

Nevrokognitive forstyrrelser ved schizofreni

Bakgrunn. Schizofreni innebærer en rekke nevrokognitive forstyrrelser.

Materiale og metode. I denne artikkelen presenteres en oversikt over forskningsresultater vedrørende nevrokognitive forstyrrelser ved schizofreni og en vurdering av kognitive treningsprogrammer basert på tilgjengelig forskningslitteratur.

Resultater og fortolkning. De kognitive dysfunksjoner som er mest fremtredende ved schizofreni, er relatert til tre områder: oppmerksomhet, hukommelse og eksekutive funksjoner. Det er mulig å bedre spesifikke nevropsykologiske funksjoner gjennom kognitive treningsprogrammer. Bedrede prestasjoner på en oppgave lar seg neppe overføre til andre oppgaver eller områder.

Schizofreni er en kronisk sykdom med psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekning og svekket sosial fungering. Kognitive dysfunksjoner er et fremtredende kjennetegn hos disse pasientene. Personer med schizofreni har reduserte kognitive ferdigheter sammenliknet med normale kontrollpersoner på nesten alle kognitive og nevropsykologiske oppgaver. Schizofreni blir derfor av mange betraktet som en kognitiv forstyrrelse (1).

Det er en viss forvirring med hensyn til bruk av begrepene kognitive og nevropsykologiske mål. Tidligere snakket man om språk- og tankeforstyrrelser ved schizofreni. Senere ble begrepet kognitive forstyrrelser tatt i bruk. Etter hvert som tradisjonelle nevropsykologiske tester ble mer brukt innenfor dette området, ble det vanligere å bruke betegnelsen nevropsykologiske forstyrrelser. Men mange vil reservere betegnelsen nevropsykologi til et metodebegrep. Et resultat av dette er at mange nå har gått over til å bruke betegnelsen nevrokognitive forstyrrelser (1).

De nevrokognitive forstyrrelser har stor innvirkning på pasientens dagligliv. Mange forskere mener at disse pasientenes svekkede sosiale ferdigheter i stor grad kan attribueres til kognitive dysfunksjoner (2). Andre hevder at når pasienter med schizofreni så ofte er vanskelige å rehabilitere sosialt, skyldes dette deres kognitive avvik (3). Det er også blitt hevdet at dårlig verbal hukommelse og forstyrrelser i evnen til vedvarende oppmerksomhet, kan begrense pasientens

Bjørn Rishovd Rund

b.r.rund@psykologi.uio.no

Psykologisk institutt

Universitetet i Oslo

0317 Oslo

Rund BR.

Neurocognitive deficits in schizophrenia.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2019–22

Background. Patients with schizophrenia experience difficulties in a broad spectrum of neurocognitive domains.

Material and methods. A review of neuropsychological findings in schizophrenia and of cognitive remediation studies in schizophrenia is provided, based on relevant reports identified by a survey of the literature.

Results and interpretation. The most pronounced neurocognitive deficits in patients with schizophrenia are in the areas of attention, memory and executive functions. There is some empirical evidence to the effect that specific cognitive functions can be improved through cognitive training programmes. There is, however, no evidence indicating that improved performance on specific neuropsychological tasks can be generalized to other tasks or areas.

Basert på en artikkel i *Acta Psychiatrica Scandinavica* (12)

☞ Se også side 1972

evne til å lære sosiale ferdigheter (2). Corrigan & Toomey (4) mener at persepsjonsforstyrrelser hos pasienter med schizofreni må bedres for å kunne gjøre dem i stand til å forstå interpersonlige dilemmaer de møter i dagliglivet.

Det er altså forskningsmessig dekning for at nevrokognitive forstyrrelser spiller en vesentlig rolle for hvordan pasienten fungerer sosialt sett. Det er sterk sammenheng mellom de endringer man kan få i stand på det kognitive og det sosiale plan. Goldberg og medarbeidere (5) fant en signifikant korrelasjon mellom kognitive forstyrrelser og pasientens psykologiske og sosiale fungering. Kern og medarbeidere (6) rapporterte en nær sammenheng mellom selektiv oppmerksomhet, verbal hukommelse og sosiale ferdigheter. Spaulding og medarbeidere (7) observerte at det var en sammenheng mellom kognitive forstyrrelser og sosiale ferdigheter slik de kom til uttrykk i en vurdering av pasientens atferd i en sykehusavdeling. De fant også at i hvilken grad pasientene hadde suksess i sosial trening, var høyt korrelert med flere mål på deres oppmerksomhetsfunge-

ring. Dette er i samsvar med McKee og medarbeideres (8) resultater; at forstyrrelser i eksekutiv- og oppmerksomhetsfunksjon spiller en stor rolle for hvor godt pasienter med schizofreni tilegnet seg nye sosiale ferdigheter. Også andre forskere har påvist at ulike nevropsykologiske mål er bedre prediktorer for hvor godt schizofrene pasienter kan nyttiggjøre seg behandlingstilbud enn ulike symptomer og klinisk tilstand (9).

Det faktum at nevrokognitive forstyrrelser er et av de viktigste kjennetegn ved schizofreni, gjør dem til et naturlig siktemål for behandling og rehabilitering. Det er noe underlig at nevrokognitive avvik ved schizofreni i så liten grad har vært gjenstand for direkte og målrettede terapeutiske intervensjoner. De nevroleptika som først ble tatt i bruk, hadde stort sett negativ virkning på kognitive funksjoner. Nyere antipsykotika har en mer positiv effekt, men heller ikke disse ser ut til å hjelpe pasienten til å kunne fungere vesentlig bedre kognitivt.

Det har inntil nylig vært sparsomt med forsøk på å målrette psykologiske intervensjoner mot kognitive funksjoner. Det eksisterer to ulike tilnærminger innenfor kognitiv terapi med schizofrene pasienter. Den ene legger hovedvekt på innholdet i pasientens tenkning og har sin forankring i de prinsipper for kognitiv terapi som er beskrevet av Beck og medarbeidere ved behandling av depresjon og andre emosjonelle forstyrrelser (10). Denne tilnærmingen består i hovedtrekk av atferdsorienterte teknikker. Den andre retningen er prosessorientert og har mer som målsetting å korrigere basale kognitive forstyrrelser.

Nevrokognitive forstyrrelser

Man finner svikt i nesten alle kognitive funksjoner hos pasienter med schizofreni. I hvilken grad det dreier seg om spesifikke avvik, altså forstyrrelser som bare forekommer i denne pasientgruppen og ikke hos pasienter med andre former for psykiske lidelser, er uavklart. Likeledes er det usikkert om det eksisterer såkalte differensielle avvik i schizofrenigruppen. Dette impliserer at det er usikkert om pasienter med schizofreni bare har avvik innenfor avgrensede funksjonsområder eller om svikt på nevropsykologiske prøver er et uttrykk for et generalisert avvik. En avklaring av dette spørsmålet er krevende metodologisk sett.

Selv om spørsmålene om spesifikke og differensielle avvik ikke er avklart, finnes det nå omfattende forskning som viser at

nevrokognitive forstyrrelser hos schizofrene pasienter først og fremst kan relateres til tre områder: oppmerksomhet, hukommelse og eksekutive funksjoner.

Oppmerksomhet

Helt siden de banebrytende arbeidene til Kraepelin og Bleuler på begynnelsen av 1900-tallet er oppmerksomhetsforstyrrelser blitt betraktet som et sentralt trekk ved schizofreni. Oppmerksomhetsforstyrrelser er blitt sett på både som et kjernesymptom og som en underliggende mekanisme for andre kognitive dysfunksjoner (11). Den omfattende forskningen på dette området er blitt omtalt i mange oversiktsartikler (12).

Til tross for denne forskningen, har man ikke kunnet peke ut eksakt hva oppmerksomhetssvikten hos pasienter med schizofreni består i. Dette kan skyldes flere forhold. Det ene er at oppmerksomhetsbegrepet er diffust og mangfoldig. Flere termer synes å beskrive det samme fenomenet, og mange oppmerksomhetsaspekter er overlappende. En annen grunn kan være at det finnes vesentlige variasjoner innen denne diagnosegruppen med hensyn til nevrokognitiv fungering, inkludert oppmerksomhet.

De oppgavene som er blitt mest anvendt for å kartlegge oppmerksomhetssvikt hos pasienter med schizofreni, er Continuous Performance Test (CPT), Span of Apprehension Test (Span), Backward masking-oppgaver og tallspennoppgaver med distraktor (12). CPT antas å måle årvåkenhet (vigilance), en term som refererer til over tid å rette oppmerksomheten mot et relevant objekt. Oppmerksomhetsspenn (span of apprehension) refererer til det antall objekter som personen kan ha oppmerksomheten rettet mot på et gitt tidspunkt, noe som er relatert til personens evne til å skanne det visuelle feltet. Backward masking er en test som «tapper» fra de tidligste stadiene i visuell bearbeiding av stimuli. Den blir derfor av flere benevnt som en persepsjonsoppgave. Tallspennstest med distraktor er en oppgave som blir brukt for å registrere personens evne til selektiv oppmerksomhet og er en indikator på hvor lett distraherbar personen er.

Selv om det eksisterer noen uoverensstemmelser i forskningslitteraturen, er det enighet om at pasienter med schizofreni er forstyrret med hensyn til ulike aspekter av oppmerksomhet. Disse innbefatter årvåkenhet, delt oppmerksomhet, samt de tidlige stadier av informasjonsbearbeiding og visuell skanning.

Konvensjonelle nevroleptika har en viss normaliserende effekt på oppmerksomhetsforstyrrelser hos kronisk schizofrene (13). For pasienter i akutfase virker det som de tradisjonelle nevroleptika gir dårligere fungering på enkelte aspekter ved oppmerksomheten. Særlig gjelder dette evnen til vedvarende oppmerksomhetsfokusering. Den nye generasjonen antipsykotika ser ut til å ha en mer positiv effekt på ulike oppmerksom-

hetsfunksjoner, særlig gjelder dette risperidon og olanzapin (14–16).

Hukommelse

Mer eksperimentell forskning på hukommelse hos pasienter med schizofreni startet i 1960-årene. Hukommelsen hos disse pasientene er dårligere enn hos normale kontrollpersoner med hensyn til korttidsminne (12). I noen få studier har man imidlertid funnet at hukommelsen er intakt (17). Både verbal og visuell hukommelse er svekket. I minst én studie fant man at svekket hukommelse (gjenkalling) først kom til uttrykk når antall stimuli som skulle gjenkalles, oversteget det vanlige korttidsminnespennet på fem-sju enheter (18).

Langtidshukommelsen hos pasienter med schizofreni er svekket, men i varierende grad (12).

Gjenkjenning synes å være mindre affisert enn gjenkalling. I hvert fall gjelder det for ordlister, altså verbal hukommelse. Mer alvorlig forstyrrede pasienter har også en svekket gjenkjenningsevne (19, 20). Mye av den svekkede verbale hukommelsen hos schizofrene skyldes antakelig en underliggende svikt i innkoding (21). Hos pasienter med kronisk lidelse kan det i tillegg være en amnestisk postinnkodingsdefekt, eventuelt en forstyrrelse i gjenhentingprosessen.

Spatial hukommelse er undersøkt i langt mindre grad enn verbal hukommelse. Svikten ved spatial hukommelse synes å være på et tilsvarende nivå som for verbal hukommelse.

Schwartz og medarbeidere (22) har fremsatt en hypotese om at den svikt man finner i langtidshukommelsen hos pasienter med schizofreni, skyldes en forstyrrelse i bearbeidingen av kontekstuell informasjon. Det refererer til informasjon om hvor og når en spesiell hendelse fant sted. En studie av Rizzo og medarbeidere (23) gir en viss støtte til denne hypotesen.

Det er blitt rapportert motstridende funn når det gjelder virkningen av tradisjonelle antipsykotika på hukommelsesfunksjonen hos schizofrene. I en studie av Verdoux og medarbeidere (24) gjorde pasientene det bedre på en hukommelsestest hvor de skulle gjenkalle en kompleks figur etter fire ukers behandling med nevroleptika. Dette funnet står i kontrast til en tidligere studie (25).

Green og medarbeidere (14) brukte tallhukommelsestest med distraktor for å vurdere såkalt arbeidshukommelse (working memory) hos schizofrene pasienter i en dobbeltblind, randomisert studie, der pasientene enten fikk det nye antipsykotikum risperidon eller det gamle haloperidol. Behandling med risperidon hadde en mer gunstig effekt på arbeidshukommelse enn behandling med haloperidol.

Behandling med antikolinergika har negativ effekt på schizofrene pasienters hukommelse (15).

Eksekutive funksjoner

Eksekutive funksjoner refererer til de kognitive prosesser som gjør personen i stand til å respondere og adaptere seg til omgivelsene på en adekvat måte, bl.a. evne til å planlegge, forberede og utøve handlinger, modulere nivået av en aktivitet og å integrere atferd. De eksekutive funksjoner er av vesentlig betydning i en persons daglige fungering og for planlegging av behandling og rehabilitering. Jaeger og medarbeidere (26) fant således at hvordan pasienter greide seg på Wisconsin Card Sorting Test (WCST), en test med henblikk på eksekutive funksjoner, hang sammen med hvordan de greide seg i yrkesmessig sammenheng. Breier og medarbeidere (27) påviste at pasienters testresultat predikerer svært godt deres sosiale fungering i dagliglivet.

Eksekutive funksjoner er blitt relatert til prefrontal cortex. I tillegg til WCST benyttes også Stroop-testen, objektsorteringstester, ordtakstester og labyrintprøver til å kartlegge tilsvarende funksjoner.

Et stort antall studier har vist at pasienter med schizofreni gjør det mye dårligere enn kontrollpersoner på ulike WCST-variabler (12). Det er fremsatt en hypotese om at de problemer schizofrene pasienter har i problemløsningsoppgaver og eksekutive funksjoner, skyldes en subtil utviklingsmessig anomali som resulterer i dysfunksjoner i dorsolateral prefrontal cortex (28, 29).

Som for andre kognitive funksjoner, har det også kommet flere rapporter som viser at en del pasienter med schizofreni ikke har noen vesentlig svikt i de eksekutive funksjoner målt med WCST (30–32). Dieci og medarbeidere (33) fant at heller ikke dårlige prestasjoner på WCST er noe spesifikt for schizofrene pasienter, men at dette gjelder også andre psykiatriske pasientgrupper.

Studier på effekter av antipsykotika på eksekutive funksjoner har også gitt noe forskjellig resultat. Noen viser en negativ effekt (25), mens i andre studier har antipsykotisk medikasjon ikke hatt noen påvisbar effekt på problemløsningsevne (15). Både Cassens og medarbeidere (34) og Spohn & Strauss (13) konkluderer med at det ikke er noe belegg for å hevde at nevroleptika har vesentlig virkning på eksekutive funksjoner.

Norske studier

I Norge foregår det for tiden to større prosjekter hvor kognitive forstyrrelser hos pasienter med schizofreni blir undersøkt. Det ene er innenfor en tidlig intervensjonsstudie, det såkalte TIPS-prosjektet, hvor en gruppe på over 200 pasienter nå er testet med et nevrokognitiv testbatteri bestående av åtte oppgaver. Disse pasientene blir fulgt over tid og vil bli retestet etter ett, to og fem år.

Den andre studien er Bergen-Oslo-prosjektet (BOP), hvor tre grupper blir sammenliknet ved et omfattende nevropsykologisk testbatteri; om lag 50 pasienter med schizofreni, 50 med alvorlig tilbakevenden-

de depresjon og en kontrollgruppe uten psykiatriske problemer. I BOP-studien inngår også en undersøkelse med funksjonell MR av 12 personer fra hver av de tre gruppene. Forsøkspersonene utfører en aritmetikkoppgave mens de blir undersøkt med funksjonell MR. Foreløpige analyser viser at schizofrenipasientene har en betydelig reduksjon i frontal aktivitet, men med en tendens til økt parietal aktivitet under løsning av denne oppgaven.

Kognitiv trening med schizofrene pasienter

Formålet med kognitive treningsprogrammer er å redusere forstyrrelser i de kognitive prosesser mer enn å forandre forstyrrede tanker, holdninger, oppfatninger og hallusinasjoner, slik tilfellet er ved den innholdsorienterte kognitive terapiformen. Det ble gjort noen få kliniske studier med kognitiv trening i 1960- og 70-årene. Resultatene var oppmuntrende. I 1990-årene kom en fornyet interesse for denne behandlingstilnærmingen. Mer omfattende treningsprogrammer ble utviklet og effektene av disse undersøkt i kontrollerte studier (12). Det er også gjort flere undersøkelser hvor man har forsøkt å redusere mer spesifikke og basale dysfunksjoner, fortrinnsvis av oppmerksomhetsrelatert og konseptuell karakter.

Brenner og medarbeidere (35) har utviklet det mest fullstendige terapeutiske programmet innenfor dette området, det såkalte Integrated Psychological Therapy (IPT) som består av fem subprogrammer: ett for kognitiv differensiering, ett for sosial persepsjon, ett for kommunikasjonsferdigheter, ett for problemløsning og ett for sosial ferdighetstrening. Et par kontrollerte studier (36) har vist at slik behandling har betydelig effekt på pasientens kognitive fungering og fører til redusert symptomatologi. Det er ennå ikke dokumentert at disse endringene er av mer varig karakter, eller har noen vesentlig virkning på pasientens sosiale atferd.

I USA har Will Spaulding tilrettelagt og videreutviklet Brenners IPT-program. Spaulding og medarbeidere (37) har publisert en kontrollert studie med 90 pasienter med alvorlig psykiatrisk sykdom, for det meste schizofreni. En gruppe pasienter fikk kognitiv trening bestående av tre av de kognitive modulene i Brenners IPT-program, mens en sammenlikningsgruppe fikk støttetapi i gruppe. De pasientene som fikk kognitiv trening, viste klart større fremgang enn sammenlikningsgruppen både med henblikk på oppmerksomhet, hukommelse og eksekutive funksjoner.

I England har Wykes og medarbeidere (38) rapportert preliminare resultater fra en randomisert, kontrollert studie med individuell nevrokognitiv terapi. Effekten av kognitiv trening ble sammenliknet med et mer intensivt ergoterapiprogram, lagt inn for å kontrollere for ikke-spesifikke effekter av behandling, i en studie som inkluderte 33

schizofrenipasienter. Denne viste at den kognitive treningen førte til klart bedre effekt på kognitive funksjoner som fleksibilitet og hukommelse, og på pasientens selvfølelse. Det var imidlertid ingen forskjeller hva gjaldt symptomer og sosial fungering.

Forsøk på å redusere mer spesifikke kognitive dysfunksjoner har i hovedsak dreid seg om evne til konseptualisering og konsentrasjonsevne. Oftest er WCST brukt til å trene konseptualiseringsevnen. Alle studiene har vist positive effekter (12). Størst effekt er oppnådd ved bruk av positiv forsterkning for riktige løsninger. Noen generaliseringseffekt av bedret konseptualiseringsevne til andre typer oppgaver er ikke påvist.

For å trene oppmerksomhetsfunksjoner og konsentrasjonsevne er gjerne CPT eller ulike Span-tester blitt anvendt. Både Benedict og medarbeidere (39) og Kern og medarbeidere (40) har vist at man kan bedre oppmerksomheten hos pasienter med schizofreni gjennom trening med slike oppgaver. I en norsk studie av Ueland og medarbeidere (41) ble det vist at det er mulig å bedre oppmerksomhetsspennet også hos unge psykotiske pasienter, og at denne bedringen holder seg relativt stabil over tid. De beste resultatene ble oppnådd ved bruk av en forsterkningsprosedyre og en tydeliggjøring av instruksjonene.

Det foregår for tiden en behandlingsstudie med kognitiv trening som en hovedkomponent ved Psykoseavdelingen ved Sogn Senter for Barne- og Ungdomspsykiatri. Programmet er utviklet slik at pasienten begynner med elementære oppgaver og fortsetter med vanskeligere. Progresjonen er bestemt ut fra individets funksjonsnivå og et standardisert oppsett i struktur for progresjon. Selve behandlingsopplegget går over fem måneder for hver pasient (42). To randomiserte behandlingsgrupper med psykotiske pasienter får henholdsvis et psykoedukativt behandlingstilbud (43) og både et psykoedukativt behandlingstilbud og et kognitivt treningsprogram. Det kognitive treningsprogrammet består av fire moduler: kognitiv differensiering, oppmerksomhet, hukommelse og sosial persepsjon. Pasientene i begge gruppene blir undersøkt med en rekke kognitive og kliniske tester både rett etter at de er kommet til avdelingen, etter fem måneder og så til slutt ved ett års oppfølging. Pasientene er i alderen 13–18 år og har alle diagnoser innenfor psykoseområdet. Effekten av behandlingen i de to gruppene blir sammenliknet på en rekke nevrokognitive og kliniske mål. Resultater fra denne studien vil foreligge ved utgangen av 2002.

Det er viktig å kunne gjøre noe med de kognitive dysfunksjonene hos pasienter med schizofreni. Medikamentell behandling synes å ha begrenset effekt. Behandlingsprogrammer som ikke tar kognitive funksjoner i betraktning, har begrenset interesse og verdi. Kognitive treningsprogrammer må videreutvikles.

Litteratur

1. Green MF. Schizophrenia from the neurocognitive perspective. Probing the impenetrable darkness. Boston: Allyn and Bacon, 1998.
2. Ikebuchi E, Nakagome K, Tugawa R, Asada Y, Mori K, Takahashi N et al. What influences social skills in patients with schizophrenia? A preliminary study using the role play test, WAIS-R and event-related potential. *Schizophr Res* 1996; 22: 143–50.
3. Elliot R, Sahakian BJ. The neuropsychology of schizophrenia: relations with clinical and neurobiological dimensions. *Psychol Med* 1995; 25: 581–94.
4. Corrigan TW, Toomey R. Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 395–404.
5. Goldberg TE, Ragland D, Torrey EF, Gold JM, Begelew LB, Weinberger DR. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1990; 47: 1066–72.
6. Kern RS, Green MF, Satz P. Neuropsychological predictors of skills training for chronic psychiatric patients. *Psychiatr Res* 1992; 43: 223–30.
7. Spaulding W, Sullivan M, Weiler M, Reed D, Richardson C, Storzbach D. Changing cognitive functioning in rehabilitation of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 (suppl 384): 116–24.
8. McKee M, Hull JB, Smith TE. Cognitive and symptom correlates of participation in social skills training groups. *Schizophr Res* 1997; 23: 223–9.
9. Cancro R, Sutton S, Kerr J, Sugarman A. Reaction time and prognosis in acute schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1971; 151: 351–9.
10. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. Chichester: Wiley, 1979.
11. Levin S, Yurgelun-Todd D, Craft S. Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989; 98: 341–56.
12. Rund BR, Borg NE. Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 85–95.
13. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anti-cholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989; 98: 367–80.
14. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatr* 1997; 154: 799–804.
15. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 249–58.
16. Rund BR. How do neuroleptics affect cognitive dysfunctions in schizophrenia? *Nord J Psychiatr* 1999; 53: 121–5.
17. Tamlyn D, McKenna CJ, Morgentzheim AN, Lund CE, Hammond S, Baddeley AD. Memory impairment in schizophrenia: extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychol Med* 1992; 22: 101–15.
18. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context and dopamine: the connectionist approach to behaviour and biology in schizophrenia. *Psychol Rev* 1992; 99: 45–77.
19. McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD. Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 1990; 20: 967–72.
20. Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR. Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1992; 101: 487–94.

→

21. Brebion G, Amador X, Smith MJ, Gorman JM. Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychol Med* 1997; 27: 383–93.
22. Schwartz BL, Deutch LH, Cohen C, Warden D, Deutch SJ. Memory for temporal order in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 1991; 29: 329–39.
23. Rizzo L, Danion J-M, Linden M, Grange D. Patients with schizophrenia remember that an event has occurred, but not when. *Br J Psychiatr* 1996; 168: 427–31.
24. Verdoux H, Magnin E, Bourgeois M. Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 14: 113–39.
25. Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM. Neuroleptic effects on cognitive functions in schizophrenia. *Schizophr Res* 1990; 3: 211–9.
26. Jaeger J, Berns S, Tiegner A, Douglas E. Remediation of neuropsychological deficits in psychiatric populations: Rationale and methodological considerations. *Psychopharm Bull* 1992; 28: 367–90.
27. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Picar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia: Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatr* 1991; 48: 239–45.
28. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatr* 1987; 44: 1008–14.
29. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1987; 44: 660–9.
30. Braff DL, Heaton RK, Kuck J. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatr* 1990; 48: 891–8.
31. Goldstein G. Neuropsychological heterogeneity in schizophrenia. A consideration of abstraction and problem solving abilities. *Arch Clin Neuropsychol* 1990; 5: 251–64.
32. Goldstein G, Bers SR, Shemanskey WJ. Neuropsychological differences between schizophrenic patients with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test performance. *Schizophr Res* 1996; 21: 13–8.
33. Dieci M, Vita A, Silenzi C. Non-selective impairment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 25: 33–42.
34. Cassens G, Inglis AH, Applebaum PS, Gutheil TG. Neuroleptics: effects on neuropsychological functioning in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1990; 16: 477–99.
35. Brenner H, Roder W, Hodel B, Kienzie N, Reed D, Lieberman RT. Integrated psychological therapy for schizophrenic patients. Bern: Hogrefe & Huber, 1995.
36. Hodel B, Brenner HD. Cognitive therapy with schizophrenic patients: conceptual basis, present state, future directions. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90 (suppl 384): 108–15.
37. Spaulding WD, Reed D, Sullivan M, Richardson C, Weiler M. Effects of cognitive treatment in psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull* 1999; 25: 657–76.
38. Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 291–307.
39. Benedict RHB, Harris AE, Markow T, McCormick JA, Nuechterlein KH, Asarnow RF. The effects of attention training on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 537–46.
40. Kern RS, Wallace CJ, Hellman SG, Womack LM, Green MF. A training procedure for remediate WCST deficits in chronic psychotic patients: an adaption of errorless learning principle. *J Psychiatr Res* 1996; 30: 283–94.
41. Ueland T, Rund BR, Borg NE, Newton E, Purvis R, Wykes T. Modification of performance on the Span of Apprehension Task in a group of young people with early onset psychosis. *Scand J Psychol*; 2002, akseptert for publisering.
42. Rund BR. Hvorfor er det viktig å kunne bedre den kognitive fungeringen hos pasienter med schizofreni? I: Holte A, Rønnestad MH, Nielsen GH, red. *Psykoterapi og psykoterapiveiledning. Teori, empiri og praksis*. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2000: 208–23.
43. Rund BR, Moe L, Sollien T, Fjell A, Borchgrevink T, Hallert M et al. The Psychosis Project: outcome and cost-effectiveness of a psychoeducational treatment programme for schizophrenic adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 211–8.

○

bøkerbøkerbøkerbøkerbøkerbøkerbøkerbøker

Hjernen som sydebukk

Valenstein ES

Hjernen som sydebukk

Sandheden om psykofarmaka og psykisk sundhed. 350 s. København: H. Reitzels forlag, 2002. Pris DKK 350
ISBN 87-412-2567-8

Elliot Valenstein har vært professor i psykologi og nevrobiologi ved universitetet i Michigan, USA. Han ble i 1986 kjent for boken *Great and desperate cures* om lobotomiens utvikling. Den aktuelle bok kom ut i 1998 under tittelen *Blaming the brain* og er nå oversatt til dansk.

I løpet av de siste 25 år har det særlig på den andre siden av Atlanteren, men også i Europa skjedd et markant skifte i synet på årsakene til psykiske lidelser. Mens for eksempel psykoanalysen la vekt på ubevisste konflikter som årsak til mange psykiske lidelser, er den biologiske psykiatri opptatt av gener og hjernens signalsubstanser.

Valenstein innleder sin bok med en skisse av psykofarmakologiens nyere historie for så å ta opp mer detaljert gehalten i en del empiriske studier og tolkninger av disse. Han diskuterer i særlig grad dopaminhypotesen ved schizofreni og serotoninhypotesen ved depresjon. Selv om Valensteins bok ikke bringer virkelig nytt stoff, blottlegger han klart og overbevisende svakheter ved de ofte enkle biologiske forklaringsmekanismene.

Dopaminhypotesen hadde bakgrunn i observasjonen at virkningen av nevroleptika ved schizofreni var korrelert til blokkering av dopaminreseptorer. Dessuten kunne amfetamin, som fører til økt utskillelse av dopamin, framkalle eller forverre en schizofrenilignende tilstand. Selv om det ikke har vært mulig å demonstrere abnormt høye nivåer av dopamin hos schizofrene, antok flere forskere at schizofrene kunne være hypersensitive overfor dopamin. Senere fant man i en undersøkelse abnormt høye antall dopaminreseptorer i hjernen hos schizofrene. Men materialet var lite med betydelig overlapping i antall dopaminreseptorer fra normale og schizofrene. Endelig viste det seg at de fleste schizofrene var blitt behandlet med antipsykotiske midler før de døde, og det er velkjent at blokkering av dopamin og andre reseptorer produserer en kompensatorisk økning i antall reseptorer. Det store antall reseptorer som man fant hos schizofrene kunne altså være resultatet av behandling og ikke årsak til lidelsen.

Arvid Carlsson, en av de fremste innenfor psykofarmakologien, har nå stort sett avvist dopaminhypotesen ved schizofreni. I de senere år har glutamat, en eksitatorisk aminosyre, vært fremme som en interessant kandidat.

Millioner av amerikanere og europeere er blitt behandlet med de nye selektive serotoninreopptakshemmerne (SSRI-preparatene). Det enorme salget reflekterer blant annet troen på at serotonin spiller en kritisk rolle i depresjonens etiologi. Men sammenhengen mellom serotonin

og atferd er langt mer komplisert enn man kan få inntrykk av gjennom den farmasøytiske reklamelitteratur. Alt i alt er det god grunn til å tro at ethvert forhold mellom atferd og serotoninaktivitet er indirekte og ikke kausalt. Det er også et paradoks at et medikament som er lovprist for sin spesifisitet når det gjelder farmakologisk virkning, kan anvendes i behandling av så vidt forskjellige tilstander som depresjon, tvangslidelse, spiseforstyrrelse og alkohol- og stoffproblemer.

Heller ikke vet man egentlig hvorfor antidepressive medikamenter virker, bortsett fra at man tror de stimulerer hjernens monoaminer. Det er også ukjent hvorfor antidepressiver ofte tar så lang tid for å virke, ofte 2–3 uker etter første dose. Selektiviteten av selektive serotoninreopptakshemmer er altså en illusjon. Flere mener i dag at disse SSRI-preparatene i sin virkning ligger mellom de klassiske antidepressiver og de klassiske nevroleptika.

Valensteins bidrag er nyttig i en tid preget av tendenser til biologisk reduksjonisme. Alle leger, og særlig psykiatere og farmakologer, vil finne interessante synspunkter. Det man savner i boken, er en mer dyptgående diskusjon om hva som gjør at nevroleptika og antidepressiver virker. Placebofenomenet, som er så sentralt ved behandling av depresjon, drøftes overhodet ikke.

Einar Kringlen
Psykiatrisk institutt
Universitetet i Oslo