har været en belysning af hukommelsesdeficits associeret med skizofreni har vi i vores litteratursøgning inden for emnet koncentreret os om studier, hvori hukommelsen har været specifikt undersøgt. Dette har af afgrænsningsmæssige årsager været nødvendigt, men vi er på samme tid opmærksomme på, at dette fokus naturligvis har skabt et bias i forhold til, at vi dermed automatisk har negligeret andre vigtige forskningsområder⁸⁴. Mange studier har således fokuseret på, hvorledes *andre* (eller måske endda *samtlig*) neuropsykologiske funktioner er karakteristisk svækkede hos skizofrene patienter. Vi finder da også i vores empiriske undersøgelse, at den skizofrene gruppe var signifikant nedsat på et sammensat mål for kognitiv funktion på trods af, at mange af studierne i hukommelseslitteraturen inden for skizofreniforskningen har rapporteret om specifikke hukommelsesdeficits. En antagelse om, at skizofrene patienter i højere grad er kendetegnet ved generaliseret kognitiv dysfunktion er desuden i overensstemmelse med neuropatologiske forskningsresultater, der som nævnt i kapitel 2 anser neurokemiske ubalancer i distribuerede neurale kredsløb, snarere end fokal patologi, som sygdommens mulige cerebrale grundlag. Med nutidens billeddannelsesteknikker har man endvidere fundet evidens for, at de patologiske mekanismer ved sygdommen omfatter såvel kortikale som subkortikale neurale forbindelser, et fund der ligeledes taler imod et fokalt klinisk sygdomsbillede. Selvom mange andre kognitive problemer således synes at være forbundet med skizofreni er hukommelsessvækkelse dog stadig et karakteristisk træk ved skizofrenes kognitive profil og har stor betydning for, hvordan patienterne klarer sig på sigt.

Vi har i specialet været nødsaget til at dedikere en del af den i forvejen begrænsede plads til metodemæssige overvejelser. Årsagen til dette er, som nævnt i kapitel 3, at der inden

⁸⁴ Det er således med en bevidsthed om vores afgrænsede fokus, specialets udarbejdelse generelt har fundet sted, og det er med forbehold for netop de begrænsninger, et sådant bias måtte medføre, at vi har tolket og diskuteret givne fund og på baggrund heraf draget konklusioner.

for såvel den neuropsykologiske som den farmakologiske del af skizofreniforskningen savnes standardiserede metoder og procedurer, der kan øge sammenligneligheden på tværs af studier. Tolkningen af skizofrenilitteraturens fund må således altid ske med udgangspunkt i en kritisk evaluering af den anvendte metodologi, og det har derfor været nødvendigt i specialet at beskrive de konkrete forhold, man må være opmærksom på.

Der ville have været flere potentielle fordele ved selvstændigt at tilrettelægge og udføre en empirisk undersøgelse af hukommelsesdeficits ved skizofreni. For det første ville en sådan erfaring selvsagt indeholde et stort læringspotentiale i forhold til selv at skulle gennemføre en videnskabelig undersøgelse. For det andet havde vi kunnet fokusere mere specifikt på hukommelsesforstyrrelserne ved at indrette designet og testprocedurerne med udgangspunkt i vore specifikke a priori hypoteser. Således ville vi have inkluderet et større antal hukommelsesprøver med henblik på at kunne skildre en mere detaljeret hukommelsesprofil blandt disse patienter (og desuden sikre et mere robust statistisk fundament). Især har vi i det aktuelle testmateriale savnet et mål for visuel hukommelse samt en mere simpel spændviddeprøve for at kunne afprøve vore undersøgelseshypoteser på tilstrækkelig vis. Imidlertid var det ikke umiddelbart en praktisk mulighed at gennemføre en selvstændig undersøgelse. Og i tilfældet af, at en sådan mulighed havde eksisteret, ville det have været en meget omfattende proces, hvis tidsmæssige krav desværre oversteg de ressourcer, vi kunne afse.

Der er dog også, for os at se, en række fordele forbundet med anvendelse af de forhåndenværende data. For det første er det tidsbesparende, for det andet får vi mulighed for at analysere et datamateriale, der endnu ikke er publiceret, og for det tredje stammer de aktuelle data fra et generelt stærkt undersøgelsesdesign, som vi ikke selv ville have været i stand til at matche. Stikprøvens sammensætning af voksne debuterende, drug-naïve skizofrene patienter giver således unikke muligheder for kontrol af en række konfunderende forhold, som er yderst relevante for tolkningen af neuropsykologiske fund.

9.3 Neuropsykologiens fremtidige rolle inden for psykiatrisk forskning og praksis?

Der er i de seneste 20 år sket et markant paradigmeskift inden for psykiatrien, som har betydet, at man gradvist har bevæget sig fra psykodynamiske forståelsesrammer mod mere neurobiologisk orienterede hypoteser om psykiatriske sygdommes ætiologi og patofysiologi (Andreasen, 2001). Dette erkendelsesmæssige skift er foranlediget af, at man ved hjælp af moderne billeddannelsesteknologi såvel som neurologisk, neuropsykologisk og molekylærbiologisk forskning har fundet samstemmende evidens for, at årsagen til mange af

de sværeste psykiatriske lidelsers opståen og udtryk kan spores til afvigelser i hjernens strukturelle, funktionelle og neurokemiske organisation.

Inden for skizofreniområdet har dette teoretiske paradigmeskift desuden været suppleret af en gradvis erkendelse af, at en kortlægning og behandling af sygdommens positive symptomer er nødvendig, men langt fra tilstrækkelig. Med påvisningen af, at kognitive (og negative) symptomer udgør stabile, vedvarende og mere refraktære fænomener, som har større indflydelse på patienternes langsigtede prognose end de episodiske hallucinationer og vrangforestillinger, har neuropsykologien indtaget en mere væsentlig rolle for udredning og behandling af skizofreni. Med udgangspunkt i sådanne empiriske påvisninger har man således i Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for Skizofreni (2004) anbefalet, at udredning af neuropsykologiske funktioner ved testning sker i forbindelse med rehabilitering. Ifølge Referenceprogrammet udgør Det Nationale Indikator Projekts (NIP) indikatorer og standarder for udredning og behandling af skizofreni et godt redskab til at evaluere afdelingernes praksis og patienternes udfald. NIP anbefaler, at mindst 80% af børn og unge og mindst 50% af voksne, der udredes for skizofreni, som standard vurderes vedrørende kognitiv funktion ved psykolog. Det er imidlertid endnu ikke specificeret *hvilke* kognitive undersøgelser, der bør udføres.

Uanset formuleringen af disse empirisk baserede retningslinier og anbefalinger kan virkelighedens praksis imidlertid ofte tage sig anderledes ud. Som Fagerlund (2004b) har fremhævet eksisterer der aktuelt en diskrepans mellem den forskningsbaserede viden om de kognitive deficits' store betydning for patienternes funktionsniveau og prognose og brugen af denne viden i den kliniske praksis. I fremtiden kan man dog forestille sig (eller i hvert fald håbe!) at denne diskrepans gradvist vil reduceres i takt med, at biologiske modeller i stigende grad bliver anvendt i de reviderede versioner af psykiatriske klassifikationssystemer. Der er således i forbindelse med udviklingen af DSM-V forventninger om, at kognitive symptomer vil blive tilføjet som et diagnostisk kriterium for skizofreni. Dette vil i så tilfælde udsende en stærk signalværdi om nødvendigheden af, at patienter under udredning for skizofreni rutinemæssigt vil blive vurderet hos en neuropsykolog. Det kunne tænkes, at der på psykiatriske afdelinger blev oprettet neuropsykologiske enheder, som ville forestå denne del af udredningen.

Som følge af, at skizofreni (og andre neuropsykiatriske lidelser) i dag af mange betragtes primært som en hjernesygdom, anser vi det for et muligt fremtidigt scenarium, at rehabiliteringen af skizofreni vil foregå med udgangspunkt i de samme principper som

neuropsykologisk rehabilitering af erhvervet hjerneskade⁸⁵. Neuropsykologiske rehabiliteringsprogrammer for patienter med svære psykiatriske lidelser er således allerede under implementering i USA og denne tendens vil formentlig i løbet af få år brede sig til Europa. Etablering af sådanne programmer ville betyde, at man på mere systematisk vis end i dag vil kunne tilbyde kognitive træningsprogrammer samt psykoedukation, som fokuserer på udvikling af kompensationsstrategier og tilrettelæggelse af omgivelsernes beskaffenhed, så de er tilpasset patientens kognitive styrker og svagheder. Desuden vil der i arbejdet med skizofrene patienter givetvis blive særligt fokuseret på en formidling af vigtigheden i at forblive i den medicinske antipsykotiske behandling, og en implementering af kognitive principper for symptomhåndtering vil i denne forbindelse sandsynligvis være hensigtsmæssig.

Det er ikke utænkeligt, at en sådan indførelse af mere systematiske kognitive træningsprogrammer vil have en afsmittende effekt på det miljøterapeutiske arbejde på psykiatriske afdelinger samt i socialpsykiatrien, hvilket vil kunne bidrage til nye perspektiver på disse patienters vanskeligheder i dagligdagen. Muligvis vil en bedre forståelse af patienternes kognitive begrænsninger kunne afhjælpe misforståelser og konflikter, som opstår i de situationer, hvor afdelingens personale fejltolker patientens mangelfulde indsats som trods eller ringe motivation, snarere end en manglende kognitiv formåen.

Inden for forskningen vil en udvikling af mere sensitive og valide neuropsykologiske undersøgelsesteknikker sandsynligvis føre til, at man i fremtiden kan udtale sig mere sikkert om, hvilke kognitive profiler, der er særligt karakteristiske for skizofreni. En identifikation af kognitive endofænotyper kan i denne henseende potentielt guide den genetiske og neurobiologiske forskning i retning af nye opdagelser vedrørende lidelsens grundlag og udvikling. Desuden kan specificeringen af sådanne kognitive endofænotyper associeret med skizofreni muligvis medvirke til en bedre identifikation af særligt sårbare individer, således at man tidligt kan sætte ind med en relevant forebyggende indsats, så man undgår eller udskyder den første psykotiske episodes udbrud.

Udviklingen af nye og bedre skanningsteknikker samt nye opdagelser og gennembrud inden for den genetiske forskning vil muligvis medføre, at man i fremtiden kan påvise de neuropatologiske markører for skizofreni. En skanning og/eller en DNA- eller blodprøve vil i

⁸⁵ De samme potentielle begrænsninger (fx mht. generalisering fra træningskontekst til dagligdags situationer, hvor det indlærte skal anvendes) knytter sig sandsynligvis til sådanne kognitive rehabiliteringsprogrammer rettet mod psykiatriske patientgrupper. De samme potentielle styrker ved denne form for rehabilitering gør sig givetvis også gældende for denne patientgruppe, for eksempel, at tilrettelæggelsen af træningsprogrammet tager udgangspunkt i den enkelte patients unikke styrker og svagheder. Dermed kan et sådant program muligvis rumme den heterogenitet, der er karakteristisk for den skizofrene patientgruppe, og dermed de meget forskellige behov, disse patienter udviser.

så tilfælde potentielt kunne afklare med et vist mål af sikkerhed, hvorvidt diagnosen lyder på skizofreni. Neuropsykologen er dog dermed langt fra gjort overflødig, tværtimod. Der vil fortsat være et stort behov for valide funktionsbeskrivelser af den individuelle skizofrene patient, som bidrager til en adækvat kortlægning af det unikke mønster af kognitive styrker og svagheder, ud fra hvilke tilrettelæggelse af relevante og hensigtsmæssige rehabiliteringsstrategier finder sted. Svækkelse af kognitive funktioner kan langt bedre afsløres ved formel neuropsykologisk testning end ved mental status undersøgelser eller ved en standard neurologisk undersøgelse. Neuropsykologen vil derfor fortsat spille en vigtig rolle i rådgivningen af skizofrene patienter og deres pårørende i forhold til fastsættelse af realistiske mål for uddannelse og erhvervskarriere. Psykoedukativ vejledning i, hvilke kognitive og funktionelle begrænsninger, sygdommen medfører for den skizofrene, vil ligeledes forblive en vigtig del af behandlingstilbuddet, som neuropsykologen har særligt gode forudsætninger for at forestå. En tilpasset formidling af skizofreniens mulige konsekvenser for patientens funktion i dagligdagen kan hjælpe til en større forståelse blandt såvel patient som pårørende og dermed reducere risikoen for konflikter, som er opstået af manglende viden om sygdommens implikationer.

10. Konklusion

På baggrund af specialets teoretiske og empiriske undersøgelse kan det konkluderes, at hukommelsessvækkelse er et hyppigt fund blandt skizofrene patienter og ses relativt uafhængigt af faktorer som psykopatologi og medikamentel behandling. Hvorvidt hukommelsesforstyrrelserne kan anses som specifikke for den neuropsykologiske profil ved skizofreni kan imidlertid endnu ikke afklares med den nuværende psykometriske undersøgelsesmetodik. Men selvom hukommelsesdeficits er meget udbredte ved skizofreni, er disse kognitive symptomer ikke patognomoniske for skizofreni, og deres betydning i differentialdiagnostisk henseende er dermed begrænset. En nøje kortlægning af kognitivt funktionsniveau (og ikke mindst af hukommelsens status) er dog en essentiel komponent i udredningen af den enkelte skizofrene patient og danner udgangspunkt for prognostiske udtalelser samt tilrettelæggelse af relevante og realistiske rehabiliteringsstrategier.

Den aktuelle forskning inden for farmakologisk behandling af skizofreni er i høj grad orienteret mod udviklingen af præparater med en målrettet effekt på sygdommens kognitive symptomer. Neuropsykologiske metoder indgår som et vigtigt vurderingsgrundlag i sådanne effektundersøgelser, men anvendes også i de daglige kliniske evalueringer af, i hvilket omfang et givent præparat har haft den tilsigtede effekt hos individuelle patienter.

I fremtiden vurderes neuropsykologien at indtage en endnu mere central plads i forbindelse med såvel udredning som rehabilitering af psykiatrisk sygdom. Det er derfor essentielt, at det neuropsykiatriske perspektiv implementeres i såvel den teoretiske som den praktiske uddannelse af nye psykologer, således at man fagligt er forberedt på at kunne imødekomme efterspørgslen på fagligt personale med en neuropsykologisk baggrund.

Litteraturliste

- Achim, A.M. & Lepage, M. (2005). Episodic Memory-Related Activation in Schizophrenia: Meta-Analysis. *British Journal of Psychiatry*, vol. 187, pp. 500-509.
- Addington, A. & Addington, D. (2000). Neurocognitive and Social Functioning in Schizophrenia: A 2.5 Year Follow-up Study. *Schizophrenia Research*, vol. 44, pp. 47-56.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H.F. & Kahn, R.S. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, vol. 156, pp. 1358-1366.
- Allin, M. & Murray, R. (2002). Schizophrenia: A Neurodevelopmental or Neurodegenerative Disorder? *Current Opinion in Psychiatry*, vol.15, pp. 9-15.
- Aloia M.S., Gourovitch, M.L., Weinberger, D.R. & Goldberg, T.E. (1996). An Investigation of Semantic Space in Patients with Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 2, pp. 267–273.
- Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Picar, D., Weinberger, D.R. & Goldberg, T.E. (1998). Cognitive Substrates of Thought Disorder, II: Specifying a Candidate Cognitive Mechanism. *American Journal of Psychiatry*, vol.155, pp. 1677-1684.
- Andreasen, N.C. (1984). *The Broken Brain – The Biological Revolution in Psychiatry*. USA: HarperPerennial. Pp. 217-247.
- Andreasen, N.C. (1984). *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: Department of Psychiatry, The University of Iowa College of Medicine.
- Andreasen, N.C. (1984). *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: Department of Psychiatry, The University of Iowa College of Medicine.
- Andreasen, N.C. (1999). A Unitary Model of Schizophrenia. Bleuler’s “Fragmented Phrene” as Schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, vol. 56, pp. 781-787.
- Andreasen, N.C. (2000). Schizophrenia: The Fundamental Questions. *Brain Research Reviews*, vol. 31, pp. 106-112.
- Andreasen, N.C. (2001). *Brave New Brain*. Conquering Mental Illness in the Era of the Genome. New York: Oxford University Press. Pp. 41-86; 194-214.
- Aylward, E., Walker, E. & Bettes, B. (1984). Intelligence in Schizophrenia: Meta-Analysis of the Research. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 10(3), pp. 430-459.
- Baddeley, A.D. (2002). *The Psychology of Memory*. I: Baddeley, A.D., Kopelman, M.D. & Wilson, B.A. (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (2.ed.). Chichester: Wiley. Pp. 3-15.
- Banich, M.T. (2004). *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology* (2.ed.). Boston: Houghton Mifflin Company. Pp. 424-426.

Bell, M.D. & Mishara, A.L. (2006). Does Negative Symptom Change Relate to Change in Schizophrenia? Implications for Target Treatments. *Schizophrenia Research*, vol. 81(1), pp. 17-27.

Bilder, R.M., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S.H., Mayerhoff, D.I. & Lieberman, J.A. (1992). Intellectual Deficits in First-Episode Schizophrenia: Evidence for Progressive Deterioration. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 18(3), pp. 437-448.

Bilder, R.M. & Szeszko, P.R. (1996). *Structural Neuroimaging and Neuropsychological Impairments*. In: Pantelis, C., Nelson, H.E. & Barnes, T.R.E. (Eds.). *Schizophrenia – A Neuropsychological Perspective*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. Pp. 279-298.

Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M.J., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M. & Lieberman, J.A. (2000). *Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates*. *American Journal of Psychiatry*, vol.157, pp. 549-559.

Bilder, R.M, Goldman, R.S., Volavka, J., Czbor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindenmayer, J-P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T.B., Horowitz, T.L. & Lieberman, J.A. (2002). Neurocognitive Effects of Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol in Patients with Chronic Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *American Journal of Psychiatry*, vol. 159, pp. 1018-1028.

Bjerg, J. (Ed.) (2004). *Gads Psykologileksikon*. København: Gads Forlag.

Blanchard, J.J. & Neale, J.M. (1994). The Neuropsychological Signature of Schizophrenia: Generalized or Differential Deficits? *American Journal of Psychiatry*, vol. 151(1), pp. 40-48.

Blumenfeld, R.S., & Ranganath, C. (2006). Dorsolateral Prefrontal Cortex promotes Long-term Memory Formation Through its Role in Working Memory Organization. *The Journal of Neuroscience*, vol. 26, pp.916-925.

Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K. & Harvey, P.D. (2006). Determinants of Real-World Functional Performance in Schizophrenia Subjects: Correlations with Cognition, Functional Capacity, and Symptoms. *American Journal of Psychiatry*, vol. 163, pp. 418-425.

Bradshaw, J.L. & Mattingley, J.B. (1995). *Clinical Neuropsychology – Behavioural and Brain Science*. San Diego: Academic Press.

Braff, D.L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I. & Zisook, S. (1991). The Generalized Pattern of Neuropsychological Deficits in Outpatients with Chronic Schizophrenia with Heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test Results. *Archives of General Psychiatry*, vol. 48, pp. 891-898.

Bratti, I.M. & Bilder, R.M. (2006). *Neurocognitive Deficits and First-Episode Schizophrenia: Characterization and Course*. I: Sharma, T. & Harvey, P.D. (Eds.). *The Early Course of Schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press. Pp. 87-110.

Buschke, H. (1973). Selective Reminding for Analysis of Memory and Learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, vol. 12(5), pp. 543-550.

Buschke, H. & Fuld, P.A. (1974). Evaluating Storage, Retention, and Retrieval in Disordered Memory and Learning. *Neurology*, vol. 24, pp. 1019-1025.

Butzlaff, R.L. & Hooley, J.M. (1998). Expressed Emotion and Psychiatric Relapse – A Meta-Analysis. *Archives of General Psychiatry*, vol. 55, pp. 547-552.

Calev, A., Venables, P.H. & Monk, A.F. (1983). Evidence for Distinct Memory Pathologies in Severely and Mildly Disturbed Schizophrenics. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 9, pp. 247-264.

Calev, A. (1984). Recall and Recognition in Mildly Disturbed Schizophrenics: The Use of Matched Tasks. *Psychological Medicine*, vol. 14, pp. 425-429.

Calev, A., Korin, Y., Kugelmass, S. & Lerer, B. (1987). Performance of Chronic Schizophrenics on Matched Word and Design Recall Tasks. *Biological Psychiatry*, vol. 22, pp. 699-709.

Cannon, M., Jones, P.B. & Murray, R.M. (2002). Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*, vol. 159, pp. 1080-1092.

Cassens, G., Inglis, A.K., Appelbaum, P.S. & Gutheil, T.G. (1990). Neuroleptics: Effects on Neuropsychological Function in Chronic Schizophrenic Patients. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 16(3), pp. 477-499.

Chapin, K., McCown, J., Vann, L., Kenney, D. & Youssef, I. (1992). Activation and Facilitation in the Lexicon of Schizophrenics. *Schizophrenia Research*, vol. 6, pp. 251– 255.

Chen, E.Y.H. & McKenna, P.J. (1996). *Memory Dysfunction in Schizophrenia*. I: Pantelis, C., Nelson, H.E. & Barnes, T.R.E. (Eds.). Schizophrenia – A Neuropsychological Perspective. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. Pp. 107-124.

Cirillo, M.A. & Seidman, J.L. (2003). Verbal Declarative Memory Dysfunction in Schizophrenia: From Clinical Assessment to Genetics and Brain Mechanisms. *Neuropsychology Review*, vol. 13(2), pp. 43-77.

Clare, P., McKenna, P.J., Mortimer, A.M. & Baddeley, A.D. (1993). Memory in Schizophrenia: What Is Impaired and What Is Preserved? *Neuropsychologia*, vol. 31(11), pp. 1225-1241.

Davidson, M. & Keefe, R.S. (1995). Cognitive Impairment as a Target for Pharmacological Treatment in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 17, pp. 123-129.

Egeland, J., Sundet, K., Rund, B.R., Asbjørnsen, A., Hugdahl, K., Landrø, N.I., Lund, A., Roness, A. & Stordal, K.I. (2003). Sensitivity and Specificity of Memory Dysfunction in Schizophrenia: A Comparison with Major Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 25(1), pp. 79-93.

Egeland, J., Landrø, N.I., Sundet, K., Asbjørnsen, A., Lund, A., Roness, A. & Rund, B.R. (2005). Validation of Distinct Amnesic and Executive Type Memory Deficit in a Psychiatric Sample Based on Retrieval Performance. *Scandinavian Journal of Psychology*, vol. 46, pp. 201-208.

Elvevåg, B. & Goldberg, T.E. (2000). Cognitive Impairment in Schizophrenia is the Core of the Disorder. *Critical Reviews in Neurobiology*, vol. 14(1), pp. 1-21.

Eriksson, H. (2001) *Neuropsykologi – Normalfunktion, demensformer og afgrænsede hjerneskader*. København: Hans Reitzels Forlag. Pp. 146-157.

Ewald, H.L. (2003). Psykiatrisk genetik. *Ugeskrift for læger*, vol. 165(9), pp. 925-927.

Fagerlund, B. (2004a). *The Impact of Age of Onset and Effects of Antipsychotics on Executive Functions, Attention, and Reaction Time: A Study of Cognitive Functions in First-Episode Psychotic Children and Schizophrenic Adults*. Ph.D. Thesis. København, Department of Psychology, Faculty of Humanities, University of Copenhagen & Copenhagen University Hospital Bispebjerg, Department of Psychiatry E. Pp. 4-19; 37-43.

Fagerlund, B. (2004b). Cognitive Assessment of Schizophrenia Patients in Clinical Practice. *Advances in Schizophrenia and Clinical Psychiatry*, vol. 1(3), pp. 85-92.

Fagerlund, B., Mackepang, T., Gade, A., Hemmingsen, R., Glenthøj, B.Y. (2004). Effects of Low-Dose Zuclopenthixol on Cognitive Functions in First-Episode Drug-Naïve Schizophrenic Patients. *CNS Spectrums*, vol. 9(5), pp. 364-376.

Fagerlund, B., Søholm, B., Fink-Jensen, A., Lublin, H., & Glenthøj, B.Y. (2006). Effects of Donepezil Adjunctive Treatment to Ziprasidone on Cognitive Deficits in Schizophrenia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Neuropharmacology*, in press.

Friedman, J.I., Adler, D.N., Howanitz, E., Harvey, P.D., Brenner, G., Temporini, H., White, L., Parella, M., & Davis, K.L. (2002). A Double-Blind Placebo Controlled Trial of Donepezil Adjunctive Treatment to Risperidone for the Cognitive Impairment of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, vol. 51, pp. 349-357.

Frith, C.D. (1984). Schizophrenia, Memory and Anticholinergic Drugs. *Journal of Abnormal Psychology*, vol. 93, pp. 339-341.

Frith, C.D. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd. Pp. 1-63.

Fucetola, R., Seidman, L.J., Kremen, W.S., Faraone, S.V., Goldstein, J.M. & Tsuang, M.T. (2000). Age and Neuropsychologic Function in Schizophrenia: A Decline in Executive Abilities Beyond That Observed in Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*, vol. 48, pp. 137-146.

Gade, A. (1997). *Hjerneprocesser – Kognition og Neurovidenskab*. København: Frydenlund. Pp. 209-248.

Gade, A. & Bruhn, P. (2004). *Neuropsykologiske dysfunktioner*. I: Gjerris, F., Sørensen, P.S. & Paulson, O. (Eds.). *Klinisk neurologi og neurokirurgi*. København: FADL's forlag. Pp. 133-162.

Glenthøj, B. & Hemmingsen, R. (1997). Dopaminergic Sensitization: Implications for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*, vol. 21, pp. 23-46.

- Glenthøj, B., Gerlach, J., Licht, R., Gulmann, N & Jørgensen, O.S. (1998). *Klaringsrapport. Behandling med antipsykotika: Vejledende retningslinjer*. Dansk Psykiatrisk Selskab. Pp. 1-25. Kan findes på web-adressen: http://www.dpsnet.dk/fileadmin/webfiler/PDF/Rapporter/039_klaringsrapport_antipsykotika.pdf
- Glenthøj, B.Y., Mackeprang, T., Bille, A.E.H. & Hemmingsen, R.P. (1999). Transmitterforstyrrelser hos skizofrene. Betydning for kognitive funktioner og behandling. *Ugeskrift for Læger*, vol. 10, pp. 1391-1398.
- Gold, J.M., Randolph, C. Carpenter, C.J., Goldberg, T.E. & Weinberger, D.R. (1992a). The Performance of Patients with Schizophrenia on the Wechsler Memory Scale – Revised. *Clinical Neuropsychologist*, vol. 6, pp. 367-373.
- Gold, J.M., Randolph, C., Carpenter, C.J., Goldberg, T.E. & Weinberger, D.R. (1992b). Forms of Memory Failure in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, vol. 101, pp. 487-494.
- Gold J.M. & Harvey, P.D. (1993). Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 16(2), pp.295-311.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O’Leary, D.S. & Andreasen, N. (1999). Longitudinal Study of Cognitive Function in First-Episode and Recent-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, vol. 156, pp. 1342-1348.
- Gold, J.M. (2004). Cognitive Deficits as Treatment Targets in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 72, pp. 21-28.
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Pliskin, N.H., Berman, K.F. & Podd, M.H. (1989). Recall Memory Deficit in Schizophrenia. A Possible Manifestation of Prefrontal Dysfunction. *Schizophrenia Research*, vol. 2, pp. 251-257.
- Goldberg, T.E., Ragland, J.D., Gold, J.M., Bigelow, J. & Weinberger, D.R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, vol. 47(11), pp. 1066-1072.
- Goldberg, T.E., Gold, J.M., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S.C., Pickar, D., Kleinman, J.E. & Weinberger, D.R. (1993a). Contrasts Between Patients with Affective Disorders and Patients with Schizophrenia on a Neuropsychological Test Battery. *American Journal of Psychiatry*, vol. 150, pp. 1355-1362.
- Goldberg, T.E., Torrey, E.F., Gold, J.M., Ragland, R.D., Bigelow, L.B. & Weinberger, D.R. (1993b). Learning and Memory in Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. *Psychological Medicine*, vol. 23, pp. 71-85.
- Goldberg, T.E., Torrey, E.F., Berman, K.F. & Weinberger. (1994). Relations Between Neuropsychological Performance and Brain Morphological and Physiological Measures in Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 55, pp. 51-61.
- Goldberg, T.E., Torrey, E.F., Gold, J.M., Bigelow, L.B., Ragland, R.D., Taylor, E. & Weinberger, D.R. (1995). Genetic Risk of Neuropsychological Impairment in Schizophrenia:

A Study of Monozygotic Twins Discordant and Concordant for the Disorder. *Schizophrenia Research*, vol. 17, pp. 77-84.

Goldberg, T.E., Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D. & Weinberger, D.R. (1998). Cognitive Substrates of Thought Disorder, I: The Semantic System. *American Journal of Psychiatry*, vol. 155, pp.1671-1676.

Goldberg, T.E., David, A., Gold, J.M. (2003). *Neurocognitive Deficits in Schizophrenia*. I: Hirsch, S.R. & Weinberger, D. (Eds.). Schizophrenia. Oxford: Blackwell Publishing. Pp. 168-183.

Goldman, R.S., Axelrod, B.N. & Taylor, S.F. (1996). *Neuropsychological Aspects of Schizophrenia*. I: Grant, M. & Adams, K.M. (Eds.). Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders. New York: Oxford University Press. Pp. 504-525.

Goldstein, G. (1996). *Methodological Issues in the Neuropsychological Approach to Schizophrenia*. I: Pantelis, C., Nelson, H.E. & Barnes, T.R.E. (1996). Schizophrenia – A Neuropsychological Perspective. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. Pp.31- 45.

Green, M.F., Nuechterlein, K.H. & Gaier, D.J. (1992). Sustained and Selective Attention in Schizophrenia. *Progress in Experimental Personality and Psychopathology Research*, vol. 15, pp. 290-313.

Green, M.F. (1996). What Are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, vol. 153, pp. 321-330.

Green, M.F. (1998). *Schizophrenia From a Neurocognitive Perspective – Probing the Impenetrable Darkness*. USA: Allyn & Bacon.

Green, M.F. & Nuechterlein, K.H. (1999). Should Schizophrenia be Treated as a Neurocognitive Disorder? *Schizophrenia Bulletin*, vol. 25(2), 309-318.

Green, M.F. (2001). *Schizophrenia Revealed: From Neurons to Social Interactions*. New York: W.W. Norton.

Green, M.F. & Braff, D.L. (2001). Translating the Basic and Clinical Cognitive Neuroscience of Schizophrenia to Drug Development and Clinical Trials of Antipsychotic Medications. *Biological Psychiatry*, vol. 49, pp. 374-384.

Green, M.F., Marder, S.R., Glynn, S.M., McGurk, S.R., Wirshing, W.C., Wirshing, D.A., Liberman, R.P. & Mintz, J. (2002). The Neurocognitive Effects of Low-Dose Haloperidol: A Two-Year Comparison with Risperidone. *Biological Psychiatry*, vol. 51, pp. 972-978.

Gråwe, R.W. & Levander, S. (2001). Neuropsychological Impairments in Patients with Schizophrenia; Stability and Prediction of Outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, vol. 104(suppl.408), pp. 60-64.

Gruzelier, J., Seymour, K., Wilson, L., Jolley, A. & Hirsch, S. (1988). Impairment on Neuropsychologic Tests of Temporohippocampal and Frontohippocampal Functions and Word Fluency in Remitting Schizophrenia and Affective Disorders. *Archives of General Psychiatry*, vol. 45, pp. 623-629.

Gur, R.C., Moelter, S.T. & Ragland, J.D. (2000). *Learning and Memory in Schizophrenia*. In: Sharma, T. & Harvey, P. (Eds.). *Cognition in Schizophrenia – Impairments, Importance and Treatment Strategies*. Oxford: Oxford University Press. Pp. 73-91.

Harvey, P.D., Moriarty, P.J., Serper, M.R., Schnur, M.R. & Lieber, D. (2000). Practice-Related Improvement in Information Processing with Novel Antipsychotic Treatment. *Schizophrenia Research*, vol. 46, pp. 139-148.

Harvey, P.D. & Keefe, R.S.E. (2001). Studies of Cognitive Change in Patients with Schizophrenia Following Novel Antipsychotic Treatment. *American Journal of Psychiatry*, vol. 158, pp. 176-184.

Harvey, P.D. & Sharma, T. (2002). *Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia – A Clinician's Handbook*. London: Martin Dunitz, Ltd. Pp. 21-45.

Harvey, P.D., Green, M.F., McGurk, S.R. & Meltzer, H.Y. (2003). Changes in Cognitive Functioning with Risperidone and Olanzapine Treatment: A Large-Scale, Double-Blind, Randomized Study. *Psychopharmacology*, vol. 169(3-4), pp. 404-411.

Harvey, P.D., Green, M.F., Keefe, R.S. & Velligan, D.I. (2004). Cognitive Functioning in Schizophrenia: A Consensus Statement on Its Role in the Definition and Evaluation of Effective Treatments for the Illness. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 65, pp.361-372.

Harvey, P.D., Rabinowitz, J., Eerdeken, M. & Davidson, M. (2005). Treatment of Cognitive Impairment in Early Psychosis: A Comparison of Risperidone and Haloperidol in a Large Long-Term Trial. *American Journal of Psychiatry*, vol. 162, pp. 1888-1895.

Hawkins, K.A. (2000). Novel Antipsychotics and the Neuropsychological Deficiencies of Schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, vol. 25(2), pp. 105-107.

Heaton, R., Paulsen, J.S, McAdams, L.A., Kuck, J., Zisook, S., Braff, D., Harris, M.J. & Jeste, D.V. (1994). Neuropsychological Deficits in Schizophrenia: Relationship to Age, Chronicity and Dementia. *Archives of General Psychiatry*, vol. 51, pp. 469-476.

Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D. & Jeste, D.V. (2001). Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, pp. 24-32.

Heinrichs, R.W. & Awad, A.G. (1993). Neurocognitive Subtypes of Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 9, pp.49-58.

Heinrichs, R.W.H. & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive Deficit in Schizophrenia: A Quantitative Review of the Evidence. *Neuropsychology*, vol. 12(3), pp. 426-445.

Hemmingsen, R., Parnas, J., Kragh-Sørensen, P. & Reisby, N. (2002). *Klinisk psykiatri* (2.udg.). København: Munksgaard Danmark. Pp. 281-377.

Hirsch, S.R. & Barnes, T.R.E. (1995). *The Clinical Treatment of Schizophrenia with Antipsychotic Medications*. I: Hirsch, S.R. & Weinberger, D.R. (Eds.). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science, Ltd. Pp. 443-468.

Hoff, A.L., Riordan, H., O'Donnell, D., Morris, L. & DeLisi, L.E. (1992). Neuropsychological Functioning of First-Episode Schizophreniform Patients. *American Journal of Psychiatry*, vol. 149, pp. 898-903.

Hoff, A.L. & Kremen, W.S. (2003). Neuropsychology in Schizophrenia: An Update. *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 16, pp. 149-155.

Hoff, A.L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J. & DeLisi, L.E. (2005). Ten Year Longitudinal Study of Functioning Subsequent to a First Episode of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 78, pp. 27-34.

Howell, D.C. (2002). *Statistical Methods for Psychology* (5. Ed.). California: Duxbury.

Hutton, S.B., Puri, B.K., Duncan, L.J., Robbins, T.W., Barnes, T.R. & Joyce, E.M. (1998). Executive Function in First-Episode Schizophrenia. *Psychological Medicine*, vol. 28, pp. 463-473.

Hyde, T.M., Nawroz, S., Goldberg, T.E., Bigelow, L.B., Strong, D., Ostrem, J.L., Weinberger, D.R., & Kleinman, J.E. (1994). Is there a Cognitive Decline in Schizophrenia? A Cross-Sectional Study. *British Journal of Psychiatry*, vol. 164, pp. 494-500.

Ilonen, T., Taiminen, T., Karlsson, H., Lauerma, H., Leinonen, K-M., Wallenius, E. & Salokangas, R.K.R. (2004). Neuropsychological Subtyping of Schizophrenia. *Psychiatry Research*, vol. 129, pp. 191-199.

Kasper, S. & Resinger, E. (2003). Cognitive Effects and Antipsychotic Treatment. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 28, pp. 27-38.

Kay, S.R. (1991). *Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia*. New York: Brunner/Mazel.

Keefe, R.S.E., Silva, S.G., Perkins, D.O. & Lieberman, J.A. (1999a). The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia; A Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 25(2), pp. 201-221.

Keefe, R.S.E., Bollini, A.M. & Silva, S.G. (1999b). Do Novel Antipsychotics Improve Cognition? A Report of a Meta-Analysis. *Psychiatric Annals*, vol. 29(11), pp. 623-629.

Keefe, R.S.E. (2000). *Working Memory Dysfunction in Schizophrenia*. I: Sharma, T. & Harvey, P.D. (Eds). *Cognition in Schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press, 2000. Pp. 16-50.

Keefe, R.S.E., Young, C.A., Rock, S.L., Purdon, S.E., Gold, J.M. & Breier, A. (2006). One-Year Double-Blind Study of the Neurocognitive Efficacy of Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 81, pp. 1-15.

Kenny, J.T. & Meltzer, H.Y. (1991). Attention and Higher Cortical Functions in Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 3, pp. 269-275.

Kéri, S., Nagy, Kelemen, O., Myers, C.E. & Gluck, M.A. (2005). Dissociation Between Medial Temporal Lobe and Basal Ganglia Memory Systems in Schizophrenia. *Schizophrenia*

Research, vol. 77, pp. 321-328.

Kern, R.S., Green, M.F., Marshall, Jr., Wirshing, W.C., Wirshing, D., McGurk, S.R., Marder, S.R. & Mintz, J. (1999). Risperidone Versus Haloperidol on Secondary Memory: Can Newer Medications Aid Learning? *Schizophrenia Bulletin*, vol. 25(2), pp. 223-232.

Kerwin, R. & Taylor, D. (1996). New Antipsychotics – A Review of Their Current Status and Clinical Potential. *CNS Drugs*, vol. 6(1), pp. 71-82.

Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology* (5.ed.). New York: Worth Publishers. Pp. 447-482; 724-726.

Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Toomey, R. & Tsuang, M.T. (2000). The Paradox of Normal Neuropsychological Function in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, vol. 109(4), pp. 743-752.

Kupfer, D.J & Sartorius, N. (2002). The Usefulness and Use of Second-Generation Antipsychotic Medications. Review of Evidence and Recommendations by a Task Force of the World Psychiatric Association. *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 15(suppl. 1), pp. 1-51.

Kurtz, M.M. (2005). Neurocognitive Impairment across the Lifespan in Schizophrenia: An Update. *Schizophrenia Research*, vol. 74, pp. 15-26.

Lambert, K. & Kinsley, C.H. (2005). *Clinical Neuroscience*. New York: Worth Publishers. Pp. 311-349.

Landrø, N.I., Ørbeck A.L. & Rund, B.R. (1993). Memory in Chronic and Non-Chronic Schizophrenics, Affectively Disturbed Patients and Normal Controls. *Schizophrenia Research*, vol. 10, pp. 85-92.

Landrø, N.I. (1994). Memory Function in Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 90, pp. 87-94.

Landrø, N.I., Pape-Ellefsen, E., Hagland, K.O. & Odland, T. (2001). Memory Deficits in Young Schizophrenics with Normal General Intellectual Function. *Scandinavian Journal of Psychology*, vol. 42, pp. 459-466.

Lencz, T., Smith, C.W., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L. & Cornblatt, B.A. (2006). Generalized and Specific Neurocognitive Deficits in Prodromal Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, vol. 59(9), pp. 863-871.

Levander, S., Jensen, J., Gråwe, R. & Tuninger, E. (2001). Schizophrenia – Progressive and Massive Decline in Response Readiness by Episodes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, suppl., pp. 65-74.

Lezak, M., Howieson, D.B. & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.

Liddle, P.F. (1987). The Symptoms of Chronic Schizophrenia. A Re-examination of the Positive-Negative Dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, vol. 51, pp. 145-151.

Lublin, H. (2001). Introduction: Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 104(suppl.408), pp. 5-9.

Maher, B.A. & Spitzer, M. (1993). *Thought Disorders and Language Behavior in Schizophrenia*. In: Blanken, G., Dittmann, J., Grimm, H., Marshall, J.C. & Wallesch, C-W. (Eds.). *Linguistic Disorders and Pathologies – An International Handbook* (offprint). Berlin: Walter de Gruyter. Pp. 522-533.

Maher, B.A., Manschreck, T.C., Woods, B.T., Yurgelun-Todd, D.A. & Tsuang, M.T. (1995). Frontal Brain Volume and Context Effects in Short-Term Recall in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, vol. 37, pp. 144-150.

Maj, M., Gaebel, W., López-Ibor, J.J. & Sartorius, N. (Eds.) (2002). *Psychiatric Diagnosis and Classification*. UK: John Wiley & Sons Ltd.

Manschreck, T.C., Maher, B.A., Milavetz, J.J., Ames, D., Weisstein, C.C. & Schneyer, M.L. (1988). Semantic Priming in Thought Disordered Schizophrenic Patients. *Schizophrenia Research*, vol. 1, pp. 61-66.

Maruff, P. & Currie, J. (1996). *Neuropsychology of Visual Attentional Deficits in Schizophrenia*. In: Pantelis, C., Nelson, H.E. & Barnes, T.R.E. (Eds.). *Schizophrenia – A Neuropsychological Perspective*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. Pp. 87-105.

McKay, A.P., McKenna, P.J., Bentham, P., Mortimer, A.M., Holbery, A. & Hodges, J.R. (1996). Semantic Memory Is Impaired in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, vol. 39, pp. 929-937.

McKenna, P.J., Tamlyn, D., Lund, C.E., Mortimer, A.M., Hammond, S. & Baddeley, A.D. (1990). Amnesic Syndrome in Schizophrenia. *Psychological Medicine*, vol. 20, pp. 967-972.

McKenna, P., Ornstein, T. & Baddeley, A.D. (2002). *Schizophrenia*. I: Baddeley, A.D., Kopelman, M.D. & Wilson, B.A. (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (2.ed.). Chichester: Wiley. Pp. 413-436.

Meltzer, H.Y. & McGurk, S.R. (1999). The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 25(2), pp. 233-255.

Miller, R. (1989). Schizophrenia as a Progressive Disorder: Relations to EEG, CT, Neuropathological and other Evidence. *Progress in Neurobiology*, vol. 33, pp. 17-44.

Milner, B., Corkin, S. & Teuber, H-L. (1968). Further Analysis of the Hippocampal Amnesic Syndrome: 14-Year Follow-Up Study of HM. *Neuropsychologia*, vol. 6, pp. 215-234

Milner, B., Petrides, M. & Smith, M.L. (1985). Frontal Lobes and the Temporal Organization of Memory. *Human Neurobiology*, vol. 4, pp. 137-142.

Mishara, A.L. & Goldberg, T.E. (2004). A Meta-Analysis and Critical Review of the Effects of Conventional Neuroleptic Treatment on Cognition in Schizophrenia: Opening a Closed Book. *Biological Psychiatry*, vol. 55, pp. 1013-1022.

Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S. & Andreasen, N. (1999). Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, vol. 56, pp. 749-754.

Mortimer, A.M. (1997). Cognitive Function in Schizophrenia – Do Neuroleptics Make a Difference? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 56(4), pp.789-795.

Det Nationale Indikator Projekt (NIP). Kan findes på: <http://www.nip.dk>

Ngan, E.T.C. & Liddle, P.F. (2000). Reaction Time, Symptom Profiles and Course of Illness in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 46, pp. 195-201.

Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F. & Heaton, R.K. (2004). Identification of Separable Cognitive Factors in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 72, pp. 29-39.

Overall, J.E. & Gorham, D.R. (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, vol. 10, pp. 799-812.

Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S. & Jeste, D.V. (1997). Is it Possible to be Schizophrenic yet Neuropsychological Normal? *Neuropsychology*, vol. 11(3), pp. 437-446.

Pantelis, C. & Nelson, H.E. (1994) *Cognitive Functioning and Symptomatology in Schizophrenia*. I: David, A.S. & Cutting, J.C. (Eds.) *The Neuropsychology of Schizophrenia*. UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd. Pp. 215-230.

Pantelis, C., Nelson, H.E. & Barnes, T.R.E. (1996). *Schizophrenia – A Neuropsychological Perspective*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. Pp. 1-20

Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Sadek, J.R., Perry, W., Delis, D.C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S. & Jeste, D.V. (1995). The Nature of Learning and Memory Impairments in Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 1, pp. 88-99.

Perry, W., Light, G.A., Davis, D. & Braff, D.L. (2000). Schizophrenia Patients Demonstrate a Dissociation on Declarative and Non-Declarative Memory Tests. *Schizophrenia Research*, vol. 46, pp. 167-174.

Peuskens, J., Demily, C. & Thibaut, F. (2005). Treatment of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, vol. 27, pp. 25-37.

Purdon, S.E. (2000). Measuring Neuropsychological Change in Schizophrenia with Novel Antipsychotic Medications. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, vol. 25(2), pp. 108-116.

Rabinowitz, J., Reichenberg, A., Weiser, M., Mark, M., Kaplan, Z. & Davidson, M. (2000). Cognitive and Behavioural Functioning in Men with Schizophrenia Both Before and Shortly After First Admission to Hospital. Cross-Sectional Analysis. *British Journal of Psychiatry*, vol. 177, pp.26-32.

Rapport, L.J., Axelrod, B.N., Theisen, M.E., Brines, D.B., Kalechstein, A.D. & Ricker, J.H. (1997). Relationship of IQ to Verbal Learning and Memory: Test and Retest. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, vol. 19, pp. 665-666.

Reichenberg, A. & Davidson, M. (2006). *Cognitive Functioning Before or At the Onset of the First Episode*. I: Sharma, T. & Harvey, P.D. (Eds.). *The Early Course of Schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press. Pp. 41-55.

Riley, E.M., McGovern, D., Mockler, D., Doku, V.C.K., ÓCeallaigh, S., Fannon, D.G., Tennakoon, L., Santamaria, M., Soni, W., Morris, R.G. & Sharma, T. (2000). Neuropsychological Functioning in First-Episode Psychosis - Evidence of Specific Deficits. *Schizophrenia Research*, vol. 43, pp. 47-55.

Riutort, M., Cuervo, C., Danion, J-M, Peretti, C.S. & Salamé, P. (2003). Reduced Levels of Specific Autobiographical Memories in Schizophrenia. *Psychiatry Research*, vol. 117, pp.35-45.

Rugg, M.D. (2002). *Functional Neuroimaging of Memory*. I: Baddeley, A.D., Kopelman, M.D. & Wilson, B.A. (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (2.ed.). Chichester: Wiley. Pp. 57-80.

Rund, B.R. (1998). A Review of Longitudinal Studies of Cognitive Functions in Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 24(3), pp. 425-435.

Russel, A.J., Munro, J., Jones, P.B., Hayward, P., Hemsley, D.R. & Murray, R.M. (2000). The National Adult Reading Test As a Measure of Premorbid IQ in Schizophrenia. *British Journal of Clinical Psychology*, vol. 39, pp. 297-305.

Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, B. & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological Function in Schizophrenia. Selective Impairment in Memory and Learning. *Archives of General Psychiatry*, vol. 48, pp. 618-624.

Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, B., Mozley, L.H., Stafiniak, P. & Gur, R.C. (1994). Neuropsychological Deficits In Neuroleptic Naïve Patients with First-Episode Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, vol. 51, pp. 124-131.

Schacter, D.L. (1987). Memory, Amnesia, and Frontal Lobe Dysfunction. *Psychobiology*, vol. 15(1), pp. 21-36.

Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (1993). World Health Organization.

Scoville, W.B. & Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 20, pp.11–21.

Seeman, P. (2002). Atypical Antipsychotics: Mechanisms of Action. *Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 47, pp. 27-38.

Seligman, M.E.P., Walker, E.F. & Rosenhan, D.L. (2001). *Abnormal Psychology* (4.ed). New York: W.W. Norton & Company, Inc. Pp. 414-467.

Shallice, T., Burgess, P.W. & Frith, C.D. (1991). Can the Neuropsychological Case-Study Approach Be Applied to Schizophrenia? *Psychological Medicine*, vol. 21, pp. 661-673.

Squire, L.R. (1992). Declarative and Non-Declarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 4, pp. 232-343.

Stip, E. (1996). Memory Impairment in Schizophrenia: Perspectives from Psychopathology and Pharmacotherapy. *Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 41(2.suppl), pp. 27-34.

Stip, E. & Lussier, I. (1996). The Heterogeneity of Memory Dysfunction in Schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 41(suppl.1), pp. 14-20.

Stone, M., Gabrieli, J.D.E., Stebbins, G.T. & Sullivan, E.V. (1998). Working and Strategic Memory Deficits in Schizophrenia. *Neuropsychology*, vol. 12(2), pp. 278-288.

Strauss, M.E., Reynolds, K.A. & Tune, L.E. (1990). Effects of Anticholinergic Medication On Memory in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 3, pp. 127-129.

Suddath, R.L., Christison, G.W., Torrey, E.F., Casanova, M.F. & Weinberger, D.R. (1990). Anatomical Abnormalities in the Brains of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. *Journal of Medicine*, vol. 322, pp.789-794.

Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for Skizofreni (2004). Kan findes på web-adressen: <http://www.sst.dk/publ/Publ2004/RefprogSkizo.pdf>

Tamlyn, D., McKenna, P.J., Mortimer, A.M., Lund, C.E., Hammond, C. & Baddeley, A.D. (1992). Memory Impairment in Schizophrenia: Its Extent, Affiliations and Neuropsychological Character. *Psychological Medicine*, vol. 22, pp. 101-115.

Tamminga, C.A. (1997). The Promise of New Drugs for Schizophrenia Treatment. *Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 42(3), pp. 265-273.

Tranel, D. & Damasio, A.R. (2002) *Neurobiological Foundations of Human Memory*. I: Baddeley, A.D., Kopelman, M.D. & Wilson, B.A. (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (2.ed.). Chichester: Wiley. Pp. 16-52.

Tulving, E., Kapur, S., Craik, F.I.M. (1994). Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry in Episodic Memory: Positron Emission Tomography Findings. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, vol. 91, pp. 2016-2020.

Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Reviews of Psychology*, vol. 53, pp. 1-25.

Tuunainen, A., Wahlbeck, K. & Gilbody, S. (2002). Newer Atypical Antipsychotic Medication in Comparison to Clozapine: A Systematic Review of Randomized Trials. *Schizophrenia Research*, vol. 56, pp. 1-10.

Tyson, P.J., Laws, K.R., Roberts, K.H. & Mortimer, A.M. (2005). A Longitudinal Analysis of Memory in Patients with Schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 27, pp. 718-734.

Üstün, T.B., Chatterji, S. & Andrews, G. (2002). *International Classifications and the Diagnosis of Mental Disorders: Strengths, Limitations and Future Perspectives*. I: Maj, M., Gaebel, W., López-Ibor, J.J. & Sartorius, N. (Eds.). *Psychiatric Diagnosis and Classification*. UK: John Wiley & Sons Ltd. Pp. 25-46.

Vaz, S.A.M. & Heinrichs, W. (2002). Schizophrenia and Memory Impairment: Evidence for a Neurocognitive Subtype. *Psychiatry Research*, vol. 113, pp. 93-105.

Velligan, D.I., Mahurin, R.K., Diamond, P.L., Hazleton, B.C., Eckert, S.L. & Miller, A.L. (1997). The Functional Significance of Symptomatology and Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 25, pp. 21-31.

Weickert, T.W., Goldberg, T.E., Gold, J.M., Bigelow, L.B., Egan, M.F. & Weinberger, D.R.(2000). Cognitive Impairments in Patients with Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. *Archives of General Psychiatry*, vol. 57, pp. 907-913.

Weiser, M., Shneider-Beeri, M., Nakash, N. & Brill, N. (2000). Improvement in Cognition Associated with Novel Antipsychotic Drugs: a Direct Drug Effect or Reduction of EPS? *Schizophrenia Research*, vol. 46(2-3), pp. 81-89.

Weiskrantz, L. (1987). Neuroanatomy of Memory and Amnesia: A Case for Multiple Memory Systems. *Human Neurobiology*, vol. 6, pp. 93-105.

Whyte, M-C., Brett, C., Harrison, L.K., Byrne, M., Miller, P., Lawrie, S.M. & Johnstone, E.C. (2006). Neuropsychological Performance over Time in People at High Risk of Developing Schizophrenia and Controls. *Biological Psychiatry*, vol. 59, pp. 730-739.

Wilson, B.A. (2002). *Assesment of Memory Disorders*. I: Baddeley, A.D., Kopelman, M.D. & Wilson, B.A. (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (2.ed.). Chichester: Wiley. Pp. 617-636.

Oversigt over bilag

Bilag 1: Skizofrene første rangs symptomer (ICD-10)

Bilag 2: Subtyper af skizofreni

Bilag 3: Squires model af langtidshukommelse

Bilag 4: Eksempel på typisk præparat: zuclopenthixol (Cisordinol®)

Bilag 5: Eksempel på atypisk præparat: risperidon (Risperdal®)

Bilag 6: Resumé af de overordnede formål for Birgitte Fagerlunds Ph.d-afhandling (2004)

Bilag 7: Metode

Bilag 8: Tabel over sociodemografiske data

Bilag 9: Ændringer i psykopatologi fra baseline (medicinfri) til 13 ugers follow-up

Bilag 1: Skizofrene første rangs symptomer (ICD-10)

- Tankepåvirkningsoplevelser:
 - Tanke-fradrag
 - Tanke-påføring
 - Tanke-udspredning
 - Tanke-hørighed

- Tredje-persons hørehallucinationer:
 - Kommenterende stemmer
 - Diskuterende stemmer

- Styringsoplevelser:
 - Påførte handlinger
 - Påførte viljesimpulser
 - Påførte følelser

- Legemlige påvirkningsoplevelser

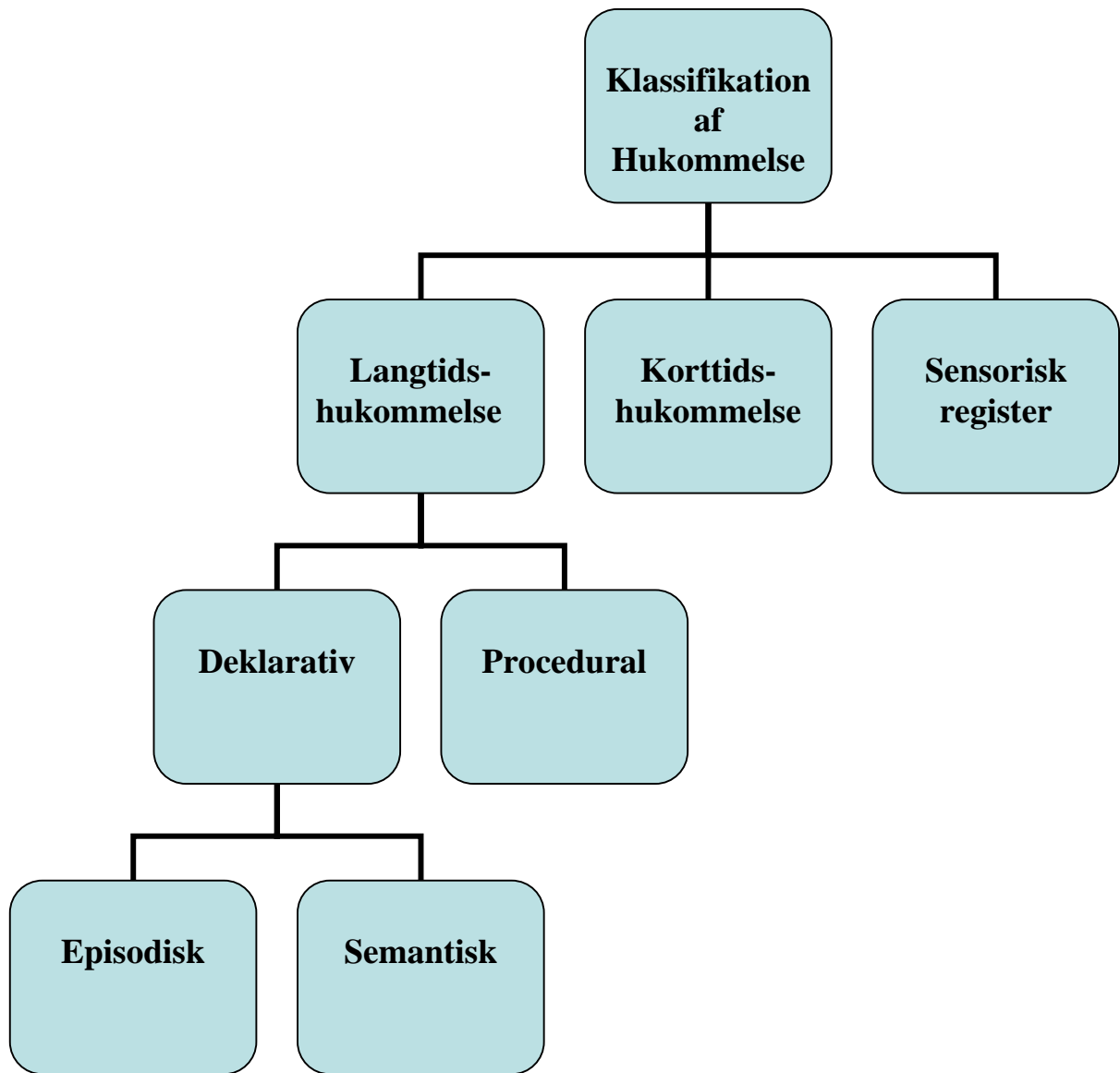
- Vrangagtige sansningsoplevelser (eng. delusional perceptions)

Bilag 2: Subtyper af skizofreni

- Paranoid skizofreni - karakteriseret ved høj debutalder, stabile vrangforestillinger og hallucinationer, mens affektforstyrrelser og formelle tankeforstyrrelser er mindre fremtrædende.
- Hebefren skizofreni - tidlig debutalder, kaotisk tankegang, svær inadækvat affekt og forskellige hallucinationer.
- Kataton skizofreni - domineres af udtalte psykomotoriske forstyrrelser. Evt. episoder med stupor eller uro. Er sjælden i de vestlige lande.
- Udifferentieret skizofreni - opfylder de diagnostiske kriterier, men kan ikke rubriceres.
- Postskizofren depression - under afløbet af en psykotisk fase ses undertiden regulær depression.
- Residual skizofreni - en tilstand efter afklinget psykotisk episode, hvor der resterer manglende initiativ, affektaffladning, manglende sociale kontakter og ejendommelige adfærdstræk.
- Simple skizofreni - snigende udvikling med adfærdsejendommeligheder, social dysfunktion, initiativløshed uden psykotiske træk.
- Skizoaffektiv psykose- blanding af skizofrene og maniodepressive træk.
- Akut skizofreniform psykose - opfylder kriterierne for skizofreni, men varer mindre end en måned.
- Skizotypisk sindslidelse – ikke-psykotisk sindslidelse med ejendommeligheder og isolationstendens.

Kilde: *www.netpsykiater.dk*

Bilag 3: Squires model af langtidshukommelse



Modellen er udarbejdet med inspiration fra Gade (1997)

Bilag 4: Eksempel på typisk præparat: zuclopenthixol (Cisordinol®)

I specialets empiriske del indgår zuclopenthixol som behandlingspræparat i den ene af de to behandlingsarme og profilen for dette lægemiddel skal derfor kort skitseres her. Zuclopenthixol er et såkaldt middel-potent konventionelt antipsykotikum med særlig affinitet for DA D2-receptorer samt en beskeden affinitet for DA D1-receptorer. I Europa anvendes midlet ofte i forbindelse med akutte og kroniske psykotiske tilstande (Fagerlund et al., 2004) og synes særligt effektivt i vedligeholdelsesbehandlingen af kroniske skizofrene patienter, uden ret mange bivirkninger (Wistedt et al., 1991). Den fulde antipsykotiske virkning kan først forventes efter behandling i 1-2 uger, undertiden 1-2 måneder (Lægemiddelkataloget).

NB! Eftersom der i rapporterede (amerikanske) undersøgelser oftest anvendes haloperidol som standardrepræsentant for typiske præparater, er det dette antipsykotikum, vi i litteraturgennemgangen vil forholde os til. Studier (fx Wistedt et al., 1991) har imidlertid fundet såvel lignende receptorprofil samt lignende klinisk effekt af haloperidol og zuclopenthixol, hvilket understøtter en generalisering af fund fra studier af førstnævnte til studier af sidstnævnte.

Bilag 5: Eksempel på atypisk præparat: risperidon (Risperdal®)

Eftersom risperidon indgår i specialets kliniske studie som sammenligningspræparat, skal profilen for dette atypiske antipsykotikum kort skitseres her. Risperidon er en central 5-hydroxytryptamin₂- (5-HT_{2A}) og dopamin_{2A}-antagonist. Kliniske data indikerer, at risperidon har reduceret risiko for EPS og har positiv effekt på såvel positive som negative symptomer ved skizofreni. Det er imidlertid fortsat kontroversielt, hvorvidt præparatet har effekt på sygdommens kognitive symptomer (Keefe et al., 2006). Risikoen for EPS er dosisafhængig og dermed størst ved høje doser. Nogle af de mest kritiske bivirkninger er tendens til vægtøgning (hvilket kan være en væsentlig årsag til manglende complians) og øget risiko for diabetes mellitus. Ligesom ved zuclopenthixol kan den fulde effekt ikke forventes før 1-2 uger, undertiden 1-2 måneder, efter behandlingens påbegyndelse (Lægemiddelkataloget).

Bilag 6: Resumé af de overordnede formål for Birgitte Fagerlunds Ph.d.-afhandling (2004)

Fra Fagerlunds (2004) danske resumé (p. 4):

Ph.d. projektet blev udført på Bispebjerg Hospitals Voksenpsykiatriske Afdeling E i samarbejde med Børne- og Ungdomspsykiatrisk Afdeling F og Institut for Psykologi på Københavns Universitet. Afhandlingen er baseret på data fra to parallelle kliniske studier med debuterende, antipsykotika-naïve voksne skizofrene patienter og børn og unge med debuterende skizofreni eller anden ikke-organisk psykose.

[...]

Studie I inkluderede debuterende, antipsykotika-naïve voksne skizofrene patienter (N=25) og en rask kontrolgruppe matchet på alder og køn. Patienterne blev undersøgt mens umedicinerede og igen efter 13 ugers behandling med enten det atypiske antipsykotikum risperidon eller det typiske antipsykotikum zuclopenthixol (efter tilfældig allokalation) for at undersøge effekten på kognitive forstyrrelser. **Studie II** inkluderede børn og unge med tidligt debuterende psykose (N=40), hvoraf 18 blev diagnosticerede med skizofreni og 22 med anden ikke-organisk psykose, samt en rask kontrolgruppe matchet på alder og køn. Kognitive forstyrrelser blev undersøgt i begge studier, med fokus på tests af eksekutive funktioner, opmærksomhed og reaktionstid. **Formål:** De primære formål var at karakterisere profilen af kognitive deficits hos voksne debuterende skizofrene og børn og unge med tidligt debuterende skizofreni eller anden ikke-organisk psykose hver for sig, samt at undersøge effekten af alder ved debut på kognitive forstyrrelser ved en direkte sammenligning mellem Studie I og Studie II. De sekundære formål var at undersøge effekten af antipsykotisk medicin på kognitive forstyrrelser i Studie I, samt at sammenligne profilen af forstyrrelser hos de tidligt debuterende patienter med skizofreni og anden psykose i Studie II.

Ph.d.-afhandlingen kan downloades i sin fulde længde fra: www.psy.ku.dk/gade/specialer.htm

Bilag 7: Metode

(1) Patienter (N=25)

Konsekutive patienter fra 5 hospitalers psykiatriske afdelinger i Københavns distrikt. Inklusionskriterier: Patienter i aldersgruppen 18-45 år, som 1) opfyldte ICD-10 diagnostiske kriterier for skizofreni, 2) ikke hidtil havde modtaget farmakologisk behandling med antipsykotika, og 3) kunne medvirke i et omfattende undersøgelsesprogram. Eksklusionkriterier: Patienter, der var tvangsindlagt eller i akut behov for medicinsk intervention. Desuden patienter, som havde somatiske eller neurologiske lidelser samt mentalt retarderede individer (IQ<70).

(2) Psykopatologi

Diagnostiske evalueringer blev foretaget af to psykiatere uafhængigt af hinanden ved hjælp af SCAN 2.1⁸⁶ interviewet. Ved vurdering af psykopatologiske symptomers omfang og sværhedsgrad både ved baseline og efter 13 ugers farmakologisk behandling anvendtes to forskellige rating scales, PANSS og SANS/SAPS (se kapitel 5, note 15), hvoraf kun førstnævnte indgår i specialets empiriske analyser. Den diagnostiske fordeling blandt de 25 skizofrene patienter var: F 20.0 Paranoid skizofreni (n=18), F 20.3 Udifferentieret skizofreni (n=4) og F 20.9 Uspecificeret skizofreni (n=3) (se evt. bilag 2).

(3) Medicinering

Efter baseline testning blev patienterne ved lodtrækning allokeret til en af to behandlingsarme og blev ordineret relativt lave, ækvivalente og fleksible doser af enten zuclophentixol eller risperidon. Den gennemsnitlige dosis i zuclophentixolgruppen var 9.6 mg (+/-5.9 mg) og for risperidongruppen 3.6 mg (+/-1.6 mg). Den tilfældige allokation placerede 10 patienter i zuclophentixolgruppen og 15 i risperidongruppen. Studiet er et såkaldt open-label design, hvilket betyder, at præparat og dosis for hver patient er kendt.

Antikolinerg bivirkningsmedicin var tilladt (dog ikke på undersøgelsesdagen), men blev holdt på et minimum ved, at den antipsykotiske dosis blev reduceret ved tegn på EPS. 80% af patienterne i zuclophentixolgruppen og 26,7% af patienterne i risperidongruppen var i behandling med antikolinerg medicin, en forskel som var særdeles signifikant (p= 0.007).

⁸⁶ *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, version 2.1* (World Health Organization, 1994).

(4) Raske kontrolpersoner (N=25)

Raske kontrolpersoner blev rekrutteret blandt hospitalspersonale og universitetsstuderende gennem annonceringer i hhv. hospitals- og studenterblade. Der blev foretaget 1:1 matchning af patienter og kontroller ud fra variablerne alder og køn. Eksklusionskriterierne for kontroller var 1) somatiske eller psykiatriske lidelser, 2) psykiatriske diagnoser blandt førstegradsslægtinge, 3) aktuelt eller tidligere alkohol- eller stofmisbrug samt 4) mental retardering eller kendte indlæringsforstyrrelser. Med henblik på at undersøge øvelseseffekter blev 12 af de 25 raske kontrolpersoner retestet med det neuropsykologiske testbatteri efter 13 uger.

(5) BaggrundsvARIABLER

Gennemsnitsalderen for patienterne var 27,4 år (± 6.4), mens den for kontrollerne var 28.4 år (± 5.2). Varigheden af ubehandlet psykose var mellem 4 og 78 måneder (Median=14 måneder) og således meget variabel blandt patienterne i denne stikprøve. Fordelingen af køn i patientgruppen var 17 mænd (68%) og 8 kvinder (32%). Der var forud for allokeringen til medicineringsgrupperne ingen signifikante forskelle blandt patienter mht. alder, køn, varighed af ubehandlet psykose, psykopatologi eller kognitive deficits.

(6) Testmaterialer

I ph.d.-projektets kognitive del indgik tests fra Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) samt en række tests af "papir-og-blyant"-typen. Der indgik to hukommelsesprøver i projektets oprindelige testbatteri, Miller-Selfridge og Buschkes SRT (se 4.3.3). Vi har fra sidstnævnte valgt at uddrage tre forskellige hukommelsesmål med henblik på analyse:

- *Total Reminders*: et mål for indlæringsevne, opgjort som antal påmindelser, patienten gives under listeindlæringen.
- *Consistent Long Term Recall*: et mål for episodisk langtidshukommelse, opgjort som antal ord, der konsistent – dvs. i alle efterfølgende runder – genkaldes fra langtidslagret.
- *Supraspan*: et mål for korttidshukommelsens spændvidde, opgjort som antal ord gengivet efter første præsentation.

(7) Statistisk analyse

Dataanalysen er udført ved hjælp af SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences). Der er anvendt to-sidede signifikansniveauer i alle statistiske analyser. Fagerlund (2004) testede i sit oprindelige projekt for normalfordeling af data og valgte på baggrund heraf at anvende parametriske tests, hvilket vi i vores analyse har fastholdt. Eftersom analysen omfatter et relativt lille antal sammenligninger, har vi ikke anvendt korrektionsprocedurer for type 1-risikoen.

Som udtryk for generel kognitiv funktion blandt patienterne er der på baggrund af præstationen over samtlige kognitive domæner beregnet en z-score, idet den raske kontrolgruppe blev anvendt som referencepunkt med et gennemsnit på 0 og en standardafvigelse på 1. Der kan være et lille forbehold vedrørende validiteten af denne z-score, da Buschke også indgår i beregningsgrundlaget – og det jo netop er denne score, vi sammenligner præstationen på selv samme test med. Effekten er dog givetvis beskeden eftersom den samlede z-score er beregnet på baggrund af et relativt stort antal kognitive prøver.

Endvidere kan der som nævnt i kapitel 5 være en risiko for, at man ved anvendelse af kontrolgruppens standardafvigelser til generering af en z-score for patientgruppen kan komme til at overvurdere forskellen mellem grupperne. Som vi skal se, er denne forskel imidlertid så markant, at det er usandsynligt, at denne udelukkende ville kunne tilskrives statistiske procedurer.

Bilag 8: Tabel over sociodemografiske data

Forældres uddannelse/erhverv	Patienter N	Kontroller N	Pearsons χ^2	df	p 2-sidet
Akademisk	6	9	3.16	5	0.676
Bachelor	10	8			
Ekspert	2	4			
Faglært	4	2			
Ufaglært	2	2			
Ufaglært, arbejdsløs	1	-			
Forældres indkomst	Patienter N	Kontroller N	Pearsons χ^2	df	p 2-sidet
Høj	3	10	8.30	2	0.016
Mellem	15	14			
Lav	7	1			
SES	Patienter N	Kontroller N	Pearsons χ^2	df	p 2-sidet
Høj	3	9	7.12	2	0.028
Mellem	18	16			
Lav	4	-			

Adapteret fra Fagerlund et al. (2004)

Bilag 9: Ændringer i psykopatologi fra baseline (medicinfri) til 13 ugers follow-up

	Risperidon					Zuclopenthixol						
	Baseline (drug-naïv)		Follow-up (13 uger)		df	Ændring i %	Baseline (drug-naïv)		Follow-up (13 uger)		df	Ændring i %
	Mean	SD	Mean	SD			Mean	SD	Mean	SD		
PANSS Positiv	20.9	4.3	10.8	2.4	14	48.2*	19.1	3.0	9.8	1.9	9	48.7*
PANSS Negativ	20.7	5.5	17.0	3.7	14	18.0 [†]	18.2	5.0	15.5	2.8	9	14.8 [‡]
PANSS Generel	31.0	6.0	20.8	2.9	14	32.9*	29.0	7.6	20.5	3.1	9	29.3 [†]
PANSS Total	72.6	12.4	49.0	6.7	14	32.5*	66.3	13.0	45.8	4.8	9	30.9*

* p<0.003; † p<0.01; ‡ p<0.05

Adapteret fra: Fagerlund et al. (2004)

Ansvarsfordelingsliste

I denne ansvarsliste vil det fremgå, hvilke afsnit vi hver især er hovedansvarlige for, og hvilke afsnit vi har skrevet i fællesskab.

Lone Fjeldborg:

2. Skizofreni – baggrund og generel karakteristik (2.2, 2.4 & 2.5)
3. Metodologiske temaer (3.5, 3.6, 3.7 & 3.8)
4. Indføring i neuropsykologisk baseret hukommelsesteori (4.0, 4.1 & 4.3)
5. Hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni (5.0, 5.3, 5.4 & 5.6)
6. Farmakologisk behandling af kognitive symptomer ved skizofreni? (6.3 & 6.4)

Annette S. Sørensen:

2. Skizofreni – baggrund og generel karakteristik (2.0, 2.1 & 2.3)
3. Metodologiske temaer (3.0, 3.1, 3.2, 3.3 & 3.4)
4. Indføring i neuropsykologisk baseret hukommelsesteori (4.2 & 4.4)
5. Hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni (5.1, 5.2 & 5.5)
6. Farmakologisk behandling af kognitive symptomer ved skizofreni? (6.0, 6.1, 6.2 & 6.5)

Udarbejdet i fællesskab:

1. Indledning
7. Opsummering teoretisk del samt opstilling af empiriske undersøgelses-hypoteser
8. Empirisk undersøgelse af hukommelsesforstyrrelser ved skizofreni
9. Generel diskussion og perspektivering
10. Konklusion

Lone Fjeldborg

Annette S. Sørensen