

Schizofreni er en nevrokognitiv forstyrrelse

Bjørn Rishovd Rund

Schizofreni er en nevrokognitiv forstyrrelse

Det er grundig dokumentert at kognitive forstyrrelser er et helt sentralt trekk ved schizofreni, og sentrale forskere omtaler nå lidelsen som en nevrokognitiv sykdom.

Det foregår stadig mer forskning om schizofreni og kognisjon. Et PubMed-søk med de to søkeordene identifiserte ca. 9000 artikler, nær 7000 av dem var publisert etter årtusenskiftet.

Gjennom de siste to decennier er det grundig dokumentert at kognitive forstyrrelser er et helt sentralt trekk ved schizofreni. I langtidsstudier har vi fått solid evidens for at de kognitive forstyrrelsene er relativt stabile i lang tid etter sykdomsdebut. Vi har dertil godt forskningsmessig belegg for at kognitive forstyrrelser er til stede i prodromalfasen, om enn noe svakere enn etter at psykosen har debutert. Og vi vet i tillegg at det er noen forsinkelser i kognitive (særlig verbal resonnering) og nevromotoriske ferdigheter allerede i barndommen hos dem som senere utvikler schizofreni. Dette til sammen danner grunnlaget for å hevde at schizofreni er en nevrokognitiv forstyrrelse. Noen av de mest sentrale forskerne i feltet (Heinrichs, 2005; Insel, 2014; Kahn & Keefe, 2013) benevner nå schizofreni som en (nevro)kognitiv sykdom.

Den nevrokognitive forskningen representerer et viktig gjennombrudd i forståelsen av schizofrenienes patogenese og har klare implikasjoner for behandling

Ved å skifte fokus fra sykdomsklassifikasjon etter symptomer til dimensjoner av observerbar adferd (nevrokognisjon) og nevrobiologiske mål (hjernestrukturer og -kretser), er det å se på schizofreni som en nevrokognitiv forstyrrelse også i tråd med den nye strategiske planen til The National Institute of Mental Health (NIMH), kalt RDoC (Research Domain Criteria Project), som ble lansert i 2008 (Cuthbert, 2014).

Grunnlaget for å kalle schizofreni en nevrokognitiv forstyrrelse

Fire forskningsområder danner til sammen det empiriske grunnlaget for å kalle schizofreni en nevrokognitiv forstyrrelse: 1) En eksperimentalsykologisk tradisjon innenfor psykopatologiforskning. 2) Studier med røtter i klinisk nevropsykologi. 3) Nevrovitenskap med ulike billeddiagnostiske metoder, særlig magnetisk resonanstomografi, MR (engelsk: magnetic resonance imaging, MRI) 4) Biologiske og sosiale studier av sykdomsmekanismer, hvor f.eks. fødselskomplikasjoner, tidlige traumer og infeksjoner i fosterstadiet er dokumentert å forekomme

hyppigere hos dem som senere utvikler schizofreni. Disse funnene danner grunnlaget for hypoteser om hvordan den nevrokognitive skjevutviklingen settes i gang.

1. Eksperimentell psykopatologi-forskning

Tidlig på 1950-tallet etablerte Joseph Zubin et psykologisk laboratorium ved Columbia University, og David Shakow ett ved NIMH. Men allerede før 2. verdenskrig hadde Shakow sammen med Eliot Rodnick publisert banebrytende arbeider knyttet til reaksjonstidseksperimenter (Rodnick & Shakow, 1940). Deres arbeider er blitt beskrevet som: «... *the closest thing to a north star of schizophrenia research*» (Cancro, Sutton, Kerr, & Sugeran, 1971). Deres viktigste funn var den såkalte «cross-over-effekten». Den refererer til at schizofrenipasienter – i motsetning til friske kontrollpersoner – ikke er i stand til å nyttiggjøre seg regularitet mellom et varselsignal og den imperative stimulus som forsøkspersonene skal respondere på når intervallet mellom de to signalene overstiger ca. 5 sekunder (Rund, 1985). Overraskende fant de at schizofrenipasientene responderte raskere med irregulære intervaller enn med regulære. Ingen har kunnet gi noen god forklaring på «cross-over-effekten».

Utover på 90-tallet ble mer omfattende testbatterier tatt i bruk. Et tydelig problem ble etter hvert at alle brukte forskjellige testbatterier

I 1954 grunnla Zubin det kjente Biometric Research Unit ved New York State Psychiatric Institute. I dette laboratoriet ble det drevet eksperimentell psykopatologiforskning, hvor objektive målinger innenfor en integrerende metodetilnærming ble vektlagt. Et eksempel på dette var studier Zubin gjorde sammen med Sutton, hvor «event related potentials» (ERP) ble undersøkt i kombinasjon med kognitive tester. De fant abnormaliteter i ERP hos schizofrenipasienter, særlig i P300, en bølgetype som reflekterer allokering av oppmerksomhetsprosesser (Sutton, Braren, Zubin, & John, 1965).

Målet med den eksperimentelle psykopatologiforskningen var å gjøre nøyaktige målinger av forstyrrelser (deficits) ved schizofreni innenfor nøyaktige og reliable eksperimentelle paradigmer, for derfra å trekke slutninger om underliggende avvik ved lidelsen basert på eksisterende eksperimentelle modeller. Ulike kognitive modeller fra normalpsykologien ble ofte lagt til grunn (Green & Harvey, 2014). Et eksempel på slik forskning var den såkalte «backward masking»-prosedyren (BM), hvor en har svært presis kontroll over hvor lenge en stimulus virker på det sensoriske apparatet (Saccuzzo & Braff, 1981). De tidlige studiene hadde resultater som ble tolket som at schizofrenipasienter

bearbeider sensorisk informasjon langsommere enn friske. En tid trodde man også at resultatene på BM-oppgavene skilte schizofrenipasienter fra andre grupper med psykiske lidelser (Nuechterlein & Dawson, 1984; Rund & Landro, 1990). Det har vist seg ikke å stemme.

Norsk forskning

Det har vært få norske bidrag innenfor den eksperimentelle forskningstradisjonen. Nærmest kommer ordassosiasjonsforsøkene til Flekkøy på 70-tallet (Flekkoy, 1975). Senere har jeg, sammen med medarbeidere, bidratt i BM-forskningen, bl.a. ved å dokumentere at det avviket man tolket som langsommere informasjonsbearbeiding, ikke er spesifikt for schizofenigruppen. Vi fant tilsvarende avvik hos pasienter med affektive lidelser (Rund, 1993; Rund & Landro, 1990; Rund, Landro, & Orbeck, 1997; Rund, Oie, & Sundet, 1996; Thormodsen, Juuhl-Langseth, Holmen, & Rund, 2012).

2. Nevropsykologisk forskning

Allerede på 40- og 50-tallet hadde man begynt å bruke nevropsykologiske tester i schizofreniforskningen. Det gjaldt i første rekke oppgaver for å vurdere evne til abstrakt tenkning, hvor ordtak- og objektsorteringstester var mye brukt (Rund, 1986). Etter hvert ble Wisconsin Card Sorting Test den mest anvendte metoden.

Da Nuechterlein og Dawson (1984) tidlig på 80-tallet vurderte hele feltet i en omfattende oversiktsartikkel, var oppmerksomhet og informasjonsbearbeiding kommet i fokus. Utover på 90-tallet ble det tatt i bruk mer omfattende testbatterier, hvor både verbal og visuell hukommelse ble inkludert. Etter hvert kom også tester av arbeidshukommelse.

Et tydelig problem ble etter hvert at alle brukte forskjellige testbatterier. På begynnelsen av 2000-tallet ble det derfor tatt et initiativ fra NIMH til å utvikle et testbatteri som innbefatter alle domener med størst utfall, med tanke på at dette kunne brukes av alle i fremtidige kliniske studier på schizofreni. Oppdraget ble satt ut på «anbud», og en gruppe ved University of California, Los Angeles (UCLA) fikk det. Følgende kriterier ble lagt til grunn for utvelgelse av tester: a) Reliabel og valid måling av alle kognitive områder. b) Høy test-retest-reliabilitet. c) Egnethet for repeterte målinger. d) Måling av ferdigheter med relevans for dagliglivsfunksjoner. e) Så lite krevende at man kan bruke batteriet ved alvorlig sykdom. f) Praktisk mulig å gjennomføre på en sykehusavdeling eller poliklinikk.

Resultatet etter mange års arbeid ble the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) (Green & Nuechterlein, 2004; Nuechterlein et al., 2008). Dette testbatteriet er nå i bruk over hele verden. Det er også oversatt til norsk, hvor to forskningsgrupper har lisens til å bruke det til forskningsformål (Mohn, Sundet, & Rund, 2012). Vår forskningsgruppe ved UiO (se nedenfor) var den første som rapporterte MCCB-data for en gruppe med tidlig-debuterende schizofreni (Holmen, Juuhl-Langseth, Thormodsen, Melle, & Rund, 2010).

I løpet av de siste 30 årene er forstyrrelser i kognitiv fungering hos schizofrenipasienter dokumentert i et hundretalls studier, se Elvegag og Goldberg, 2000; Heinrichs og Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone og Seidman, 2009. Det er et gjennomgående funn at alle kognitive funksjoner er affisert i større eller mindre grad, selv om man i noen metaanalyser har pekt på at enkelte domener, først og fremst verbal læring, representerer et større avvik enn andre. En må imidlertid være klar over at det er vanskelig å skille skarpt mellom de kognitive domenene/prosessene som karakteriserer dysfunksjon hos schizofrenipasienter. De er i stor grad overlappende, slik som eksekutiv funksjon og arbeidshukommelse. Det brukes dessuten ulike navn om de samme domenene. Mest vanlig er det altså å konkludere med at det dreier seg om en global svikt. Av den grunn opererer man nå oftere med en såkalt composite score, hvor alle enkeltdomenene/testene er slått sammen.

Selv om en ikke kan skille schizofrenipasienter fra andre psykosepasienter med en enkel test, er det mulig å skille schizofreni fra andre psykoselidelser med hensyn til kognitiv profil og grad av svekkelse (Kahn & Keefe, 2013). Men vi må også være klar over at det er en del schizofrenipasienter som ikke har noen kognitiv svekkelse sammenlignet med gjennomsnittet for normale kontroller. Hele 35–40 % har ikke en signifikant svekkelse hvis vi definerer det som å skåre mer enn 1,5 standardavvik under gjennomsnittet (Rund et al., 2006; Sundet, 2011). Men også de pasientene som ikke skårer signifikant dårligere enn gjennomsnittet for friske kontroller, er sannsynligvis svekket i forhold til sin premorbide fungering (Schaefer, Giangrande, Weinberger, & Dickinson, 2013; Vaskinn et al., 2014).

I sammenheng med problemstillingen rundt en global kognitiv svikt eller spesifikke avvik, har noen pekt på (Elvegag & Weinberger, 2001) at alle de kognitive dysfunksjonene som kjennetegner schizofrenipasienter kan attribueres til det samme effektor-systemet i hjernen, innenfor hippocampus eller dorsolateral prefrontal cortex (DL-PFC). Her bør man merke seg at dette til sammen utgjør store områder i hjernen.

Nå nærmer det seg et femtital studier hvor man har undersøkt hvordan kognitiv fungering utvikler seg over tid hos pasienter med schizofreni (se Rund, 1998; Szoke et al., 2008). I bare et fåtall av disse har man studert forløp over en lengre periode enn to år, og kun fire studier har en oppfølgingsperiode på 10 år eller mer, derav to norske (Barder et al., 2013; Hoff, Svetina, Shields, Stewart, & DeLisi, 2005; Oie, Sundet, & Rund, 2010; Stirling et al., 2003). Dette er studier med ganske små pasientutvalg. I alle disse fire studiene er det rapportert relativt stor grad av stabilitet i kognitiv fungering, med et lite unntak i et par av dem (Barder et al., 2013; Oie et al., 2010), hvor en fant en viss svekkelse i verbal læring og hukommelse over tid. I en nylig publisert 9-års oppfølgingsstudie fant man noe reduksjon i et mål på eksekutiv funksjon (Kobayashi et al., 2014).

Noe av det som har bidratt mest til å gjøre nevrokognisjon til en helt sentral faktor ved schizofreni, er at det viser seg å være en bedre prediktor enn noe annet for hvordan pasienten fungerer i dagliglivet, også på lang sikt. Michael Green påviste i en av de mest innflytelsesrike artiklene i feltet (Green, 1996) at nevrokognisjon er en bedre prediktor enn symptomer, både for forløp og hvordan pasienten vil fungere i dagliglivet. Dette er også senere bekreftet gjennom en rekke empiriske studier (Allott, Liu, Proffitt, & Killackey, 2011; Stouten, Veling, Laan, van der Helm, & van der Gaag, 2014).

I løpet av de siste 10 årene har man også fattet stor interesse for sosial kognisjon ved schizofreni. Begrepet innbefatter å oppdage og bruke sosial informasjon. Hos mennesker med schizofreni ser man en svekket evne til å oppfatte emosjoner, forstå tanker og intensjoner hos andre mennesker og å tolke sosiale «cues». Denne reduserte evnen til sosial kognisjon har stor betydning for deres fungering i dagliglivet. Noen mener sosial kognisjon er en medierende faktor mellom nevrokognisjon og funksjonsevne i dagliglivet (Vaskinn et al., 2008).

Hva med nevrokognitive forstyrrelser før sykdomsdebut?

I den senere tid er det også godt dokumentert at nevrokognitive avvik forekommer allerede fra 4–5 års alder hos dem som senere utvikler schizofreni, men i en mildere form enn etter at psykosen har debutert. Dette er vist både gjennom high-risk studier og store fødselskohortstudier, se f.eks. Bilder et al., 2006; Cornblatt, Obuchowski, Roberts, Pollack og Erlenmeyer-Kimling, 1999; Crow et al., 1994; Fuller et al., 2002; Meier et al., 2014; Seidman et al., 2010; Seidman, Giuliano et al., 2006. Det er solid empirisk evidens for kognitive forstyrrelser både i premorbid fase (Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson, & Lonnqvist, 2003; Seidman, Buka, Goldstein, & Tsuang, 2006) og i prodromalfasen (Brewer et al., 2006).

En har også funnet at tidlige motoriske forstyrrelser (Walker, 1994), og forsinkede utviklingsmilepæler – som det å gå, krabbe, sitte, løfte hode og smile – i signifikant grad er til stede hos barn som utvikler schizofreni i voksen alder; noe som ses som tidlige tegn på nevropatologi (Sorensen et al., 2010). Slike tegn kan være en indikasjon på et ikke-spesifikt nevrokognitivt avvik som er spesifikt for schizofreni på et mer grunnleggende nevropatologisk nivå.

I løpet av de siste 10 årene har man fått stor interesse for sosial kognisjon ved schizofreni

Arbeidene til Walker og medarbeidere (Walker & Lewine, 1990) er fascinerende. De analyserte hjemmevideoer som var tatt i tidlig alder av mennesker som hadde utviklet schizofreni i voksen alder, samt deres friske søsken. De som vurderte videoene, klarte med stor treffsikkerhet å plukke ut hvem som senere utviklet schizofreni. De fant nevro-motoriske abnormaliteter, særlig på venstre side av kroppen, samt dårlige motoriske ferdigheter. Unormale bevegelser eller måten de holdt hendene på, karakteriserte de barna som senere utviklet schizofreni. Disse «avvikene» var mest fremtredende i den perioden da motoriske ferdigheter er i raskest utvikling, nemlig i de to første leveårene.

På samme måte som for andre nevroutviklingsforstyrrelser er en for schizofreni på jakt etter hjernebaserte biomarkører. Nevropsykologiske og kognitive tester er de beste instrumentene til å kartlegge hvordan hjernen fungerer. Slike biomarkører blir viktige for å kunne identifisere presymptomatiske faser av sykdommen. Å finne frem til gode biomarkører blir helt sentralt fordi en derved kan identifisere patogene prosesser på et tidlig stadium. For noen sykdommer foregår det store hjerneforandringer før sykdommen manifesterer seg med symptomer. Som et eksempel kan nevnes at mer enn 80 % av dopamincellene i substantia nigra har dødd før symptomer på Parkinson blir synlige (Insel, 2014).

Norsk forskning

I motsetning til de andre nordiske landene, har det i Norge vokst frem relativt store forskningsmiljøer som har hatt nevrokognisjon ved schizofreni som hovedtema. Forskningen begynte på Dikemark sykehus på 80-tallet (Landro, Orbeck, & Rund, 1993; Rund, 1982; Rund & Landro, 1990) og fortsatte deretter ved Psykologisk institutt (PSI), Universitetet i Oslo. Forskningsgruppen ved PSI har tatt navnet Research Unit of Neuropsychopathology (RUN). I flere av studiene med forankring i denne forskningsgruppen har man undersøkt tidligdebuterende schizofrenipasienter. Å studere ungdommer med schizofreni gir et unikt materiale fordi utviklingen av og endringer i hjernen er mindre påvirket

av selve sykdommen og medikamentell behandling (Rapoport et al., 2012). Men også første-episode- og kroniske pasientgrupper har vært gjenstand for omfattende studier i RUN-gruppen. Ti–tolv doktorgrader har utgått fra denne forskningsgruppen.

Det andre forskningsmiljøet hvor nevrokognisjon er et av forskningstemaene, er TOP/NORMENT. Gruppen fikk for snart to år siden status som Senter for fremragende forskning (SFF) og ledes av Ole Andreassen. Herfra er det nå produsert flere avhandlinger på nevrokognisjon, men da knyttet til psykose mer generelt, ikke schizofreni spesielt.

I tillegg til de to gruppene i Oslo, som også har samarbeidet om flere prosjekter, er det både i Bergen (Loberg, Jorgensen, & Hugdahl, 2004) og i Trondheim (Grawe & Levander, 1995; Rasmussen, Levander, & Sletvold, 1995) utført studier innenfor feltet, om enn i noe mindre skala.

3. Nevrovitenskap med billeddiagnostiske metoder

Dette er et ganske ungt forskningsområde. Verdien av denne forskningen ligger ikke primært i å dokumentere at nevrokognitive forstyrrelser er sentrale ved schizofreni, men ved at en med de billeddiagnostiske teknikkene, som MR og PET (positronemisjonstomografi), har dokumentert at det skjer strukturelle forandringer i hjernen. De mest robuste funnene synes å være at schizofrenipasienter har større ventrikler enn friske kontrollpersoner; at de har redusert volum av frontallappene, samt en reduksjon i temporallappene, se Hirsch og Weinberger, 2003; Rund, 2009; Shenton, Dickey, Frumin og McCarley, 2001. Disse forandringene ser også ut til å fortsette etter at sykdommen har debutert, i hvert fall gjennom de første årene. Dette har man sett som en bekreftelse på at schizofreni er en neurodegenerativ lidelse (Rund, 2009, 2011). Men spørsmålet om hvor fort og hvor mye som skjer av hjerneorganiske endringer etter sykdomsdebut, er gjenstand for diskusjon (Hirsch & Weinberger, 2003; Zipursky, Reilly, & Murray, 2013).

Noen studier har vist strukturelle endringer i hjernen før sykdomsdebut

Det er også noen studier (Gur et al., 1998; Pantelis et al., 2003) som viser strukturelle endringer i hjernen før sykdomsdebut. Pantelis og medarbeidere (2003) fant mindre grå substans hos dem i en høyrisikogruppe som senere utviklet psykose, enn hos dem som ikke gjorde det.

Norsk forskning

Ingrid Agartz ved Universitetet i Oslo og hennes medarbeidere har ført an i strukturelle MR-studier av psykosepasienter (Agartz et al., 2011). Det er også blitt gjort studier i Norge hvor sammenhengen

mellom nevrokognisjon og morfologi er undersøkt (Hartberg et al., 2011; Juuhl-Langseth et al., 2015).

Også funksjonelle MR-undersøkelser har bidratt til å stadfeste schizofreni som en nevrokognitiv forstyrrelse ved at man har dokumentert at det i noen grad er forskjellige områder i hjernen som aktiveres ved ulike kognitive oppgaver om en sammenligner schizofrenipasienter med friske og andre pasientgrupper (Specht & Hugdahl, 2011). Gruppen til Kenneth Hugdahl ved Universitetet i Bergen har vært ledende innenfor dette feltet, både nasjonalt og internasjonalt (Hugdahl et al., 2004). Bergensgruppen har brukt funksjonell MR til å studere kognitive forstyrrelser ved schizofreni, spesielt hvordan man kan forstå hørselshallusinasjoner og på hvilken måte opplevelsen av å «høre stemmer» oppstår i hjernen.

4. Biologiske og sosiale studier av sykdomsmekanismer

Det er klart at det er mange og sammenvevde «mellomliggende variabler» i schizofrenienes patogenese. Ingen enkel-faktor setter i gang en nevrokognitiv skjevutvikling.

En av de mest studerte patogenesefaktorene er dysfungerende dopaminregulering. Den opprinnelige dopaminhypotesen bygget på de fakta at antipsykotika blokkerer dopamin D2/3-reseptorer, samt at amfetamin og andre stoffer som aktiverer dopaminsystemet, kan indusere psykotiske symptomer. Senere har man oppdaget, blant annet gjennom molekylær «imaging», at den dopaminerge dysreguleringen foregår på et presynaptisk nivå (Howes & Murray, 2014). Det kan være at den dopaminerge dysreguleringen er et mellomliggende ledd mellom nevralt skader og de positive symptomene en ser ved schizofreni. Det er disse symptomene antipsykotika virker på.

Av de faktorene som det er god grunn til å anta medvirker til å sette i gang en nevrokognitiv skjevutvikling, er prenatal eksponering for virusinfeksjoner (Brown & Derkits, 2010); likeledes ulike fødselskomplikasjoner, slik som lav fødselsvekt, hypoksi og keisersnitt. At virushypotesen kan være noe å forfølge, er også blitt bekreftet i den store genstudien som nylig ble publisert i Nature (Ripke et al., 2014). Man rapporterer der å ha identifisert 108 genetiske loci som er signifikant assosiert med schizofreni. Alle genvariantene har imidlertid små effektstørrelser. Av de 108 schizofreniassosierte genetiske loci var det et stort antall som virker i hjernen. Men uavhengig av gener som virker i hjernen, fant man også mange gener som virker i vev som har en viktig rolle i immunforsvaret.

Hvordan ulike gener virker inn på schizofreniens patofysiologi, er for øvrig et enormt forskningsfelt for tiden. Samtidig er det en økende erkjennelse av at genetiske faktorer ikke er direkte sykdomsfremkallende, men heller disponerer for, eller øker, sårbarhet for faktorer som er assosiert med schizofreni. Man stiller for eksempel spørsmålet om hvordan de genetiske loci virker sammen i utviklingen av schizofreni, da de hver for seg forklarer en svært liten del av variansen. Det er også flere som arbeider med interaksjonshypoteser på forholdet gener-miljø, slik som genetisk sårbarhet og infeksjoner. Slike infeksjoner i svangerskapet kan sette i gang den nevrokognitive skjevutviklingen hos sårbare individer (Khandaker, Zimbron, Lewis, & Jones, 2013).

Også flere sosiale faktorer virker inn på utviklingen av schizofreni. Å være immigrant øker risikoen for å utvikle sykdommen, likeledes å tilhøre en minoritetsgruppe. Å vokse opp i en by øker også risikoen. I den senere tid er det dessuten godt dokumentert at å utsettes for traumer i barndommen øker sjansen for å utvikle schizofreni. Noen mener den økte sårbarheten hos dem som har vært utsatt for traumer, har sammenheng med at slike dramatiske hendelser fører til forandringer i hjernen, særlig de som innbefatter hippocampus og HPA-aksen (Morgan & Fisher, 2007; Read, Fosse, Moskowitz, & Perry, 2014).

Norsk forskning

Her kunne flere forskningsprosjekter vært beskrevet, bl.a. den storstilte genetikkforskningen som NORMENT deltar i. Det kan også nevnes at vi (RUN) er i ferd med å etablere et prosjekt knyttet til den store Mor-Barn-studien ved Folkehelse, hvor et mål er å studere om infeksjoner i svangerskapet og fødselskomplikasjoner øker risikoen for å utvikle schizofreni, med nevrokognisjon som den medierende variabel.

Schizofreni forstått innenfor en nevrouviklingsmodell

Selv om vi nå kan slå fast at nevrokognitiv forstyrrelse er et helt sentralt trekk ved schizofreni, har vi fortsatt begrenset forståelse av hva som setter i gang denne skjevutviklingen, og hvorfor symptomene først melder seg i tidlig voksen alder.

Både autisme, Asperger-syndrom og schizofreni klassifiseres som nevrouviklingsforstyrrelser, med en del fellestrekk i hvordan de kognitive forstyrrelsene manifesterer seg. Man har også funnet at kopitallvariasjoner (Copy Number Variation; CNV: defineres som DNA-segmenter som finnes med et variabelt antall kopier i forskjellige individer) som er assosiert med

schizofreni, er overlappende med de CNV-er som er assosiert med andre nevroutviklingsforstyrrelser, slik som autisme og mental retardasjon (Ripke et al., 2014). Hva er da grunnen til at symptomene på autisme og Asperger-syndrom melder seg ved 18 måneders alder, mens symptomer på schizofreni melder seg ved 18 års alder? (Insel, 2014).

Spørsmålet om schizofreni er en nevroutviklingsforstyrrelse eller en neurodegenerativ sykdom, har vært et tema innenfor dette feltet helt siden Weinberger skrev en av de mest siterte artiklene i schizofrenilitteraturen (Weinberger, 1987). Nevroutviklingsmodellen (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012) legger til grunn at den abnormale utviklingen av hjernen, som kan involvere både genetiske og miljømessige faktorer, starter lenge før de kliniske symptomene melder seg, og før hjernen når den fullt utviklede anatomiske tilstand i tidlig voksen alder. De kognitive forstyrrelsene ved schizofreni ses som uttrykk for avvik i den normale nevrokognitive utviklingsprosessen. At schizofreni som regel debuterer i tidlig voksen alder, vurderes gjerne som en støtte til nevroutviklingsmodellen, fordi sykdommen da kommer i kjølvannet av den omfattende remodellering av hjernekreter som skjer gjennom senpuberteten. De nevrologiske «soft signs» og nevromotoriske forsinkelser som man har observert hos barn som utvikler schizofreni i voksen alder, peker også i retning av at dette er en utviklingsforstyrrelse som starter tidlig.

Den neurodegenerative modellen skiller seg fra nevroutviklingsmodellen ved at førstnevnte også legger til grunn at den nevrokognitive skjevutviklingen er progredierende og fortsetter etter at sykdommen har debutert (*dementia praecox*), samt at dette også manifesterer seg i at hjernevev blir ødelagt. Dette innbefatter vanligvis cytopatologi samt tap av nevroner og synapser som blir etterfulgt av gliose, altså arrvevdannelse i hjernen (Rund, 2011). Studier som støtter opp under degenerasjonshypotesen, er først og fremst nyere morfologiske langtidsstudier etter sykdomsdebut. Disse viser stort sett at hjerneorganiske endringer fortsetter etter at sykdommen har brutt ut (Rund, 2009, 2011; Weinberger & McClure, 2002). Kobayashi og medarbeidere fant at barnets alder når det lærte seg å stå oppreist, predikerte senere svekkelse i evne til abstrakt tenkning hos dem som utviklet schizofreni, noe de tolket som en bekreftelse på at en tidlig nevroutviklingsforstyrrelse fører til en neurodegenerativ prosess (Kobayashi et al., 2014).

En endelig avklaring av spørsmålet om schizofreni er en degenerativ lidelse, har ikke kommet. Den store stabiliteten i kognitiv fungering etter sykdomsdebut taler mot degenerasjon. Hvordan er det mulig at en person fungerer like godt på kognitive tester som tidligere hvis deler av hjernen har forsvunnet (Weinberger & McClure, 2002)? Det er dessuten påpekt at ulike eksterne

forhold kan føre til morfologiske forandringer, for eksempel gjennom det stresset som den psykotiske opplevelsen innebærer. Den nevrotoksiske hypotesen postulerer at psykosen i seg selv virker toksisk, og at dette kommer til syne i endringer i hjernestrukturer (Rund, 2014). Stress kan føre til økt kortisolnivå, noe som igjen kan føre til endringer i hjernen, f.eks. ved å påvirke volumet av ventrikler eller hippocampus. Også cannabis, alkohol, tobakk og fysisk inaktivitet er pekt på som faktorer som kan bidra til endringer i kortikale og ventrikulære volumer (Zipursky et al., 2013). Flere studier har også vist at stor intensitet i antipsykotikabehandling er forbundet med tap av hjernevev (Andreassen, Thompson, & Dale, 2014; Ho, Wassink, Ziebell, & Andreasen, 2011; Lieberman et al., 2005; Moncrieff & Leo, 2010; Navari & Dazzan, 2009).

Flere ubesvarte spørsmål

En rekke ubesvarte spørsmål gjenstår i tilknytning til det temaet vi nå har behandlet: schizofreni som en nevrokognitiv forstyrrelse. Her er noen av dem:

- Hvorfor er det 5–8 % flere som er født i de sene vintermånedene av dem som utvikler schizofreni (Mednick, Machon, Huttunen, & Bonett, 1988; Torrey & Yolken, 2014)?
- Hvorfor er det langt flere av dem som utvikler schizofreni, som har vokst opp i urbane strøk?
- Det synes å skje en viss grad av degenerasjon også etter sykdomsdebut (se ovenfor). Men skyldes disse endringene i hjernen en degenerativ prosess, eller ytre faktorer som langvarig bruk av nevroleptika?
- Hvorfor melder symptomene seg først i voksen alder når den grunnleggende (nevrokognitive) forstyrrelsen settes i gang mye tidligere, kanskje allerede i fosterstadiet?
- Hvorfor får personer med schizofreni så å si aldri revmatiske lidelser (revmatoid artritt)?
- Hvorfor er prevalensen av schizofreni så mye høyere hos menn enn hos kvinner?

Kliniske implikasjoner

Antipsykotika har effekt på positive symptomer hos 60–70 % av schizofrenipasientene. I den første tiden etter at 2. generasjon av antipsykotika ble introdusert, mente man at disse også hadde en bedre effekt på nevrokognisjon enn de tradisjonelle nevroleptika. Men etter hvert har en kommet til at antipsykotika har minimal effekt på nevrokognitive forstyrrelser. Man har funnet effektstørrelser

på 0,3–0,4 for kroniske pasienter (Keefe et al., 2007) og 0,3–0,4 for første-episode pasienter (Davidson et al., 2009). Men selv disse små effektstørrelsene ser ikke ut til å reflektere noe annet enn treningseffekter. Pasienter som har fått placebo, har oppnådd like stor bedring i kognitiv fungering (Kahn & Keefe, 2013).

Hva gjør man så når medikamenter ikke har noen effekt på selve «kjernen» i schizofreniene? I løpet av de siste 15 årene er det utviklet gode kognitive treningsprogrammer som er dokumentert å ha god effekt, med en «overall» effektstørrelse på 0,45 for de 39 studiene som inngikk i en ganske ny metaanalyse (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011).

Også i Norge er det gjennomført en doktorgradsstudie hvor en gruppe tidligdebuterende schizofrenipasienter som fikk psykoedukativ behandling, ble sammenlignet med en gruppe som fikk både psykoedukativ behandling og kognitiv trening (Ueland & Rund, 2005). I denne behandlingsstudien ble det dokumentert at kognitiv trening tilførte noe med hensyn til bedring i kognitiv fungering og symptomer, selv om forskjellen på de to gruppene ikke var stor. Ueland og medarbeidere gjennomfører nå en større behandlingsstudie hvor et forbedret kognitivt treningsprogram inngår (Lystad et al., 2014). Vi kan foreløpig konkludere med at kognitive treningsprogrammer er den mest effektive behandlingsmetoden for å remediere kognitive forstyrrelser. Men det gjenstår mye før disse programmene er utviklet til et nivå hvor endring av basale kognitive funksjoner har en signifikant overføringsverdi på daglige gjøremål.

Klinisk sett er det en stor utfordring at personer med begynnende schizofreni går altfor lenge før de blir oppdaget og kommer i behandling, i snitt omlag to år (Andreassen et al., 2014). Et viktig formål med det store TIPS-prosjektet, som har pågått i Norge og Danmark i 20 år, er å undersøke om det er mulig å forkorte tiden i ubehandlet psykose (DUP) gjennom ulike offentlige opplysningskampanjer og tidligoppdagingsteam. Vi har både i TIPS (Melle et al., 2004) og andre forskningsprosjekter (Marshall et al., 2014) vist at det er mulig.

Konklusjon

Det har skjedd et skifte i fokus innenfor schizofreniforskningen, hvor nevrokognisjon i løpet av et par tiår er blitt et helt sentralt begrep. Det er grundig dokumentert at de aller fleste schizofrenipasienter har en global kognitiv svikt, som ser ut til å utvikle seg gradvis fra helt tidlig i livet. Det er mange hypoteser om hva som setter i gang den avvikende nevrokognitive utviklingsprosessen. Det kan

være kombinasjoner av genetiske faktorer, infeksjoner i fosterstadiet, fødselskomplikasjoner eller andre forhold. Det er også pekt på flere forhold som kan medvirke til utviklingen av eller utløse en psykose, slik som psykiske traumer eller en dopaminerg dysregulering på et presynaptisk nivå. Slike faktorer kan ses som medierende for utvikling av en full psykose. Til sammen representerer den nevrokognitive forskningen et viktig gjennombrudd i forståelsen av schizofrenienes patogenese og har klare implikasjoner for behandling. Psykologer har vært helt sentrale bidragsytere i denne forskningen, likeledes i utviklingen av nye behandlingstilbud basert på kunnskap om nevrokognitive funksjoner ved schizofreni.

Referanser

REFERANSER

- Agartz, I., Brown, A. A., Rimol, L. M., Hartberg, C. B., Dale, A. M., Melle, I., . . . Andreassen, O. A. (2011). Common sequence variants in the major histocompatibility complex region associate with cerebral ventricular size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *70*(7), 696–698. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.02.034
- Allott, K., Liu, P., Proffitt, T. M., & Killackey, E. (2011). Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique. *Schizophr Res*, *125*(2–3), 221–235. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.001
- Andreassen, O. A., Thompson, W. K., & Dale, A. M. (2014). Boosting the power of schizophrenia genetics by leveraging new statistical tools. *Schizophr Bull*, *40*(1), 13–17. doi: 10.1093/schbul/sbt168
- Barder, H. E., Sundet, K., Rund, B. R., Evensen, J., Haahr, U., Hegelstad, W. T. V., . . . Friis, S. (2013). Ten year neurocognitive trajectories in first-episode psychosis. *Front Hum Neurosci*, *7*, 643.
- Bilder, R. M., Reiter, G., Bates, J., Lencz, T., Szeszko, P., Goldman, R. S., . . . Kane, J. M. (2006). Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *J Clin Exp Neuropsychol*, *28*(2), 270–282. doi: 10.1080/13803390500360554
- Brewer, W. J., Wood, S. J., Phillips, L. J., Francey, S. M., Pantelis, C., Yung, A. R., . . . McGorry, P. D. (2006). Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull*, *32*(3), 538–555. doi: 10.1093/schbul/sbj077

- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*, *167*(3), 261–280. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361
- Cancro, R., Sutton, S., Kerr, J., & Sugarman, A. A. (1971). Reaction Time and Prognosis in Acute Schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *153*(5), 351–&. doi: Doi 10.1097/00005053-197111000-00009
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*, *11*(3), 487–508.
- Crow, T. J., Delisi, L. E., Lofthouse, R., Poulter, M., Lehner, T., Bass, N., . . . et al. (1994). An examination of linkage of schizophrenia and schizoaffective disorder to the pseudoautosomal region (Xp22.3). *Br J Psychiatry*, *164*(2), 159–164.
- Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, *13*(1), 28–35. doi: 10.1002/wps.20087
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., . . . Kahn, R. S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*, *166*(6), 675–682. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08060806
- Elvevag, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol*, *14*(1), 1–21.
- Elvevag, B., & Weinberger, D. R. (2001). Neuropsychology in context of the neurodevelopmental model of schizophrenia. I C. A. Nelson & M. L. Collins (red.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience* (s. 577–595). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Flekkoy, K. (1975). Changes of associative performance in hospitalized schizophrenics: a 16-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*, *52*(5), 330–335.
- Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O’Leary, D., Ho, B. C., & Andreasen, N. C. (2002). Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry*, *159*(7), 1183–1189.
- Grawe, R. W., & Levander, S. (1995). Smooth pursuit eye movements and neuropsychological impairments in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, *92*(2), 108–114.

- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, *153*(3), 321–330.
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*, *1*(1), e1–e9. doi: 10.1016/j.scog.2014.02.001
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res*, *72*(1), 1–3. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.006
- Gur, R. E., Maany, V., Mozley, P. D., Swanson, C., Bilker, W., & Gur, R. C. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *155*(12), 1711–1717.
- Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol*, *60*(3), 229–242. doi: 10.1037/0003-066X.60.3.229
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426–445.
- Hirsch, S. R., & Weinberger, D. R. (2003). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell.
- Ho, B.-C., Wassink, T. H., Ziebell, S., & Andreasen, N. C. (2011). Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*, *128*(1–3), 66–75.
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*, *78*(1), 27–34. doi: 10.1016/j.schres.2005.05.010
- Holmen, A., Juuhl-Langseth, M., Thormodsen, R., Melle, I., & Rund, B. R. (2010). Neuropsychological profile in early-onset schizophrenia-spectrum disorders: measured with the MATRICS battery. *Schizophr Bull*, *36*(4), 852–859. doi: 10.1093/schbul/sbn174
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, *383*(9929), 1677–1687. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62036-X
- Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Erslund, L., . . . Thomsen, T. (2004). Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry*, *161*(2), 286–293.
- Insel, T. R. (2014). Mental disorders in childhood: shifting the focus from behavioral symptoms to neurodevelopmental trajectories. *JAMA*, *311*(17), 1727–1728. doi: 10.1001/jama.2014.1193

- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1107–1112. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., . . . Neurocognitive Working, G. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(6), 633–647. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.633
- Khandaker, G. M., Zimbron, J., Lewis, G., & Jones, P. B. (2013). Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med*, *43*(2), 239–257. doi: 10.1017/S0033291712000736
- Kobayashi, H., Isohanni, M., Jaaskelainen, E., Miettunen, J., Veijola, J., Haapea, M., . . . Murray, G. K. (2014). Linking the developmental and degenerative theories of schizophrenia: association between infant development and adult cognitive decline. *Schizophr Bull*, *40*(6), 1319–1327. doi: 10.1093/schbul/sbu010
- Landro, N. I., Orbeck, A. L., & Rund, B. R. (1993). Memory functioning in chronic and non-chronic schizophrenics, affectively disturbed patients and normal controls. *Schizophr Res*, *10*(1), 85–92.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., . . . Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, I. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, *353*(12), 1209–1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688
- Loberg, E. M., Jorgensen, H. A., & Hugdahl, K. (2004). Dichotic listening in schizophrenic patients: effects of previous vs. ongoing auditory hallucinations. *Psychiatry Res*, *128*(2), 167–174. doi: 10.1016/j.psychres.2004.01.011
- Lystad, J. U., Falkum, E., Mohn, C., Haaland, V. O., Bull, H., Evensen, S., . . . Ueland, T. (2014). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Performance and functional correlates. *Psychiatry Res*. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.060
- Marshall, M., Husain, N., Bork, N., Chaudhry, I. B., Lester, H., Everard, L., . . . Birchwood, M. (2014). Impact of early intervention services on duration of untreated psychosis: Data from the National EDEN prospective cohort study. *Schizophr Res*, *159*(1), 1–6. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.005

- Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O., & Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(2), 189–192.
- Meier, M. H., Caspi, A., Reichenberg, A., Keefe, R. S., Fisher, H. L., Harrington, H., . . . Moffitt, T. E. (2014). Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry*, *171*(1), 91–101. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12111438
- Melle, I., Larsen, T. K., Haahr, U., Friis, S., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., . . . McGlashan, T. (2004). Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry*, *61*(2), 143–150. doi: 10.1001/archpsyc.61.2.143
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, *23*(3), 315–336. doi: 10.1037/a0014708
- Mohn, C., Sundet, K., & Rund, B. R. (2012). The Norwegian standardization of the MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitive Battery. *J Clin Exp Neuropsychol*, *34*(6), 667–677. doi: 10.1080/13803395.2012.667792
- Moncrieff, J., & Leo, J. (2010). A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med*, *40*(9), 1409–1422. doi: 10.1017/S0033291709992297
- Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review. *Schizophr Bull*, *33*(1), 3–10. doi: 10.1093/schbul/sbl053
- Navari, S., & Dazzan, P. (2009). Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med*, *39*(11), 1763–1777. doi: 10.1017/S0033291709005315
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lonnqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*, *60*(2–3), 239–258.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull*, *10*(2), 160–203.

- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., . . . Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*, *165*(2), 203–213. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010042
- Oie, M., Sundet, K., & Rund, B. R. (2010). Neurocognitive decline in early-onset schizophrenia compared with ADHD and normal controls: evidence from a 13-year follow-up study. *Schizophr Bull*, *36*(3), 557–565. doi: 10.1093/schbul/sbn127
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., . . . McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, *361*(9354), 281–288. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12323-9
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*, *17*(12), 1228–1238. doi: 10.1038/mp.2012.23
- Rasmussen, K., Levander, S., & Sletvold, H. (1995). Aggressive and non-aggressive schizophrenics: Symptom profile and neuropsychological differences. *Psychology, Crime & Law*, *2*(2), 119–129.
- Read, J., Fosse, R., Moskowitz, A., & Perry, B. (2014). The traumagenic neurodevelopmental model of psychosis revisited. *Neuropsychiatry*, *4*(1), 65–79. doi: 10.2217/Npy.13.89
- Ripke, S., Neele, B., Corvin, A., Walters, J., Farh, K., Holmans, P., . . . Huang, H. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427. doi: 10.1038/nature13595
- Rodnick, E. H., & Shakow, D. (1940). Set in the schizophrenic as measured by a composite reaction time index. *American Journal of Psychiatry*, *97*(1), 214–225.
- Rund, B. R. (1982). The effect of distraction on focal attention in paranoid and non-paranoid schizophrenic patients compared to normals and non-psychotic psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research*, *17*(3), 241–250.
- Rund, B. R. (1985). Schizophrenia and psychology. Interviews with eight American psychologists about research and therapy with schizophrenia patients. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, *2*(Supplement), 1–92.
- Rund, B. R. (1986). Communication deviances in parents of schizophrenics. *Fam Process*, *25*(1), 133–147. doi: DOI 10.1111/j.1545-5300.1986.00133.x

- Rund, B. R. (1993). Backward-masking performance in chronic and nonchronic schizophrenics, affectively disturbed patients, and normal control subjects. *J Abnorm Psychol*, *102*(1), 74–81.
- Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, *24*(3), 425–435.
- Rund, B. R. (2009). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry*, *63*(3), 196–201. doi: 10.1080/08039480902767286
- Rund, B. R. (2011). Er shizofreni en degenerativ lidelse? I B. R. Rund (red.), *Schizofreni* (s. 43–61). Stavanger: Hertervig akademisk.
- Rund, B. R. (2014). Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. *Psychol Med*, *44*(8), 1577–1590. doi: 10.1017/S0033291713002341
- Rund, B. R., & Landro, N. I. (1990). Information processing: a new model for understanding cognitive disturbances in psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand*, *81*(4), 305–316.
- Rund, B. R., Landro, N. I., & Orbeck, A. L. (1997). Stability in cognitive dysfunctions in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, *69*(2–3), 131–141.
- Rund, B. R., Oie, M., & Sundet, K. (1996). Backward-masking deficit in adolescents with schizophrenic disorders or attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, *153*(9), 1154–1157.
- Rund, B. R., Sundet, K., Asbjornsen, A., Egeland, J., Landro, N. I., Lund, A., . . . Hugdahl, K. (2006). Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand*, *113*(4), 350–359. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00626.x
- Saccuzzo, D. P., & Braff, D. L. (1981). Early information processing deficit in schizophrenia. New findings using schizophrenic subgroups and manic control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, *38*(2), 175–179.
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*, *150*(1), 42–50. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.009
- Seidman, L. J., Buka, S. L., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2006). Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsychol*, *28*(2), 225–242. doi: 10.1080/13803390500360471
- Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Meyer, E. C., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., . . . North American Prodrome Longitudinal Study, G. (2010). Neuropsychology of the prodrome

- to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 67(6), 578–588. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.66
- Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Smith, C. W., Stone, W. S., Glatt, S. J., Meyer, E., . . . Cornblatt, B. (2006). Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophr Bull*, 32(3), 507–524. doi: 10.1093/schbul/sbj078
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49(1–2), 1–52.
- Specht, K., & Hugdahl, K. (2011). Funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI) ved psykotiske lidelser. I B. R. Rund (red.), *Schizofreni* (s. 170–191). Stavanger: Hertervig akademisk.
- Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A., & Montague, L. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res*, 65(2–3), 75–86.
- Stouten, L. H., Veling, W., Laan, W., van der Helm, M., & van der Gaag, M. (2014). Psychotic symptoms, cognition and affect as predictors of psychosocial problems and functional change in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 158(1–3), 113–119. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.023
- Sundet, K. (2011). Nevropsykologisk funksjonssvikt ved schizofreni. I B. R. Rund (red.), *Schizofreni* (s. 102–117): Hertervig Akademisk.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150(3700), 1187–1188.
- Szoke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Meary, A., Schurhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 192(4), 248–257.
- Thormodsen, R., Juuhl-Langseth, M., Holmen, A., & Rund, B. R. (2012). Visual backward-masking performance in a longitudinal study of early onset schizophrenia. *Psychiatry Res*, 200(2–3), 153–158. doi: 10.1016/j.psychres.2012.05.014
- Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2014). The urban risk and migration risk factors for schizophrenia: Are cats the answer? *Schizophr Res*. doi: 10.1016/j.schres.2014.09.027

- Ueland, T., & Rund, B. R. (2005). Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, *111*(3), 193–201. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00503.x
- Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Simonsen, C., Birkenaes, A. B., Jonsdottir, H., . . . Andreassen, O. A. (2008). Emotion perception and learning potential: mediators between neurocognition and social problem-solving in schizophrenia? *J Int Neuropsychol Soc*, *14*(2), 279–288. doi: 10.1017/S1355617708080314
- Vaskinn, A., Ueland, T., Melle, I., Agartz, I., Andreassen, O. A., & Sundet, K. (2014). Neurocognitive Decrements are Present in Intellectually Superior Schizophrenia. *Front Psychiatry*, *5*, 45. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00045
- Walker, E., & Lewine, R. J. (1990). Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients. *Am J Psychiatry*, *147*(8), 1052–1056.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *44*(7), 660–669.
- Weinberger, D. R., & McClure, R. K. (2002). Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry*, *59*(6), 553–558.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*, *168*(5), 472–485. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855
- Zipursky, R. B., Reilly, T. J., & Murray, R. M. (2013). The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull*, *39*(6), 1363–1372. doi: 10.1093/schbul/sbs135