

# Erythropoietinbehandling kan forbedre kognition ved neuropsykiatriske lidelser

Kristian Skov Kjær<sup>1</sup>, Ida Hageman<sup>1</sup>, Gitta Wörtwein<sup>1,2</sup>, Martin Balslev Jørgensen<sup>1</sup> & Kamilla Woznica Miskowiak<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center København  
2) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
2017;179:V01170037

Erythropoietin (EPO) stimulerer dannelsen af røde blodlegemer via et negativt feedbacksystem mellem nyrene og knoglemarven og benyttes i dag primært til behandling af anæmi ved kronisk nyresvigt eller kemoterapi. EPO spiller imidlertid også en central rolle i hjernen. Her dannes det af neuroner samt glia- og endotelceller og binder sig til EPO-receptorer (EPOR) i hippocampus, amygdala og flere kortikale områder [1]. Dette endogene EPO-system i hjernen er centralt for udviklingen af nervesystemet samt neuroprotektion og plasticitet [2]. Et lignende EPO-system findes hos insekter [3], hvorfor det synes at være et fylogenetisk urgammelt system, der har medieret neuroregeneration uafhængigt af dets velkendte rolle i hæmatopoiesen. I dyreforsøg har man fundet, at systemisk indgivet EPO krydser blod-hjerne-barrieren [4] og i høje doser ( $\geq 500$  IE/kg) har neuroprotektive og prokognitive virkninger efter akut hjernetraume samt i modeller for neurodegenerative og neuropsykiatriske tilstande [2]. De gavnlige virkninger af EPO menes at være medieret af aktivering af EPOR-associerede januskinaser. Via fosforylering aktiverer disse en række intracellulære signalveje [3], som resulterer i antiapoptiske, antioxidative og antiinflammatoriske virkninger [3, 5] samt dendritvækst, neurogenese, opregulering af *brain-derived neurotrophic factor* og *long-term potentiation*, en central synaptisk mekanisme for indlæring og hukommelse [5, 6]. Det er uvist, hvilke af disse neurobiologiske mekanismer der medierer EPO's gavnlige effekt på kognition. I kliniske MR-skanningsstudier har man imidlertid påvist, at EPO-behandling øger hippocampusvolumen hos patienter med affektive lidelser, hvilket korrelerer med bedring i hukommelsen [7] og modvirker tab af grå

substans i flere kortikale områder hos patienter med skizofreni [8]. Desuden fandt man i et funktionelt MR-skanningsstudie med brug af EPO ved affektive lidelser en styrkelse af den neurale aktivitet i den dorsolaterale del af præfrontal cortex og temporoparietale regioner under en indlæringstest, der korrelerede med forbedring i hukommelsen efter EPO-behandling [9].

Flere neurologiske og psykiatriske sygdomme er forbundet med reduktion i de kognitive funktioner, såsom hukommelse samt koncentrations- og planlægnings-evne, også når sygdommen er i remission, dvs. faser hvor patienterne ellers er relativt symptomfrie [10, 11]. Sådanne kognitive vanskeligheder øger stress, nedsætter livskvalitet og arbejdskapacitet og er forbundet med store samfundsøkonomiske omkostninger. En opgørelse fra 2010 viser, at sygdomme i centralnervesystemet er forbundet med en samlet udgift på 798 mio. euro i EU samt Norge, Schweiz og Island. De indirekte udgifter (pensioner, sygemeldinger og arbejdsløshedsunderstøttelse) udgjorde 315 mio. euro. Udgiften på 143 mio. euro (knap halvdelen) skyldtes affektive lidelser, multipel sklerose (MS), psykotiske sygdomme (inklusive skizofreni) og Parkinsons sygdom (PS) [12]. En nyligt publiceret metaanalyse har vist, at kognitive funktioner (særligt hukommelse og planlægningsfunktioner) er blandt de stærkeste prædiktorer for patienternes arbejdsmæssige funktionsniveau [13]. Der findes imidlertid ingen effektiv medikamentel behandling for kognitive vanskeligheder ved de fleste neuropsykiatriske lidelser.

## AFFEKTIVE LIDELSER

To parallelle, randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede kliniske studier med patienter med hhv. bipolar lidelse og depression fra samme forskergruppe tyder på en gavnlig effekt af EPO på kognitive funktioner såsom koncentrationsevne, hukommelse og styringsfunktioner. I studiet af behandlingsresistent depression af moderat grad fik 39 patienter otte ugentlige infusioner af enten EPO (40.000 IE) eller saltvand. Studiet viste ingen effekt af EPO på det primære effektmål (depressionssymptomer), men hos de EPO-behandlede patienter sås en markant forbedring af hukommelsen (tertiært effektmål) [14].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Flere neuropsykiatriske lidelser ledsages af kognitive vanskeligheder uden mulighed for medikamentel behandling.
- ▶ Kliniske studier viser, at erythropoietin (EPO) indgivet intravenøst i høj dosis krydser blod-hjerne-barrieren og har gavnlige virkninger på kognitionen ved flere forskellige neurologiske og psykiatriske lidelser.
- ▶ Nonhæmatopoetisk EPO er under udvikling og vil kunne være klinisk fordelagtig for at undgå risiko for tromboemboliske bivirkninger.

I det andet studie med samme design, hvori der indgik 43 patienter med bipolar lidelse i fuld eller delvis remission, fandt man en lignende virkning af EPO på de kognitive funktioner [15]. Studiets primære effektmål, verbal hukommelse, viste kun en tendens til forbedring efter EPO- vs. placebobehandling. Imidlertid havde de EPO-behandlede patienter en markant forbedring på studiets sekundære effektmål, koncentrationsevne og social kognition samt på et sammensat bredt kognitions mål, som omfattede opmærksomhed, hukommelse og planlægningsfunktioner. Disse virkninger varede ved efter normalisering af blodprocenten

ved en opfølgingsundersøgelse efter seks uger (Tabel 1).

En sekundær analyse af data fra de to studier af behandlingsresistent depression og bipolar lidelse [14, 15] med i alt 79 patienter viste, at EPO's effekt på det brede kognitions mål ikke kun forekom ved bipolar lidelse, men på tværs af de to diagnostiske grupper [20]. Derudover fandt man, at styrkelsen af objektive kognitive funktioner målt med neuropsykologiske test var ledsaget af færre subjektive kognitive gener hos de EPO-behandlede patienter. Denne korrelation mellem objektiv og subjektiv kognitiv forbedring var i den

**TABEL 1**

Oversigt over de inkluderede studier.

Reference	Sygdom	Patienter, n		EPO-dosis	Kognitive test og effektmål	Kommentarer
		EPO	placebo			
Miskowiak et al, 2014 [15]	Bipolar lidelse	23	24	40.000 IU × 8 ugentligt	1. effektmål: RAVLT <i>total recall</i> 2. effektmål: RVP, <i>facial expression recognition</i> 3. effektmål: Trail Making Test A + B, <i>verbal fluency</i> , WAIS-III <i>letter-number sequencing</i> , RBANS <i>digit span and coding tests</i>	Der var en tendens til forbedringer hos EPO vs. placebobehandlede patienter på det 1. effektmål: RAVLT Imidlertid forbedrede EPO begge sekundære effektmål og næsten alle 3. effektmål for kognition og et samlet bredt kognitions mål for opmærksomhed, hukommelse og eksekutive funktioner
Miskowiak et al, 2014 [14]	Depression	18	21	40.000 IU × 8 ugentligt	3. effektmål: RAVLT	EPO forbedrede verbal hukommelse uafhængigt af ændringer i øvrige depressionssymptomer Kognition var imidlertid kun et 3. effektmål, depressive symptomer var 1. og 2. effektmål
Ehrenreich et al, 2007 [16]	Skizofreni	19	19	40.000 IU × 12 ugentligt	RBANS <i>subtests delayed memory, language (semantic fluency) and attention</i> , WCST-64	EPO forbedrede begge effektmål i alle relevante kognitive domæner samt i en sammensat score
Ehrenreich et al, 2007 [17]	Multipel sklerose	5	3 <sup>a</sup>	48.000 IU × 12 ugentligt efterfulgt af × 6 hver 2. uge	MWT-B, RBANS, HAWIE-R, VS and WMA <i>subtests of TAP</i> , WMS-R, WCST-64, Trail Making Test A + B	Højdosis- vs. lavdosise-EPO forbedrede kognitive test relateret til styringsfunktionen
Pedroso et al, 2012 [18]	Parkinsons sygdom	10	-	60 IU/kg kropsvægt × 5 ugentligt svarende til en dosis på 2.500-5.000 IU	DRS	EPO forbedrede den samlede DRS-score hos alle patienter især med effekt på domænet opmærksomhed Studiet brugte en meget lav EPO-dosis, hvorfor effekten på kognitionen muligvis er medieret igennem en forbedring af stemningsleje Der var ingen kontrolgruppe
Jang et al, 2014 [19]	Parkinsons sygdom	11	10	40.000 IU × 2 pr. uge i 5 uger	PDQ-39, NMSS	EPO viste forbedring i søvn/træthed, humør/kognition, opmærksomhed/hukommelse Ikke testet med kognitivt specifikke test, men med brede test der også rummer et kognitivt domæne Kun subjektive test Effekt målbart efter 12 mdr.

DRS = Dementia Rating Scale; EPO = erythropoietin; HAWIE-R = Wechsler Adult Intelligence Scale; IU = internationale enheder; MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; NMSS = Non-motor Symptoms Scale; PDQ-39 = 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; RVP = Rapid Visual Processing; TAP = Test of Attentional Performance; VS = Visual Scanning; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WCST-64 = Wisconsin Card Sorting Test; WMA = Working Memory and Alertness.

a) I studiet modtog kontrolgruppen med lavdosise-EPO (8.000 IU).

De fleste kender erythropoietin (EPO) som et dopingmiddel fra cykelsporten eller som behandling ved anæmi. Imidlertid tyder forskning på, at EPO har flere behandlingsmuligheder foruden sin hæmatopoetiske effekt. EPO kan muligvis bruges som medikamentel behandling af de kognitive problemer, der ledsager flere neuropsykiatriske lidelser f.eks. skizofreni, affektive lidelser, Parkisons sygdom og multipel sklerose.



akutte behandlingsfase medieret af et fald i depressionssymptomerne, mens associationen var »direkte« ved opfølgingsundersøgelsen seks uger efter behandlingens afslutning. Dette tyder på, at det tager tid, før den gavnlige virkning af EPO på objektive kognitive funktioner manifesterer sig i patienternes egne subjektivt vurderede kognitive funktionsniveau i dagligdagen [20].

### SKIZOFRENI

I et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, klinisk studie var der inkluderet 39 patienter med skizofreni i stabil fase. Patienterne fik 12 ugentlige infusioner af EPO (40.000 IE) eller saltvand og blev undersøgt før og efter behandlingen med et bredt batteri af neuropsykologiske test samt *positive and negative syndrome scale* (til vurdering af psykopatologi). Man fandt en signifikant forbedring af kognitionen hos de EPO-behandlede patienter vs. dem, der havde fået placebo. Forbedringen var uafhængig af ændringer i de øvrige skizofrenisymptomer [16] (Tabel 1).

### MULTIPEL SKLEROSE OG PARKINSONS SYGDOM

I et pilotstudie fik otte patienter med MS højdosis- (48.000 IE) eller lavdosis- (8.000 IE) EPO hver uge i 12 uger og derefter hver anden uge i yderligere 12 uger. Her fandt man en bedring af kognition hos højdosisgruppen i modsætning til lavdosisgruppen. Bedringen var uafhængig af ændringer i de øvrige symptomer og varede i minimum seks måneder efter behandlingens afslutning [17].

I samme studie fik yderligere to patienter med PS højdosis-EPO, dog uden at det havde mærkbar effekt på kognition [19]. Effekten af EPO på kognitiv funktion hos patienter med PS er imidlertid siden blevet undersøgt i et pilotstudie med ti patienter, som fik fem ugentlige infusioner med 60 IU EPO/kg (svarende til 2.500-5.000 IU/dosis). På trods af disse lave doser viste

studiet en lille, men signifikant, forbedring i kognitiv funktion målt med Dementia Rating Scale [18].

I en større randomiseret, enkeltblindet undersøgelse har man efterfølgende repliceret effekten, men på et subjektivt kognitions mål. Her fik 21 patienter med PS to infusioner pr. uge i fem uger af enten EPO (40.000 IU) eller saltvand. En PS-specifik subjektiv kognitiv test (*non-motor symptoms scale*) blev udført ved *baseline* samt efter seks og 12 måneder. Efter seks måneder så man en EPO-associeret forbedring i den selvrapporterede kognitive funktion; en effekt, der gradvist mindskedes i de efterfølgende seks måneder [19] (Tabel 1). Givet den svage sammenhæng mellem subjektive og objektive mål for kognitive vanskeligheder [21] bør dette studie imidlertid gentages med brug af objektive neuropsykologiske test.

### DISKUSSION

Evidensen fra kliniske forsøg med EPO's virkning på kognitive vanskeligheder tyder på, at EPO har en prokognitiv effekt på tværs af en række forskellige neuropsykiatriske sygdomme. I de inkluderede kliniske studier (bortset fra PS-studierne) fandt man, at den gavnlige effekt af EPO på de kognitive funktioner var uafhængig af sygdomsspecifik symptomændring og varede ved efter en normalisering af hæmatokritniveauet. Disse fund samt evidens for strukturelle og funktionelle ændringer i hjernen efter EPO-behandling ved affektive lidelser [7, 9] og skizofreni [8] tyder på, at effekten af EPO afspejler direkte neurobiologiske virkninger frem for indirekte virkninger som symptombedring eller hæmatokritstigning.

Samlet set tyder studierne på mulige prokognitive virkninger af EPO, om end evidensen endnu er præliminær. Der er tale om mindre studier med 8-44 patienter, hvoraf flere kun havde positiv effekt af EPO på sekundære og tertiære effektmål. Imidlertid synes de positive resultater ikke at skyldes publikationsbias, da alle afsluttede kliniske EPO-studier, der er registreret i elektroniske databaser som *clinicaltrials.gov*, er publiceret. En begrænsning er, at de fleste studier har relativt korte opfølgingsperioder på nogle få måneder efter endt behandling. Der er derfor behov for flere studier for at afklare, om effekten varer ved på længere sigt. I sådanne studier ville det også være relevant at undersøge, om EPO-relateret forbedring af kognitive funktioner fører til bedring i livskvalitet og arbejdskapacitet samt nedbringelse af de socioøkonomiske omkostninger ved psykiatriske og neurologiske lidelser.

EPO som behandling af kognitive vanskeligheder er unik, idet præparatet har vist lovende resultater på tværs af en række forskellige neuropsykiatriske lidelser. I oversigtsartikler om den mulige prokognitive effekt af farmakologiske behandlingsmetoder ved bipolar og unipolar lidelse, skizofreni, PS og MS har man kun fun-

det prælimerende evidens for effekten af andre præparater (f.eks. mifepriston ved bipolar lidelse [22] og vortioxetin ved unipolar depression [23]), men ingen præparater, der virker på tværs af sygdommene [22-26]. Virkningen af EPO på kognition hos disse forskellige patientgrupper peger derfor på et bredt behandlingsmæssigt potentiale.

En fordel ved EPO er, at det er et velkendt medikament med kendt bivirkningsprofil. Dog er den øgede risiko for tromboemboliske episoder bekymrende og kræver tæt monitorering af patienter, der er i EPO-behandling. Det er specielt bekymrende for psykiatriske patienter, der har en overrepræsentation af livsstilsrisikofaktorer, såsom rygning og overhyppighed af hjerte-kar-sygdom [27]. Problemer med induceret højt hæmatokritniveau kan afhjælpes med regelmæssig venesection, om end det kun er nødvendigt hos ca. 15% af patienterne [14, 15]. En løsning på dette kunne være nonhæmatopoetiske EPO-derivater såsom karbamylet EPO. Der findes indtil videre kun sparsom evidens for effekten af sådanne præparater fra prækliniske undersøgelser, omend disse tyder på neuroprotektive og prokognitive virkninger [28]. Skulle det vise sig, at sådanne præparater har en neuroprotektiv virkning uden at øge blodprocenten hos mennesker, ville det bane vejen for anvendelsesmuligheder i klinikken. En anden bekymring er, om EPO kan stimulere vækst i tumorer, hvilket der endnu ikke foreligger klar evidens for [29].

Det er muligt, at en kombinationsbehandling med EPO og nonfarmakologiske interventioner kan have yderligere prokognitiv effekt. Særligt relevant kunne det være at kombinere EPO med kognitiv remediering, som har en mulig gavnlig effekt hos patienter med bipolar og unipolar lidelse [22, 23], om end vi ikke kunne bekræfte dette i et tidligere studie af bipolar lidelse [30]. Mere konsistent gavnlig effekt af kognitiv træning er observeret hos nydebuterede patienter med skizofreni (skizofrenidiagnose gennemsnitligt givet inden for to år), patienter i stabil fase [24] og patienter med PS, hvor fysisk træning ligeledes havde en effekt [25]. På baggrund af voksende evidens for prokognitiv effekt af EPO og nonfarmakologisk intervention på kognition bør man i fremtidige studier undersøge, om der er en synergistisk effekt af kombinationsbehandling.

Samlet set synes EPO at være en lovende mulighed for korttidsbehandling af kognitive vanskeligheder ved neuropsykiatriske og neurologiske lidelser, om end flere studier er nødvendige. Der er nogle risici forbundet med behandlingen, og der kræves tæt monitorering af patienterne i behandlingsperioden. Imidlertid er der tilsyneladende robust effekt af EPO på kognitive vanskeligheder, hvilket muligvis kan afveje omkostningerne ved behandlingen.

## SUMMARY

Kristian Skov Kjær, Ida Hageman, Gitta Wörtwein, Martin Balslev Jørgensen & Kamilla Woznica Miskowiak: Erythropoietin treatment may improve cognition in neuropsychiatric disorders  
Ugeskr Læger 2017;179:V01170037

Cognitive dysfunction is a core feature in a range of neuropsychiatric disorders which reduces patients' workforce capacity – the largest socio-economic cost of these disorders. Nevertheless, there is no clinically available medical treatment with robust and enduring efficacy on cognitive deficits in most neuropsychiatric conditions. Recent research has shown that erythropoietin may have beneficial effects on cognitive dysfunction across neuropsychiatric disorders, including bipolar and unipolar disorders, schizophrenia, Parkinson's disease and multiple sclerosis.

**KORRESPONDANCE:** Kamilla Miskowiak. E-mail: kamilla@miskowiak.dk

**ANTAGET:** 17. maj 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 14. august 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSER:** Til Det Medicinske Selskab for bevilling af skolarstipendiatløn

## LITTERATUR

- Marti HH, Wenger RH, Rivas LA et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996;8:666-76.
- Sargin D, Friedrichs H, El-Kordi A et al. Erythropoietin as neuroprotective and neuroregenerative treatment strategy: comprehensive overview of 12 years of preclinical and clinical research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:573-94.
- Miljus N, Heibeck S, Jarrar M et al. Erythropoietin-mediated protection of insect brain neurons involves JAK and STAT but not PI3K transduction pathways. *Neuroscience* 2014;258:218-27.
- Ehrenreich H, Degner D, Meller J et al. Erythropoietin: a candidate compound for neuroprotection in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2004;9:42-54.
- Byts N, Siren AL. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent. *Exp Transl Stroke Med* 2009;1:4.
- Almaguer-Melian W, Merceron-Martinez D, Delgado-Ocana S et al. EPO induces changes in synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of rats. *Synapse* 2016;70:240-52.
- Miskowiak KW, Vinberg M, Macoveanu J et al. Effects of erythropoietin on hippocampal volume and memory in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2015;78:270-7.
- Wustenberg T, Begemann M, Bartels C et al. Recombinant human erythropoietin delays loss of gray matter in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011;16:26-36.
- Miskowiak KW, Macoveanu J, Vinberg M et al. Effects of erythropoietin on memory-relevant neurocircuitry activity and recall in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:249-59.
- Jaeger J, Berns S, Uzelac S et al. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2006;145:39-48.
- Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A et al. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology* 2009;42:148-56.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19:155-62.
- Tse S, Chan S, Ng KL et al. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:217-29.
- Miskowiak KW, Vinberg M, Christensen EM et al. Recombinant human erythropoietin for treating treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1399-408.
- Miskowiak KW, Ehrenreich H, Christensen EM et al. Recombinant human erythropoietin to target cognitive dysfunction in bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1347-55.
- Ehrenreich H, Hinze-Selch D, Stawicki S et al. Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Mol Psychiatry* 2007;12:206-20.
- Ehrenreich H, Fischer B, Norra C et al. Exploring recombinant human

- erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130:2577-88.
18. Pedrosa I, Bringas ML, Aguiar A et al. Use of Cuban recombinant human erythropoietin in Parkinson's disease treatment. *MEDICC Rev* 2012;14:11-7.
  19. Jang W, Park J, Shin KJ et al. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2014;337:47-54.
  20. Ott CV, Vinberg M, Kessing LV et al. The effect of erythropoietin on cognition in affective disorders – associations with baseline deficits and change in subjective cognitive complaints. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1264-73.
  21. Miskowiak KW, Petersen JZ, Ott CV et al. Predictors of the discrepancy between objective and subjective cognition in bipolar disorder: a novel methodology. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134:511-21.
  22. Miskowiak KW, Carvalho AF, Vieta E et al. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: a systematic review and methodological recommendations. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1541-61.
  23. Miskowiak KW, Ott CV, Petersen JZ et al. Systematic review of randomized controlled trials of candidate treatments for cognitive impairment in depression and methodological challenges in the field. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1845-67.
  24. Vinogradov S, Schulz SC. Behavioral and emerging pharmacologic treatment options for cognitive impairment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2016;77(suppl 2):12-6.
  25. Goldman JG, Weintraub D. Advances in the treatment of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1471-89.
  26. Amato MP, Langdon D, Montalban X et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2013;260:1452-68.
  27. Ward MC, White DT, Druss BG. A meta-review of lifestyle interventions for cardiovascular risk factors in the general medical population: lessons for individuals with serious mental illness. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e477-e486.
  28. Leist M, Ghezzi P, Grasso G et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 2004;305:239-42.
  29. Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M et al. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:39-61.
  30. Demant KM, Vinberg M, Kessing LV et al. Effects of short-term cognitive remediation on cognitive dysfunction in partially or fully remitted individuals with bipolar disorder: results of a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0127955.