

Kognitive funktioner hos patienter med skizofreni

Nyt perspektiv på den klinisk psykologiske udredning af kognitive funktioner hos patienter med skizofreni

To projekter

Af Torben Østergaard Christensen & Louise Brückner Wiwe

Det psykiatriske, herunder det klinisk-

psykologiske, arbejde med patienter med skizofreni undergår i disse år en forandring. Forandringen bæres frem af to initiativer: Det Nationale Indikator Projekt (NIP) for skizofreni og Referenceprogrammet for skizofreni.

Det første har baggrund i et samarbejde mellem amterne, H:S, Amdsrådsforeningen og forskellige faglige organisationer og blev implementeret i Danmark i 2003 (1). Projektet har til formål at sikre, at dokumentation og udvikling af udrednings- og behandlingsmetoder af skizofreni kommer til at hvile på et fælles grundlag og en fælles metode. I alt vedrører det ni indikatorområder, hvoraf tre er relateret til udredning (af psykopatologi, kognitiv funktion og socialt støttebehov), medens de øvrige retter sig mod forskellige aspekter ved behandlingen (fx medicinsk behandling, familieintervention og psykoedukation). Disse indikatorer er valgt, da de er vigtige markører for kvaliteten i arbejdet. Dvs. at en patient, som er blevet udredt og behandlet på baggrund af indikatorerne, i princippet har fået en optimal behandling.

Det andet initiativ, Referenceprogrammet for skizofreni, er oprettet af Dansk Medicinsk Selskab på opfordring af Sundhedsstyrelsen og er i juli måned i år udsendt i både papir- og elektronisk form (2;3). Programmet er en sammenfatning af videnskabelige forskningsresultater og klinisk erfaring vedrørende kliniske relevante problemstillinger i arbejdet med skizofreni. Konkret er det udmøntet i systematiske anbefalinger vedrørende diagnostik, udredning samt farmakologisk og psykosocial behandling af sygdommen.

Fælles for begge projekter er, at de er retningsgivende vejledninger: I sidste instans er det altid den enkelte læge, psykolog, sygeplejerske eller andre fagpersoner, som må skønne, hvad der er det rigtige at gøre i en bestemt klinisk situation. Et andet fælles træk er, at begge projekter med års mellemrum skal evalueres og redigeres. Sammen

giver de imidlertid mulighed for at udføre udredning, behandling og kliniske skøn med en historisk høj grad af kvalitetssikring. Dette skyldes i særdeleshed, at både indikatorerne og anbefalingerne er baserede på systematiske evidens-vurderinger af videnskabelige undersøgelser af sygdommen og behandlingen heraf.

Traditioner og nybrud

Flere af indikatorerne og anbefalingerne er relateret til traditioner, som har eksisteret i dansk psykiatri og klinisk psykologi i flere år. Andre er nye og står i et mere uklart forhold til de eksisterende traditioner. Et eksempel på det sidstnævnte er udredningen af kognitive funktioner, eller de neurokognitive funktioner [FODNOTE 1], som det hedder i den internationale litteratur, ved skizofreni.

Psykologisk udredning af patienter med skizofreni er praktiseret i Danmark igennem flere årtier. Som en af sine grundpiller har den de metoder, som Lise Østergaard anvendte i sin doktorafhandling i 1962 til at belyse formelle tankeforstyrrelser inden for det skizofrene spektrum (4). Test med sensitivitet herfor, lige så vel som test for IQ-niveau og personlighedsforstyrrelse har i dag vid udbredelse blandt psykologer i psykiatrien. Hyppigt bliver den psykologiske undersøgelse også anvendt til diagnostisk afklaring i den psykiatriske sammenhæng.

Den form for kognitiv udredning af skizofreni, som er konsekvensen af henholdsvis Indikator Projektet og Referenceprogrammet, er både identisk med og forskellig fra de principper, der anvendes i den kliniske psykologi i psykiatrien i dag. Selve ideen om psykologisk udredning er som nævnt ikke ny, og det er også forsat hensigtsmæssigt at anvende flere delprøver fra det i mange klinikker anvendte WAIS-batteri.

Der er imidlertid tale om et traditionsbrud, når den psykologiske udredning i Referenceprogrammet anbefales

i forbindelse med rehabilitering og ikke som en del af den diagnostiske udredning. Et andet nybrud er, at det anbefales at udrede specifikke kognitive funktioner som fx eksekutive funktioner og særlige hukommelsesfunktioner.

Det Nationale Indikator Projekt

De første resultater vedrørende implementeringen af det Nationale Indikator Projekt fortæller imidlertid, at det på landsplan kun er 15 % af de nyopdagede indlagte patienter og kun 12 % af de ambulante, som er blevet kognitivt udredt (5). Disse resultater skal bl.a. ses på baggrund af, at standardkravet "kun" er på 50 % af patientgruppen.

Traditionsbruddet er sikkert en af flere årsager til, at det er vanskeligt at få påbegyndt den kognitive udredning i forbindelse med implementeringen af det Nationale Indikator Projekt. Hertil kommer sikkert mange forskellige lokale forhold, fx manglende supervision, opbakning, tid og prioritering, og ikke mindst en vis rådvildhed i forhold til, hvilke kognitive test det er hensigtsmæssigt at anvende.

Mindst to forhold bevirker imidlertid, at det begrænsede antal kognitive udredninger er meget beklagelig: For det første har vi som faggruppe her en historisk enestående mulighed for fagligt at udvikle og positionere os i forhold til det psykosociale arbejde med patienter med skizofreni. Et arbejde, som traditionelt er forbundet med store vanskeligheder og frustrationer (6) bl.a. fordi man tidligere ikke systematisk har taget højde for patienternes kognitive forudsætninger for at indgå i behandlingen (7). For det andet er vi med den lave udredningsprocent med til at ignorere et både dokumenteret og centralt aspekt ved sygdommen.

Skizofreni og neurokognition

Det er i dag veldokumenteret, at omkring 70-75 % af patienterne med skizo-

freni, sammenlignet med raske, udviser tegn på dysfunktion inden for et eller flere af de kognitive områder (8). Det er uafklaret, hvorvidt der findes en gruppe af patienter, hvor alle funktioner er uafficerede. Det mest sandsynlige dog, at den "intakte gruppes" funktionsniveau skal ses på baggrund af et højt præmorbidt kognitivt niveau, så at denne gruppe de facto er reduceret i forhold til niveauet før sygdommens gennembrud (9).

Der findes imidlertid ikke nogen dysfunktion, som er specifik for skizofreni. Blandt andet derfor kan den kognitive udredning ikke anvendes i diagnostisk øjemed. Ikke desto mindre er der tre funktionsområder, som er særligt velbeskrevne i litteraturen: Opmærksomhed, hukommelse og de eksekutive funktioner. Såvel det første som det sidste blev allerede beskrevet af lægen Emil Kraepelin i 1800-tallet, mens hukommelsesdysfunktionen først er blevet dokumenteret inden for de sidste årtier (10).

Før sygdomsgennembruddet er der hos flere patienter tale om både en forholdsmæssig lav IQ og relativt specifikke dysfunktioner (11;12;13). Disse dysfunktioner forværres ofte omkring gennembruddet, men der er ikke sikker evidens for, at de herefter yderligere forværres (14;15). Dog er der en vis evidens for en forværring i sen alder hos kroniske patienter (16;17).

Dysfunktionerne er relateret til funktionelle og strukturelle forandringer i prefrontal og temporal korteks samt hippocampus, thalamus og cerebellum (18;19;20). Der er dog generel enighed om, at det i stedet for at fokusere på afgrænsede anormale hjerneområder er mere informativt at koncentrere sig om de neurale forbindelser her i mellem (21;22).

Kognitiv dysfunktion ses også hos psykisk raske familiemedlemmer til patienter med skizofreni, hvilket understreger den genetiske baggrund for sygdommen (23;24). Samtidig vidner det også om, at kognitiv dysfunktion er

et aspekt ved sygdommen, som ikke kan tillægges sygdommens positive symptomer (fx vrangforestillinger og hallucinationer), der er helt centrale for diagnostikken af sygdommen. Derimod er visse negative symptomer (fx initiativløshed og affektafladning), særligt hvis de har en vedvarende karakter, knyttet til opmærksomheds- og eksekutiv dysfunktion (25;26). Vedrørende den tredje symptomgruppe, de disorganiserede symptomer (fx tankeforstyrrelser eller disorganiseret adfærd), er disse relateret til en reduktion i den generelle kognitive kapacitet, således at basale færdigheder som delt opmærksomhed og evnen til at ignorere distraktorer er reducerede (27;28).

Kognitiv dysfunktion og funktionelt udfald

Helt centralt for den kliniske forståelse og behandlingsplanlægningen er det, at de kognitive funktioner har afgørende indflydelse på sygdommens funktionelle udfald, dvs. patientens evne til at profitere af psykosocial behandling og til at fungere i samfundet.

Green (29) og Green et al. (30) har i reviewstudier påvist, at de eksekutive funktioner (primært målt med Wisconsin Kort Sorterings Test, WKST), den sekundære verbale hukommelse, den vedvarende opmærksomhed og den umiddelbare verbale hukommelse influerer en bred vifte af forskellige funktionelle udfaldsmål. Disse fire funktioner er imidlertid ikke relateret til alle former for udfald: Umiddelbar verbal hukommelse er forbundet med erhvervelse af sociale færdigheder, det samme, om end med mindre styrke er vedvarende opmærksomhed, der endvidere er relateret til social problemløsning. De eksekutive funktioner er relateret til global social funktion, fx arbejdsevne og dagligdags aktiviteter, og med mindre styrke til social problemløsning og erhvervelse af sociale færdigheder. Af de fire funktioner udgør sekundær verbal hukommelse den

stærkeste prediktor for det funktionelle udfald.

Greens et al.'s analyser viser endvidere, at positive symptomer er en ringe prediktor for det funktionelle udfald. De gør dog opmærksom på, at dette fund kan være relateret til, at man i litteraturen har anvendt generelle mål for positiv symptomatologi (typisk SAPS- eller PANSS-skalaerne). De negative symptomer viser sig at være stærkt relateret til social problemløsning, men svagt til global social funktion og uden relation til social færdighedstilegnelse.

Der er endvidere indikationer for, at kliniske aspekter ved sygdommens udfald er under indflydelse af de kognitive funktioner: Glemsomhed i forhold til at tage medicin, eller hvor man har placeret den, samt reduceret evne til at etablere rutiner i forhold til at indtage medicinen regelmæssigt er medvirkende årsager til et tilbagefald (31). Ringe præstationer i opmærksomheds- og hukommelsestest er også relateret til medicinsk compliance hos patienter med skizofreni (32;33) og præstationer i Wisconsin Kort Sorterings Test har vist sig at kunne forudsige genindlæggelser inden for en 3-årig periode (34), samt arbejdsrehabilitering og sociale færdigheder efter 12 ugers genoptræning (35).

De kognitive funktioner har således stor indflydelse på den funktionelle, og kliniske prognose og en undersøgelse heraf bør, som det også er intentionen i de to initiativer, være en del af den professionelle udredning af sygdommen.

Den kognitive testning i klinikken

Kognitiv udredning kræver anvendelse af kognitive test. Imidlertid findes der i dag ikke noget dansk kognitivt testbatteri, som er specifikt rettet mod udredning af patienter med skizofreni. Og "den psykiatriske psykologi" står nu i den samme situation som "den neuro-

logiske psykologi": Vi mangler kognitive test, som er standardiserede (og indeholder normer) i forhold til et dansk materiale. I stedet må vi benytte os af de kopier af ikke-publicerede norm-materialer, som cirkulerer blandt neuropsykologiske fagfæller, samt normer fra udenlandske undersøgelser.

I USA er man (naturligvis) længere fremme i udviklingen af et anvendeligt testbatteri: Fra the National Institute of Mental Health, NIMH, foreligger retningslinjer for, hvorledes et sådant testbatteri optimalt bør sammensættes (36), og Keefe et al. (37) har beskrevet The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS.

Sidstnævnte er et testbatteri, der er hurtigt at anvende (ca. 35 minutter) og reliabilitets- og validitetstestet i forhold til både patienter med skizofreni og raske personer. Det indeholder en listeindlæringsstest, en talspændvidde-test, en Token-test, en ordmobiliseringsstest, en symbolkodningstest samt en Tower-test. Dette er test, der alle er relateret til de funktioner, som Green har påvist er kritiske for det funktionelle udfald. Nogle af disse test kan umiddelbart anskaffes og anvendes i en dansk sammenhæng, andre er det mere problematisk at anvende, bl.a. på grund af sproglige forhold. Hertil kommer naturligvis også usikkerheden ved at anvende normer fra en ikke-dansk population.

Hvis vi ser på, hvad der forefindes af tilgængelige og relevante anvendte kognitive test i Danmark med danske eller udenlandske normer, har vi erfaring med og har i andre sammenhænge anbefalet et basalt batteri med fire test:

Wisconsin Kort Sorterings Test til vurdering af de eksekutive funktioner.

Reys 15 ordsprøve til vurdering af verbal indlæring/hukommelse.

Talspændviddeprøven: forfra/bagfra til vurdering af umiddelbar hukommelse/arbejdshukommelse.

D2-test til vurdering af vedvarende opmærksomhed.

De fire kognitive funktioner kan naturligvis også vurderes med andre test. Eksempelvis kan vedvarende opmærksomhed også vurderes med CPT-test, men kræver da indkøb af (dyr) hard- og software. De eksekutive funktioner kan også udredes med fx Tower- og ordmobiliseringsstest, men da netop WKST-testen ser ud til af være særlig sensitiv for funktionelt udfald, er det anbefalelsesværdigt at begynde med denne. Det kan naturligvis også kun anbefales at supplere testene med test for præmorbid begavelse (såsom DART-testen). Da imidlertid de færreste psykologer i psykiatrien har erfaring med specifikke kognitive test, kan de fire nævnte test ses som et (minimums-)udgangspunkt.

For os at se er det vigtigt, at vi som psykiatrisk faggruppe kommer i gang med at opbygge en ny klinisk tradition for kognitiv testning af patienter med skizofreni (38). Som nævnt er de test, der står til rådighed, efter vores opfattelse hverken dårligere eller bedre end dem, som neuropsykologer nu har anvendt i årtier. Ligesom ingen test naturligvis er bedre end den psykolog, der anvender den (39). Man kan håbe, at dette nye arbejdsfelt kan medvirke til, at vi får påbegyndt standardiseringen af et bredt spektrum af danske kognitive test.

Torben Østergaard Christensen, cand.psych. Medlem af arbejdsgrupperne for Det Nationale Skizofreni Projekt og Referenceprogrammet for skizofreni og arbejder på et forskningsprojekt om kognitive og funktionelle deficits ved skizofreni.

Louise Brückner Wiwe, cand.psych., specialist og supervisor i neuropsykologi.

Begge arbejder som kliniske psykologer på Psykiatrisk Hospital i Århus.

[FODNOTE]:

1) Der er ikke dansk tradition for at anvende dette begreb. Begrebet har imidlertid flere fordele: 1. Det inkluderer begreberne kognition, neuropsyko-

logi og informationsprocessing. 2. Det fremhæves, at det har relation til strukturer og funktioner i hjernen. 3. Det er et kognitionsbegreb, som er forskelligt fra det, som anvendes i fx kognitiv terapi.

Referencer:

1. www.nip.dk
2. www.sst.dk/sfr
3. Sundhedsstyrelsen, 2004
4. Østergaard, L. (1962): En psykologisk analyse af de formelle schizofrene tankeforstyrrelser. København: Munksgaard.
5. www.sundhed.dk
6. Huxley N.A., Rendall, M. & Sederer, L. (2000): Psychosocial treatments in schizophrenia. A review of the past 20 years. *The Journal of Nervous and mental Disease*, 188, 187-201
7. 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*, 65, 361-72.
8. Heinrichs, R.W. & Zakzanis, K. (1998): Neurocognitive Deficits in schizophrenia: A Quantitative Review of the Evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
9. Allen D.N., Goldstein G., Warnick E. (2003): A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *Journal of International Neuropsychological Society*, 9, 56-63.
10. Aleman A., Hijman R., de Haan E.H., Kahn R.S. (1999): Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
11. Erlenmeyer-Kimling L., Rock D., Roberts S.A., Janal M., Kestenbaum C., Cornblatt B., Adamo U.H., Gottesman I.I. (2000): Attention, memory and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York high-risk project. *American Journal of Psychiatry*, 57, 1416-1422.
12. Isohanni I, Jarvelin MR, Nieminen P, Jones P, Rantakallio P, Jokelainen J, Isohanni M. (1998) School performance as a predictor of psychiatric hospitalization in adult life. A 28-year follow-up in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Psychological Medicine*, 28, 967-974.
13. Davidson M., Reichenberg A., Rabinowitz J., Weiser M., Kaplan Z., Mark M. (1999): Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1328-1335.
14. Rund, B.R. (1998): A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients, *Schizophrenia Bulletin*, 24, 425-435.
15. Wykes T., Reeder C., Corner J. (2000): The prevalence and stability of an executive processing deficit, response inhibition, in people with chronic schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 46, 241-253.
16. Harvey P.D., Parrella M., White L., Mohs R.C., Davidson M., Davis K.L. (1999): Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 77-84.
17. Friedman J.I., Harvey P.D., Coleman T., Moriarty P.J., Bowie C., Parrella M., White L., Adler D., Davis K.L. (2001): Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *American Journal of Psychiatry*.
18. Berman K.F., Zec R.F., Weinberger D.R. (1986): Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *General Psychiatry*, 43, 126-135.
19. Dolan R.J., Fletcher P., Frith C.D., Friston K.J., Frackowiak R.S., Grasby P.M. (1995): Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature*, 378, 180-182.
20. Hazlett E.A., Buchsbaum M.S., Jeu L.A., Nenadic I., Fleischman M.B., Shihabuddin L., Haznedar M.M., Harvey P.D. (2000) Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophrenia Research*, 43, 33-46.
21. Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.S. (1998): "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24, 203-218.
22. Liddle P.F. (2000): Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 400, 11-6.
23. Kremen W.S., Seidman L.J., Pepple J.R., Lyons M.J., Tsuang M.T., Faraone S.V. (1994) Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophrenia Bulletin*. 20, 103-119.
24. Conklin H.M., Curtis C.E., Katsanis J., Iacono W.G. (2000): Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task, 157, 275-277.
25. Buchanan R.W., Strauss M.E., Kirkpatrick B., Holstein C., Breier A., Carpenter W.T. Jr. (1994): Neuropsychological impairments in deficit vs. nondeficit forms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 804-811.
26. Buchanan R.W., Strauss M.E., Breier A., Kirkpatrick B., Carpenter W.T. Jr. (1997) Attentional impairment in deficit vs. nondeficit forms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 154, 363-370.
27. Harvey, P.D. & Pedley, M. (1989): Auditory and visual distractibility in schizophrenics: clinical and medication status correlations. *Schizophrenia Research*, 2, 295-300.
28. Harvey P.D., Docherty N.M., Serper M.R., Rasmussen M. (1990): Cognitive deficits and thought disorder: II: An eight month follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 147-156.
29. Green, M.F. et al. (1996) What are

the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330.

30. Green M.F., Kern R.S., Braff D.L., Mintz J. (2000): Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff". *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.

31. Fenton W.S., Blyler C.R., Heinsen RK. (1997): Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 637-651.

32. Jarboe K., Schwartz, S.K.(1999): The relationship between medication non-compliance and cognitive function in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 5, S2-S8.

33. Donohoe G., Owens N., O'Donnell C., Burke T., Moore L., Tobin A., O'Callaghan E. (2001): Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 16, 293-298.

34. Lysaker P., Bell M. (1995): Work rehabilitation and improvements in insight in schizophrenia. *Journal of nervous and mental disease*, 183, 103-107.

35. Lysaker, P. et al. (1996): Lysaker P.H., Bell M.D., Bioty S., Zito W.S. (1996): Performance on the Wisconsin Card Sorting Test as a predictor of rehospitalization in schizophrenia. *Journal of nervous and mental disease*, 184, 319-321.

36. Green M.F., Nuechterlein K.H., Gold J.M., Barch D.M., Cohen J., Essock S., Fenton W.S., Frese F., Goldberg T.E., Heaton R.K., Keefe R.S., Kern R.S., Kraemer H., Stover E., Weinberger D.R., Zalcman S., Marder S.R.: Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry* 56, 301-307.

37. Keefe R.S., Goldberg T.E., Harvey P.D., Gold J.M., Poe M.P., Coughenour L. (2004): The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, 68, 283-297.

38. Harvey P.D. & Sharma T. (2002) *Understanding and treating cognition in schizophrenia – a clinicians handbook*. London: Martin Dunitz.

39. Hesse, M. (2004): Licenspenge bag psykologiske test: en nødvendighed eller en hindring for kvalitetsudvikling. *Matrix*, 21, 144-150.

Yderligere oplysninger hos psykolog Nicolai Ladegaard, Aalborg Psykiatriske Sygehus, nla@psyk.nja.dk

[Faktaboks 1]:

Terminologi

Positive symptomer ved skizofreni er fx vrangforestillinger og hallucinationer.

Negative symptomer ved skizofreni er fx initiativløshed og affektafladning.

Disorganiserede symptomer ved skizofreni er fx tankeforstyrrelser og disorganiseret adfærd.

Eksekutive funktioner vedrører planlægning og strukturering samt monitorering og tilpasning af problemløsning.

Sekundær verbal hukommelse vedrører episodisk hukommelse og langtidshukommelse i ca. 1 time.

Umiddelbar hukommelse vedrører arbejds hukommelse og "on-line-hukommelse".

Vedvarende opmærksomhed vedrører kontinuerlig opmærksomhed og impulsaktivering/hæmning.

[Faktaboks 2]

Internetgruppe

Et udvalg af psykologer, som arbejder med kognitiv udredning i det Nationale Indikator Projekt, har dannet en internetgruppe til udveksling af erfaring, orientering og gensidig inspiration: <http://health.groups.yahoo.com/group/NIP-forum/>