

kriminalitet begået af psykisk syge især skizofrene patienter. Der kan ligge en (yderligere) stigmatisering i, at psykisk sygdom sammenkobles med vold, og det er vigtigt at fastholde, at ... »most people who are violent are not mentally ill, and most people who are mentally ill are not violent« [39]. Det er imidlertid også vigtigt at fastholde, at stadig flere skizofrene patienter faktisk begår voldskriminalitet. Patienterne er imidlertid ikke kun gerningsmænd, de er også ofre – dels for selv at blive udsat for kriminalitet, dels for et ikke optimalt behandlingssystem.

Korrespondance: Peter Kramp, Retspsykiatrisk Klinik, Blegdamsvej 6B, 2., DK-2200 København N.
E-mail: pk001@retspsykiatrisklinik.dk

Antaget: 1. september 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

5. Kramp P, Gabrielsen G. Retspsykiatriske patienter – udvikling 2000-2004. Ugeskr Læger 2005;167:2269-72.
11. Sestoft D. Skizofrene varetægtsfængslede [ph.d.-afhandling]. København: Justitsministeriet, Retspsykiatrisk Klinik, 1997.
13. Walsh E, Moran P, Scott C et al. Prevalence of violent victimisation in severe mental illness. Br J Psychiatry 2003;183:233-8.
16. Hodgins S, Müller-Isberner R, Allaire J-F. Attempting to understand the increase in the numbers of forensic beds in Europe: A multisite study of patients in forensic and general psychiatric services. Int J Forensic Mental Health 2006;5:173-84.
18. Gosden NP. Mental disorder and violence among young criminals. A clinical- and register-based study [ph.d.-afhandling]. København: Retspsykiatrisk Klinik, Justitsministeriet & Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2004.
19. Munkner R. Schizophrenia and crime [ph.d.-afhandling]. København: Book-Partner A/S, 2004.
21. Brennan PA, Mednick SA, Hodgins S. Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. Arch Gen Psychiatry 2000;57:494-500.
28. Gabrielsen G, Kramp P. Forensic psychiatric patients among immigrants in Denmark – diagnoses and criminality. Nord J Psychiatry, 2008 (i trykken).
30. O'Neill C, Sinclair H, Kelly A et al. Interaction of forensic and general psychiatric services in Ireland: learning the lessons or repeating the mistakes? Ir J Psych Med 2002;19:48-54.
35. Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A et al. Mental disorders and violence in a total birth cohort. Arch Gen Psychiatry 2000;57:979-86.

Kognitive deficit ved skizofreni og andre psykoser

Post-doc Birgitte Fagerlund & professor Birte Y. Glenthøj

Bispebjerg Hospital, Børne-ungdomspsykiatrisk Center, og Glostrup Psykiatrisk Center

Kognitive deficit er kernesymptomer ved skizofreni, der er stabilt til stede hele sygdommen igennem fra debuttidspunktet og ofte også i mildere form i præmorbid fase. De er kun svagt korrelerede med psykopatologiske symptomer og karakteriserer patienterne uanset klinisk tilstand.

Lignende forstyrrelser ses ved andre psykotiske tilstande som psykoser inden for det affektive spektrum, men ved disse tilstande fluktuerer forstyrrelserne i højere grad med den kliniske tilstand og bedres ved remission af de psykotiske symptomer. Forstyrrelserne anses som sårbarhedsindikatorer over for udviklingen af sygdommene, særligt skizofreni. De kognitive deficit er af afgørende betydning for patienternes sociale og arbejdsmæssige prognose, og der er derfor et betydeligt incitament for at udvikle behandlingsstrategier, der kan bedre disse deficit. Artiklen opsummerer status for de kognitive forstyrrelses relevans for psykotiske lidelsers patogenese og prognose. Endvidere karakteriseres nogle af de aktuelt relevante problemstillinger inden for forskningsfeltet. Disse omhandler: 1) kognitive forstyrrelser som genetiske endofænotypemarkører og 2) behov for nye metoder til at identificere, udvikle og afprøve mulige medikamentelle behand-

linger af kognitive forstyrrelser. Denne metodeudvikling foregår med integration af forskning fra basal neurovidenskab (mhp. identifikation af nye molekulære kandidater) til afprøvning af ækvivalente testparadigmer i både prækliniske og kliniske studier.

Prævalens, domæner og sværhedsgrad

Kognitive forstyrrelser karakteriseres som kernesymptomer ved skizofreni. Ca. tre fjerdedele af patienterne har forstyrrelser i mindst to kognitive domæner [1, 2]. Selv om næsten en fjerdedel derfor kognitivt fungerer inden for normalområdet, er der evidens for, at denne gruppe fungerer på et niveau, der er lavere end forventet ift. deres potentielle funktionsniveau [3]. Når kognitivt potentiale estimeres (ved f.eks. læseprøver og ved maters uddannelsesniveau), har man i studier fundet, at så mange som 98% af skizofrene patienter har et lavere kognitivt funktionsniveau end forventet [4]. De forstyrrede kognitive domæner spænder vidt, fra tidlig informationsbearbejdning (automatiske sensoriske gating-funktioner), forarbejdningshastighed og opmærksomhed til verbal og nonverbal indlæring, langtidshukommelse og arbejdshukommelse, eksekutive funktioner (planlægning, selvmonitorering, fleksibilitet), social kognition og generel intelligens. Der er betydelig variabilitet mellem patienter mht. profilen af forstyrrelserne, der på gruppeniveau oftest er global [5], men også med fremtrædende forstyrrelser i visse afgrænsede domæner, bl.a. indlæring og hukom-

Faktaboks

Kognitive forstyrrelser er kernesymptomer ved skizofreni og andre psykoser.

Kognitive forstyrrelser er stabilt til stede ved skizofreni, men fluktuerer med klinisk tilstand ved andre psykoser.

Effekten af antipsykotika på kognitive forstyrrelser er lille.

Kognitive forstyrrelser er genetiske endofænotypemarkører.

Kognitive forstyrrelser udgør et uopfyldt behandlingsmål.

melsesfunktioner (mht. sværhedsgrad) [6] og eksekutive funktioner (mht. prævalens) [1, 7].

Effektstørrelsen af forstyrrelserne inden for de fleste domæner svarer til mellem 1-2 standardafvigelser.

Oversat til en intelligenskvotient (IK)-skala (gennemsnit 100, standardafvigelse 15) svarer det kognitive funktionsniveau gennemsnitligt til mellem 70-85 IK-point.

De kognitive forstyrrelses profil har ikke tilstrækkelig diagnostisk specificitet ift. at skelne mellem skizofreni og andre psykoser. Forstyrrelserne ved skizofreni og skizo-afektiv lidelse er sværere end ved psykoser inden for det affektive spektrum. En nylig metaanalyse viser, at skizofrene patienter fungerer omtrent en halv standard afvigelse under bipolare patienter med psykotiske symptomer (også når patienterne er matchede mht. sværhedsgraden af de psykotiske symptomer) [8]. Forstyrrelserne fluktuerer ved affektive psykoser i takt med de psykopatologiske symptomer modsat ved skizofreni, hvor de er stabilt tilstede uanset klinisk tilstand, ikke er korrelerede med psykotiske symptomer og kun er svagt korrelerede med negative symptomer (som kan forklare ca. 15% af variansen) [9]. Efter stabilisering af de mest akutpsykotiske faser er valid og reliabel kognitiv testning mulig hos 90% af patienterne, og stabilitet af kognitive deficit er også til stede hos patienter med svære psykoser [10].

Kognitive forstyrrelses stabilitet

De kognitive forstyrrelser er til stede fra sygdommens debut [11]. Der er evidens for forværring af forstyrrelserne omkring debuttidspunktet, men derefter er der stabilitet uden restitution til det præmorbid funktionsniveau. Både tværnsnits- og longitudinelle studier peger overvejende på relativ stabilitet af kognitive forstyrrelser efter debuttidspunktet [12]. Der er ved skizofreni evidens for milde præmorbid forstyrrelser, som består af både udviklingsmæssige forsinkelser af f.eks. motorik samt lavere intelligens [13-16]. Prospektive sessionsstudier har fundet, at præmorbid forstyrrelser i sociale og intellektuelle funktioner er stærke prædiktorer for senere klinisk udvikling af skizofreni [17-19].

Mens lavere intelligens også prædikerer øget risiko for

udviklingen af andre psykoser, er denne sammenhæng ikke så stærk eller lineær som ved skizofreni [19].

Relevansen for patienternes funktionelle prognose

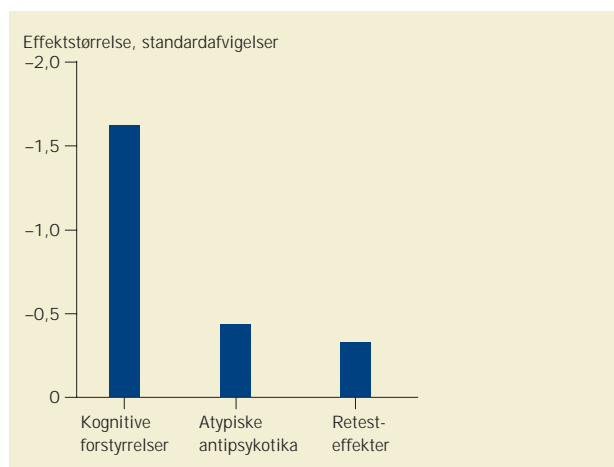
Blandt alle symptomer er kognition er den stærkeste indikator for patienternes funktionelle prognose på længere sigt, selv om andre symptomer – især negative og formelle tankeforstyrrelser – også er stærke prædiktorer. Kognitive forstyrrelser er indikatorer for dagligdagsfunktion (ADL), som f.eks. social funktion, arbejdsevne og at kunne bo selvstændigt; samt evnen til at få udbytte af terapeutiske tiltag; behandlingskomplians og klinisk prognose [20-23]. Derudover er kognitive forstyrrelser fundet mere direkte korrelerede med diskrete strukturelle og funktionelle abnormaliteter i hjernen end psykopatologiske symptomer.

Kognitive endofænotyper

Nogle af de kognitive forstyrrelser anses for sårbarhedsindikatorer for udviklingen af skizofreni, idet de findes i mildere form hos slægtninge og ved relaterede sygdomme (f.eks. skizotypi). En nyere tilgang, der anvendes i forsøget på at finde den genetiske baggrund for heterogene sygdomme som skizofreni, er at målrette forskningen, således at gener relateres til specifikke endofænotyper i stedet for de upræcise sygdomsdiagnoser. I banebrydende forskning viste Weinbergers forskningsgruppe på *National Institute of Mental Health* (NIMH) i 2001 en korrelation mellem en hypotetisk kognitiv endofænotype (arbejdshukommelse som målt ved perseverationer på testen Wisconsin kortsortering) og polymorfier af genet for catechol-O-methyltransferase, der regulerer nedbrydningen af dopamin i hjernen præfrontalt [24]. Dette var første gang en genotype kunne relateres direkte og dimensionelt til et specifikt klinisk observerbart symptom hos skizofrene patienter, deres søskende og hos en rask kontrolgruppe. Dette studie har efterfølgende fostret talrige andre inden for dette felt, der har identificeret flere andre kognitive endofænotyper [25-28].

Effekten af antipsykotisk medicin

Forskningen i effekten af antipsykotiske præparater på kognitive forstyrrelser har været præget af metodologiske problemer som usammenlignelige doser af komparative præparater, manglende kontrol for retesteffekter på de kognitive test og manglede kontrol af tillægsmedicin og tidligere behandling med antipsykotika. Nye metaanalyser viser, at atypiske præparater har en positiv effekt på nogle kognitive forstyrrelser ved skizofreni, men at effektstørrelserne er små og af tvivlsom klinisk relevans [29-32]. Den gennemsnitlige effektstørrelse var 0,25 standardafvigelser, hvilket oversat til en IK-skala svarer til ca. fire IK-point. Nyere studier peger endvidere på, at denne effektstørrelse svarer til den indlærings effekt, der ses på testene [33]. Kognitive forstyrrelser udgør således et uopfyldt behandlingsmål (se **Figur 1**). Der er ikke fundet evidens for



Figur 1. Gennemsnitlige effektstørrelser af hhv. kognitive forstyrrelser hos skizofrene patienter, atypisk antipsykotisk medicin og retesteffekter præsenteret i [1, 10, 30-35].

forskellig effekt af atypiske og typiske præparater, når lave og sammenlignelige doser anvendes. I de amerikanske multicenterstudier CATIE og CAFE fandt man samme konklusion som i metaanalyserne [31, 34, 35].

Nogle af begrænsningerne ved forskningen inden for feltet er, at der hverken har været konsensus om, hvilke kognitive funktioner der skulle være behandlingsmål i studierne, eller hvordan man bedst måler effekten. Disse begrænsninger søges aktuelt imødegået ved MATRICS- og CNTRICS-initiativerne (der er beskrevet nedenfor). Derudover har gruppestudier udvasket eventuel variabilitet i effekt mellem patienter. En lovende måde at undersøge differentieret behandlingseffekt på er kombinationen af karakterisering af specifikke kognitive endofænotyper relateret til effekten af antipsykotisk medicin på disse funktioner og målt ved *neuroimaging* [9, 27]. Denne slags forskning baner muligvis vejen for en mere individualiseret medicinsk behandling af disse forstyrrelser i fremtiden (hvilket sandsynligvis vil indebære rationel polyfarmaci og tillægsmedicin), der bl.a. vil være baseret på patienternes kognitive profil.

Programmerne »Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia« og »Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia«

Der findes endnu ingen medikamentelle præparater med »forbedring af kognitive forstyrrelser hos psykotiske patienter« som registreret indikation. Det amerikanske *Food and Drug Administration* (FDA) igangsatte for nogle år siden *Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia* (MATRICS)-programmet [36, 37] i samarbejde med NIMH, forskere og medicinalindustrien for at etablere retningslinier for kliniske forsøg med medikamentelle præparater mhp. at opnå denne indikation, særligt for skizofreni.

Programmet blev igangsat under tidspres for at opnå et relativt hurtigt bud på hvilke afficerede kognitive domæner, der bør undersøges i kliniske forsøg, samt en tentativ udvælgelse af test, der kan anvendes til at undersøge dette.

Arbejdsprocessen var derfor pragmatisk med faktoranalyse af relevante studier til identifikation af separate, afficerede domæner og konsensusbeslutning mellem forskerne om valg af de mulige test.

Dette førte til en vis enighed inden for feltet om de relevante kognitive domæner, men mindre enighed om de anbefalede test. En af begrænsningerne ved MATRICS-programmet var, at denne tilgang ikke tog i betragtning, om de identificerede kognitive domæner udgør en meningsfuld opdeling i forhold til deres neurobiologiske baggrund.

Denne begrænsning blev erkendt og fulgt op med *Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (CNTRICS)-programmet [38], i hvilket der fokuseres på at identificere relevante kognitive behandlingsmål, der er baseret på at integrere viden fra forskellige neurovidenskabelige forskningsdiscipliner. Formålet med CNTRICS er at udvikle kognitive test, der kan afprøves i ækvivalente udgaver både præklinisk og klinisk, samt egner sig til anvendelse med *neuroimaging*, som f.eks. funktionel magnetisk resonans-skanning eller *event-related potential* [39]. Fordelen ved denne integrative neurovidenskabelige tilgang er, at hypoteser om nye behandlingsmål og molekulære kandidater kan genereres, og derefter afprøves både *bottom-up* og *top-down* fra basal neurovidenskabelig forskning til prækliniske og kliniske forsøg.

Korrespondance: Birgitte Fagerlund, Børne-ungdomspsykiatrisk Center, Bispebjerg Hospital, DK-2100 København Ø.
E-mail: bfagerlund@email.com

Antaget: 6. oktober 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

1. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
2. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997;11:437-46.
3. Keefe RS, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:688-91.
4. Krabbendam L, Arts B, Van Os J et al. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005;80:137-49.
5. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 2005;74:15-26.
6. David AS, Malmberg A, Brandt L et al. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med* 1997;27:1311-23.
7. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:e12.
8. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917-22.
9. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: Is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1115-22.
10. Weickert TW, Goldberg TE, Mishara A et al. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 2004;56:677-82.