

Barnschizofreni



- en kognitiv profil

Johanna Åsa Andrea Sjöblom
Institut for Psykologi
Københavns Universitet
Fagelement 391. Speciale
Handledare: Anders Gade
Extern handledare: Jens Richardt Jepsen
29 juni 2007

ABSTRACT

Childhood-onset schizophrenia, defined as onset before the age of 18, is a psychotic disease strongly related to adult-onset schizophrenia. The phenomenology, however, is characterized by a worse outcome, an insidious onset and a more serious clinical symptomatology. It has therefore been suggested that childhood-onset schizophrenia reflects a stronger biological etiology. The disease is probably neurodevelopmental as well as neurodegenerative in nature.

This Master's thesis examines childhood-onset schizophrenia from a cognitive perspective. The aim was to describe a cognitive profile of childhood-onset schizophrenia. 24 studies were reviewed for this purpose and z-scores were calculated, based upon 14 studies.

The cognitive profile shows a global pattern of deficits with a specific deficit in general memory. The most impaired cognitive deficits in childhood-onset schizophrenia are general memory, visual learning and memory, and speed of processing. The least impaired cognitive deficits in childhood-onset schizophrenia are immediate memory, attention and vigilance, and reasoning and problem solving. Compared to adult-onset schizophrenia, the cognitive profile of childhood-onset schizophrenia seems to be more global.

The relation of the cognitive dysfunctions with the clinical symptoms as well as with functionality is discussed. The weak relationship with the clinical symptoms and the strong relationship with functionality is in accordance with the view of cognitive dysfunctions being core symptoms of schizophrenia. Further studies are necessary to conclude the relation of the cognitive dysfunctions with the clinical symptoms and with functionality in childhood-onset schizophrenia.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1. INLEDNING	6
1.1. Problemformulering	7
1.2. Uppbyggnad.....	7
1.3. Definition av begreppet barnschizofreni.....	9
2. OM BARNSCHIZOFRENI	10
2.1. Barnschizofreni som en del av psykospektret	10
2.2. Diagnostik	11
2.3. Differential- och tilläggsdiagnoser	12
2.4. Förekomst	13
2.5. Etiologi	15
2.6. Tidig utveckling.....	17
2.7. Insjuknande	18
2.8. Prognos.....	19
2.9. Konklusion	21
3. SCHIZOFRENINS KLINISKA SYMPTOM	22
3.1. Indelning av symptomen.....	22
3.2. Hallucinationer	24
3.3. Vanföreställningar	25
3.4. Formella tankestörningar.....	26
3.5. Desorganiserat och katatont beteende.....	27
3.6. Negativa symptom.....	27
3.7. Konklusion	28
4. NEURODEGENERATION VS. NEURODEVELOPMENTALITET	29
4.1. Den neurodevelopmentala teorin.....	29
4.2. Den neurodegenerativa teorin.....	31

4.3. Integreringen av de två teorierna	33
4.4. Konklusion	34
5. SCHIZOFRENI OCH KOGNITION.....	35
5.1. Om schizofreni och kognition	35
5.2. Neurala avvikelser hos barn och ungdomar med schizofreni	38
5.3. Kognitiva avvikelser hos vuxna med schizofreni.....	40
5.4. Konklusion	42
6. ÖVERSIKT ÖVER STUDIER AV KOGNITIVA AVVIKELSER HOS BARN OCH UNGDOMAR MED SCHIZOFRENI	43
6.1. Introduktion till studierna.....	43
6.2. Introduktion till statistiska beräkningar.....	48
6.3. Introduktion till de kognitiva domänerna.....	49
6.3.1. Bearbetningshastighet.....	50
6.3.2. Uppmärksamhet och uthållighet.....	52
6.3.3. Arbetsminne	53
6.3.4. Verbal inläring/verbalt minne	54
6.3.5. Visuellt inläring/visuellt minne	55
6.3.6. Resonerande och problemlösning	55
6.3.7. Verbal förståelse.....	56
6.3.8. Övriga kognitiva domäner	57
6.4. Globala kognitiva färdigheter	58
6.5. Barn- versus vuxenschizofreni	59
6.6. Konklusion.....	60
7. SAMBANDET MELLAN KOGNITION OCH SYMPTOMATOLOGI.....	62
7.1. Om kognition och klinisk symptomatologi	62
7.2. De positiva och kognitiva symptomen	63
7.3. De desorganiserade och kognitiva symptomen.....	64
7.4. De negativa och kognitiva symptomen	65
7.5. Symptomatologins strukturella neurobiologi	66
7.6. Konklusion.....	67
8. DE KOGNITIVA DYSFUNKTIONERNAS FUNKTIONELLA BETYDELSE	68
8.1. Studier av vuxna med schizofreni.....	68

8.2. Betydelse för barn och ungdomar med schizofreni.....	70
8.3. Konklusion.....	72
9. KONKLUSION OCH PERSPEKTIVERING.....	73
9.1. Konklusion.....	73
9.2. Perspektivering.....	74
KÄLLHÄNVISNINGAR.....	75
BILAGA: Z-SCORES FÖR TEST	91

Antalet typenheter i denna pro gradu-avhandling utgör 175 026 tecken, vilket motsvarar 73 normalsidor enligt 2005 års studieordning.

Fotografi på pärmbild: Michael Jensen

Förkortningar

ADHD Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder; **APA** American Psychological Association; **DSM** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; **DUP** Duration of Untreated Psychosis; **ICD** International Classification of Diseases; **IQ** Intelligenskvot; **MATRICES** Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia; **NIMH** National Institute of Mental Health; **NIP** National Indikator Projekt; **WHO** World Health Organisation

1. INLEDNING

Schizofreni anses av många som en av de tyngsta psykiska sjukdomar som en individ kan drabbas av. Det är dessutom en sjukdom som framförallt anses förbehållen vuxna individer. Stereotypen av en schizofren patient är en vuxen kroniker som är inlagd på en psykiatrisk avdelning och som medicineras tungt. Största delen av dem som debuterar med schizofreni är också vuxna individer, men det finns en bråkdel som debuterar tidigt, före 18 års ålder. Denna pro gradu-avhandling¹ tar utgångspunkt i dessa barn och ungdomar som drabbas tidigt av denna sjukdom, som, trots mer än ett århundrades intensiv forskning, fortfarande räknas som något av ett mysterium, vilket bland annat Green (2001) samt Marenco och Weinberger (2000) konstaterar. Man har ännu i dag inte tillräckligt med kunskap för en fullständig förståelse av sjukdomens komplexitet.

Det är intressant att notera att man även inom vetenskap och läkekonst historiskt, inte bara av dagens stora allmänhet, har ansett schizofreni som varande en sjukdom förbehållen vuxna. Detta trots att föregångarna inom schizofreni, Emil Kraepelin (1919/1971) och Eugen Bleuler (1911), i början av det förra århundradet rapporterade om att schizofreni redan kan uppstå under barndomen. Till exempel Kraepelin kommenterade (s. 225) att det var ”striking [...], that the commencement of the malady for a certain percentage of the cases is placed in the earliest years of life.” Det som i dag benämns barnpsykos respektive barnschizofreni förknippades tidigare med en mängd olika störningar, framförallt autismspektrumstörningar. År 1972 ifrågasatte Rutter (s.315) barnschizofrenibegreppets bredd och diffushet och konstaterade att det inkluderade ”an astonishingly heterogeneous mixture of disorders with little in common other than their severity, chronicity, and occurrence in childhood.” Rutter påpekade också att diagnostiseringen var olika från psykiater till psykiater, vilket naturligtvis sågs som ett problem. Året innan hade Kolvin (1971; Kolvin et al., 1971) i en banbrytande studie skiljt mellan de individer som han betecknade hade ”late-onset” respektive ”early-onset psychosis”. Kolvin och medarbetare konstaterade också att fenomenologin skiljde sig på ett väsentligt antal av punkter. År 1978 reklamerade Eggers (s.22) för termen ”childhood schizophrenia” i en fenomenologisk studie av barnschizofrenins förlopp och prognos. Termen barnschizofreni var endast användbar “if clear schizophrenic symptoms, as found in adult schizophrenia, are present”, ansåg Eggers. I slutet av 1970-talet utkom slutligen de nya versionerna av International Classification of Diseases (ICD) (World Health Organisation (WHO), 1978) och Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (American Psychiatric

¹ Ordet pro gradu-avhandling är (finlands)svenskans ersättning för det danska ordet ”speciale.”

Association (APA), 1980) och dessa innehöll båda nya diagnostiska klassifikationer för barnpsykosor som i stort sett motsvarade psykosor manifesterade hos vuxna (Parry-Jones, 2001).

Barnschizofreni som begrepp har med andra ord insnävats och forskningen har hädanefter fokuserat på en schizofreni som är mer lik den schizofreni som observeras hos vuxna individer. I dag är diagnoskriterierna lika för såväl barn och ungdomar som för vuxna (APA, 1994; WHO, 1993). Schizofreni som existerande hos barn och ungdomar är dock fortfarande ett relativt outforskat fält, speciellt jämfört med den omfattande forskningslitteratur som finns på vuxenområdet. Till exempel Findling och medarbetare (1995) konstaterar att det finns betydligt färre undersökningar om barn och ungdomar än om vuxna. Trots att barnschizofreni är ett begrepp inom psykiatri finns det fortfarande en benägenhet till en smärre motvilja att diagnostisera barn med schizofreni, dels på grund av den ”labelling”-diskussion som pågår inom psykologin och psykiatri, dels på grund av osäkerhet omkring diagnostik och klassificering (Schaeffer & Ross, 2002; Parry-Jones, 2001; McKenna et al., 1994a). Forskningsfältet inom barnschizofreni är dock växande, vilket ger hopp om en ökande kunskap om dessa barn, vars prognos anses som ringa.

En hel del forskare inom ämnet intar ett kognitivt fokus, vilket även är ingångsvinkeln i denna pro gradu-avhandling. Det kognitiva perspektivet kan fungera som ett supplement till det kliniska perspektiv som används i diagnostiska sammanhang. Kunskapen om de kognitiva funktionerna hos individer med schizofreni kan medverka till vetskapen om hur dessa individer kan klara vardagens olika moment samt till utvecklandet av relevanta rehabiliteringsmöjligheter. Green (2001) nämner viktigheten av att finna alternativa fenotyper till dagens diagnostiska kriterier som ett sätt att få en ledtråd till schizofrenins genotyp – i detta sammanhang kunde neuropsykologin spela en viktig roll.

1.1. Problemformulering

Denna pro gradu-avhandlings syfte är att genom forskningslitteratur ta reda på vilka kognitiva avvikelser som existerar och eventuellt uppstår hos schizofrena barn och ungdomar. Målet är att framvisa en kognitiv profil av barn och ungdomar med schizofreni.

1.2. Uppbyggnad

Denna pro gradu-avhandling inleds med ett bredare fokus som en inblick i de särskilda förhållanden som berör barn och ungdomar med schizofreni. Dessa förhållanden är dessutom väsentliga för

senare diskussioner i pro gradu-avhandlingen. Förhållanden som berör schizofreni rent generellt ingår också i denna del. Därefter presenteras kognitionsbegreppet som en del av schizofreni. Här framläggs resultaten av en översikt (en så kallad review) av kognitiva avvikelser hos barn och ungdomar med schizofreni. En kognitiv profil presenteras. De kognitiva avvikelserna ingår därefter i presentationer, om förhållandet till de kliniska symptomen samt om deras funktionella betydning för barn och ungdomar med schizofreni.

För att ge läsaren en ytterligare överblick över denna pro gradu-avhandling presenteras respektive kapitel nedan.

Detta inledande kapitel ger en inledande beskrivning av ämnet barnschizofreni, med en kort historisk genomgång för att få en förståelse av var forskningen står i dag och vilken synen på barn och ungdomar med schizofreni är i dag. Därutöver ges en inledande beskrivning av pro gradu-avhandlingen, dess problemformulering och uppbyggnad samt avklarande av relevanta begrepp.

Kapitel två ger en utförligare beskrivning av schizofreni och den aktuella kunskap som råder på området. Kapitlet är ämnat till att ge läsaren en överblick över ämnet och pekar på fenomen som är specifika för just barnschizofreni, i förhållande till vuxenschizofreni.

Kapitel tre presenterar de kliniska symptomen för schizofreni, det vill säga dagens diagnoskriterier, med utgångspunkt i barnschizofreni.

Kapitel fyra presenterar de dominerande förklaringsmodellerna för schizofreni, den neurodegenerativa respektive den neurodevelopmentala teorin. Förklaringsmodellerna bygger delvis på fenomen som berörts i tidigare kapitel.

Kapitel fem inleder den kognitiva delen, med en allmän diskussion om kognition som en del av schizofreni. Därtill presenteras neurala avvikelser hos barn och ungdomar med schizofreni samt de kognitiva avvikelser som observerats hos vuxna med schizofreni.

Kapitel sex baserar sig på 24 studier om kognitiva avvikelser hos barn och ungdomar med schizofreni och är en översikt över dessa. Kapitlet presenterar och diskuterar en kognitiv profil av barn och ungdomar med schizofreni.

Kapitel sju diskuterar förhållandet mellan de kliniska symptomen och de kognitiva avvikelserna, för att ta reda på om det finns ett samband mellan de olika symptomdimensionerna.

Kapitel åtta presenterar de kognitiva avvikelsernas betydelse för funktionsnivån, utgående från studier av vuxna med schizofreni. Presentationen åtföljs av en diskussion om vilka implikationer de kognitiva dysfunktionerna kan ha för funktionsnivån hos barn och ungdomar med schizofreni.

Kapitel nio är ett sammanfattande kapitel och kommer med en konklusion på den problemformulering som ställdes upp i det inledande kapitlet. Därtill ges en perspektivering på det som framlagts i avhandlingen och på ämnet barnschizofreni och kognition.

1.3. Definition av begreppet barnschizofreni

Schizofreni definieras som en psykotisk sjukdom, eller en grupp sjukdomar, som stör individens tankeverksamhet, perception, känslor och motivation och som uppvisar symptom i form av bland annat vanföreställningar, hallucinationer och formella tankestörningar (Asarnow & Asarnow, 2003; Werry, 1996). Det handlar om en individuell sjukdom som tar sig olika uttryck hos olika individer. I denna avhandling behandlas barnschizofreni², en term som benämns med olika begrepp i litteraturen. I och med att begreppet barnschizofreni är det begrepp som används främst i svensk litteratur (se t.ex. Cullberg, 2004 och Gillberg & Hellgren, 2000) används detta genomgående här. I forskningen använder man dessutom begreppen tidig (early-onset) samt mycket tidig (very early-onset) schizofreni, om individer som insjuknar i schizofreni före 18 respektive 13 års ålder (Gillberg, 2001) – olika författare använder dock olika åldersskeden (se t.ex. Remschmidt et al., 1994) och denna indelning bör därför inte anses som definitiv. Med det bredare begreppet barnschizofreni avses i denna pro gradu-avhandling barn och ungdomar upp till 18 års ålder. Barnschizofreni skall betraktas i förhållande till vuxenschizofreni. Med vuxenschizofreni avses individer som insjuknar i schizofreni efter 18 års ålder.

² På engelska childhood-onset schizophrenia

2. OM BARNSCHIZOFRENI

Följande kapitel är ämnat som en inledning till schizofreni och har en faktuell betoning. Barnschizofrenins fenomenologi och natur diskuteras, för att förstå dess atypiskhet, och kapitlet pekar på eventuella likheter och skillnader som förekommer mellan schizofreni hos barn, ungdomar och vuxna.

2.1. Barnschizofreni som en del av psykosspektret

Begreppet psykos kan definieras som en rad mentala störningar som förorsakar “a serious disturbance in an individual’s reality testing as reflected by specific pathological signs” (Volkmar, 1996, s.843). Schizofreni är, liksom övriga tillstånd i schizofrenispektret³, en del av psykosspektret och anses vara den vanligaste typen av psykos, tillsammans med tillstånd inom det bipolära spektret. Patologierna som omtalas i definitionen utgörs av hallucinationer, vanföreställningar och tankestörningar och är således allmänna symptom, som alltså inte är specifika för ett visst sjukdomstillstånd. Psykosbegreppet är således främst relaterat till schizofrenins positiva och desorganiserade symptom, framom de negativa och kognitiva symptomen.⁴

Psykoserna indelas traditionellt i funktionella respektive organiska psykos. De organiska psykoserna utmärks av en tydlig organisk etiologi och till denna grupp tillhör exempelvis neurologiska tillstånd av olika slag, substansinducerade psykos samt metaboliska och hormonella störningar. Schizofreni är en del av de funktionella psykoserna, som utgörs av psykiska sjukdomar. Hit hör bland annat också tillstånd inom det bipolära spektret, reaktiva psykos och ångesttillstånd (Joshi & Towbin, 2002). Det problematiska vid en dylik indelning, det vill säga i organiska respektive icke-organiska psykos, är dock att även de funktionella psykoserna tycks ha en stark biologisk etiologi.

Schizofreni skiljer sig från övriga psykos genom den specifika symptomkombination, som presenteras i kapitel 3. Därtill har föreslagits att barnschizofreni skiljer sig från övriga barnpsykos på grund av ett högt antal premorbida störningar (Hollis, 2003). En del differentialdiagnostiska övervägelser bör tas i betraktning för att skilja mellan de olika psykoserna. Till exempel påpekar

³ Hit hör olika typer av schizofreni, såsom hebefren, kataton och paranoid schizofreni, samt bland annat schizotypisk och schizoaffektiv störning. Läsaren hänvisas till exempelvis den diagnostiska litteraturen (APA, 1994; WHO, 1993) för en närmare beskrivning av det schizofrena spektret.

⁴ Schizofrenins symptom och deras indelning diskuteras närmare i kapitel 3.

Werry med medarbetare (1994) att barnschizofreni i en del fall kan vara svår att skilja från de bipolära psykoserna, men differentialdiagnostiskt är de affektiva inslagen inte en framträdande del av schizofreni, vilket kan utesluta denna diagnos.

Enligt Cepeda (2007) tycks psykotiska symptom som ett isolerat fenomen inte vara helt ovanliga hos barn, men som en del av en funktionell psykos är de troligen dock desto ovanligare. Psykotiska symptom blir vanligare med stigande ålder, vilket innebär att barn drabbas mer sällan än ungdomar och vuxna. Birmaher (2003) uppger i en översikt att andelen barn med psykos i kliniska miljöer uppgår till 4%, vilket stämmer överens med Ulloa med medarbetares undersökning (2000). I icke-kliniska sampel antas andelen vara 1% (se Lord & Birmaher i Ulloa et al.).

2.2. Diagnostik

Trots flera decenniers forskning i schizofreni har man inte funnit en helt klar och tydlig enighet om hur schizofreni skall diagnostiseras – detta kunde vara ett uttryck för den komplexitet som schizofreni som fenomen utgör. En del forskare (bl.a. Bowie & Harvey, 2006) anser nämligen att de kliniska symptom som man i dag använder till diagnostisering är otillräckliga för en diagnos och att schizofrenins framfart och symptom är alltför individuell för att så att säga kunna sättas i bås. De två dominerande diagnosystemen, ICD-10 (WHO, 1993) och DSM-IV (APA, 1994), är trots allt relativt eniga i diagnostiken. Båda systemen grundar schizofrenidiagnosen på symptomatologi samt kliniska kännetecken, såsom varigheten av denna symptomatologi. Etiologiska orsaker nämns varken i ICD-10 eller i DSM-IV, vilket är naturligt då etiologin vid schizofreni fortfarande är ett öppet fält med många spekulationer. Etiologin diskuteras närmare i avsnitt 2.5.

Schizofrenidiagnosen i DSM-IV (APA, 1994) uppfattas som Kraepelinsk⁵, vilket i praktiken innebär att diagnoskraven här anses som mer restriktiva än i ICD-10 (WHO, 1994). ICD-10 anses däremot tillåta “considerably more clinical judgement, more elastic boundaries, and hence more variation in symptomatology, severity and outcome” (Werry, 1996, s.4; Cullberg, 2004; Hegarty et al., 1994). Denna skillnad mellan de två systemen har lett till att fler personer diagnostiseras med schizofreni med ICD-10 än med DSM-IV. Den skillnad som är betydelsefull i detta sammanhang är tidskravet: enligt riktlinjerna från APA skall de karaktäristiska symptomen för schizofreni aktivt ha

⁵ Kraepelin anses ha haft en snävare syn på schizofreni, bland annat på grund av att han såg schizofreni som en kronisk och degenerativ sjukdom, till skillnad från t.ex. Bleuler, som ansåg att det var möjligt att tillfriskna från sjukdomen (se t.ex. Werry, 1996; se även Kraepelin, 1919/1971 samt Bleuler, 1911). Hegarty (1994, s.1410) anser att DSM-kraven ”attend to duration of symptoms and course of illness in what might be termed a ”neo-Kraepelinian” trend.”

varit synliga under åtminstone en månads tid, medan tecken på sjukdomen skall ha observerats under sex månader. ICD-10 kräver dock endast en aktiv sjukdomsperiod på en månads tid.

I båda diagnossystemen är diagnosen baserad på studier av vuxna med schizofreni. Detta kan möjligen uppfattas som problematiskt, i och med att sjukdomens symptom hos barn och ungdomar inte nämns speciellt. DSM-IV (APA, 1994) nämner dock att eventuella utvecklingsmässiga svårigheter bör tas i betraktning vid bedömningen av enskilda karaktäristiska symptom och behandlar därtill ett antal tidiga differentialdiagnoser. I ICD-10 (WHO, 1993) nämns diagnosen hos barn inte alls. En större fokusering av denna tidiga åldersgrupp är nödvändig, i och med att diagnostiseringen tycks osäker hos de professionella. Till exempel McKenna med medarbetare (1994a) undersökte 71 barn som hade diagnostiserats med schizofreni – McKenna och hans forskargrupp kunde efter gedigen genomgång konstatera schizofreni hos endast 19 av de barn som deltog. Också Werry med medarbetare (1994) kunde konstatera en överdiagnostisering av schizofreni hos både barn och ungdomar. Det är glädjande att de professionella har fokus på schizofrenidiagnosen som förekommande hos barn och ungdomar, men värderingen av eventuella differentialdiagnoser skall inte underskattas, speciellt som rätt och tidig behandling kan utgöra en skillnad på framtida möjligheter för de individer det gäller. För barn och ungdomar är detta ännu viktigare, eftersom individer i denna åldersgrupp ofta anses ha en sämre prognos än vuxna (se avsnitt 2.8). Därför bör den utvecklingsmässiga tillgången tillgodoses vid diagnostiseringen, för att således hjälpa dessa barn och ungdomar i ett så tidigt skede som möjligt.

Diagnosen tycks stabil över tid, således att barn också som vuxna har samma diagnos. I Hollis (2000; 1999) longitudinella studie hade 80% av de individer som insjuknat i schizofreni i adolescensen samma diagnos som vuxna. Liknande resultat fann Röpcke och Eggers (2005). Själva symptomkriterierna presenteras i nästa kapitel.

2.3. Differential- och tilläggsdiagnoser

Som nämndes i inledningen ingick autismspektrumstörningar tidigare som en del av diagnosen barnschizofreni. I dag gör man dock en klar åtskillnad mellan dessa två diagnoser och kan utesluta dessa från varandra, eftersom insjuknandet inträffar på olika tidpunkter – som nämndes i inledningen benämnde till exempel Kolvin med medarbetare (1971, s.385) dessa två ”infantile psychosis” respektive ”late onset psychosis”. Vardera sjukdom utgörs dessutom av en egen symptomatologi. Autism kan ytterligare skiljas från barnschizofreni genom en avsaknad av

hallucinationer och vanföreställningar, tydliga affektavvikelser och ett stereotypt språk (Poustka, 2004). Det finns dock studier (t.ex. Konstantareas & Hewitt, 2001) som tyder på att det finns ett visst sammanhang mellan de två diagnoserna, bland annat delar en del välfungerande individer med autism karaktäristika med individer med schizofreni. Dessutom ses en viss komorbiditet med schizofreni hos individer med genomgripande utvecklingsstörning (se även Sporn et al., 2004).

Andra vanliga differentialdiagnoser är andra psykoser. Jacobsen och Rapoport (1998) nämner speciellt diagnosen ospecificerad psykos⁶ som en risk för överdiagnostisering av schizofreni. Vid observationer av desorganiserat beteende uppmanar APA (1994) att ADHD-diagnosen bör tas i betraktning, eftersom liknande desorganisationssymptom observeras mellan de två diagnoserna. Volkmar (1996) poängterar att man differentialdiagnostiskt även bör vara uppmärksam på barn med mental retardering samt barn med specifika motoriska eller språkliga störningar.

En del av de barn som diagnostiseras med schizofreni uppvisar också komorbiditet, således att de har ytterligare en eller flera andra diagnoser. Dessa kan exempelvis vara beteendestörningar av olika slag, enuresis eller encopres, depression, ADHD och separationsångest (R.G. Ross et al., 2006; Russell et al., 1989).

2.4. Förekomst

Schizofreni hos barn och tonåringar är, som nämnts, sällan förekommande. 1 av 10 000 barn tros insjukna i schizofreni före 14 års ålder (Nicolson & Rapoport, 2003). Mycket tidig schizofreni, det vill säga schizofreni hos barn under 10 års ålder, är mer sällan förekommande, prevalensen antas vara 1-5 per 100 000 barn (Eggers et al., 2000). Schizofreni hos barn under sex års ålder betecknas som ”extremely rare” (Beresford et al., 2005, s.430) och Volkmar (2001) påpekar att man bör vara extra försiktig att diagnostisera schizofreni hos förskolebarn, inte minst på grund av deras normala utveckling som bland annat inbegriper en stor del fantasi. I en del undersökningssampel rapporteras dock om fall helt ned till två års ålder (Schaeffer & Ross, 2002) och i flertalet undersökningar ingår barn som insjuknat före sex års ålder (se t.ex. R.G. Ross et al., 2006 och Russell et al., 1989). Jämför man med vuxna räknar man med att risken för att överhuvudtaget insjukna i schizofreni

⁶ I DSM-IV (APA, 1994) Psychosis not otherwise specified, vilket i ICD-10 (1993) torde ersätta Unspecified nonorganic psychosis. Denna diagnos har dock en del olika begrepp i forskningslitteraturen. National Institute of Mental Health (NIMH) föreslår till exempel begreppet ”multidimensionally impaired” (Jacobsen & Rapoport, 1998). Se Joshi och Towbin (2002) för en redogörelse av andra begrepp för denna diagnos.

ligger på 1% under ett helt liv och att 1 utav 100 vuxna insjuknar i sjukdomen (bl.a. Nicolson & Rapoport).

Ovanstående tal tyder med andra ord starkt på att schizofreni hos barn förekommer sällan, men att risken för att insjukna ökar under tonåren. Den största risken för att insjukna i schizofreni är under sen adolescens och tidig vuxendom (Remschmidt et al., 1994). Flertalet undersökningar visar att män insjuknar oftare och tidigare än kvinnor (Leung & Chue, 2000; Lewine et al., 1988) och bland de barn och ungdomar som insjuknar i schizofreni utgör pojkarna det dominerande könet (se bl.a. Werry, 1996; Asarnow & Asarnow, 2003; Maziade et al., 1996b; Green et al., 1992). Samplen i de undersökningar som genomgåts för detta tillfälle är dock inte entydiga: i den undersökning som Asarnow och kollegor (1995) utförde uppgick mängden av pojkar till 81% - i Remschmidt med medarbetares (2007) undersökning var mängden av flickor däremot större, den uppgick till 61%. Bidragande faktorer till en dylik olikhet i undersökningar kan dock vara metodologiska, såsom små sampel och olika upptagningsområden. De flesta undersökningar pekar på en större incidens hos pojkar. Denna prevalensmässiga ojämnheter mellan könen jämnar ut sig med stigande ålder, redan under adolescensen (Remschmidt et al., 1994), men det ser ut som att risken för insjuknande i schizofreni är något högre hos män ända upp till 45 års ålder (Castle et al., 1993). Lewine (1988) föreslår att denna könsskillnad kunde ha en biologisk bakgrund, genom en slags ”bromskloss” eller ”snabbutlösare”, som försenade insjuknandet hos kvinnor respektive skyndade på insjuknandet hos män. En annan förklaring kunde bestå i att män helt enkelt är mer utsatta för en mer allvarlig form av schizofreni, vilket Castle med medarbetare föreslår är av neurodevelopmental⁷ typ. En del studier, refererade av Maziades forskargrupp, tyder på att män, som, som beskrivet ovan, också insjuknar tidigare än kvinnor, även går igenom ett svårare sjukdomsförlopp, har en sämre framtidsprognos samt responderar sämre till neuroleptika – detta kunde stödja Castle och kollegors antagande. Maziade och medarbetare fann dock i sitt eget sampel inga skillnader mellan, bland annat, prognosen hos män respektive kvinnor med schizofreni.

Den sällsamma förekomsten av schizofreni hos barn och ungdomar samt den dominerande andelen av pojkar i denna åldersgrupp bidrar till att schizofreni i denna åldersgrupp anses för en ovanlig typ av schizofreni. Om denna atypiskhet i förhållande till vuxenschizofreni också reflekteras i etiologin är en aktuell, men ännu icke avklarad fråga.

⁷ Se närmare härom i kapitel 4.1.

2.5. Etiologi

Ovan framkom att barnschizofreni ses som en atypisk och sällan förekommande typ av schizofreni (se även Jacobsen & Rapoport, 1998). Schizofreni är överhuvudtaget en sjukdom med en ytterst individuell framtoning, således att symptomatologin och uppträdandet skiljer sig mycket mellan de individer som drabbas. Denna kliniska heterogenitet inverkar på svårigheterna att finna fram till schizofrenins etiologi (Bowie & Harvey, 2006). Barnschizofrenin tycks vara av en speciellt allvarlig och kronisk art, vilket Fish konstaterade redan år 1977. Fish framlade på denna tidpunkt en hypotes om att barnschizofreni troligen reflekterar en starkare biologisk disposition än den schizofreni som ses hos vuxna. Denna hypotes har senare fått stöd, bland annat genom diverse studier (för en översikt, se Kendler, 1988; se även Gochman et al., 2004; Asarnow et al., 2001; Green et al., 1992), som påvisar ett genetiskt samband. I dag slår man med säkerhet fast att en genetisk predisponering spelar en ytterst viktig roll för utvecklandet av schizofreni. En metaanalys av tvillingstudier på området, utförd av Sullivan med kollegor (2003), påvisar en heritabilitetsprocent på 81%, vilket måste anses indikera en stark genetisk faktor. Det är oklart vilken roll generna spelar för hjärnans utveckling och sålunda utvecklandet av schizofreni samt vilka gener som här har en roll, men genkandidater har föreslagits (Rapoport et al., 2005). Forskarna (t.ex. Asarnow, 1999) antar att den genetiska predisponeringen är ytterst komplex och kan spela en större roll för en del individer, medan den spelar en mindre roll för andra. Man har identifierat kromosomanomalier som kan ha betydelse för schizofreni, men inget har slagits fast, eftersom dessa, bland dem 22q11 (t.ex. Usiskin et al., 1999), inte är specifika för schizofreni (se Asarnow & Asarnow, 2003). Polymorfism har av NIMHs forskargrupp identifierats i sju möjliga gener hos både barn och vuxna med schizofreni (Ordoñez & Gogtay, 2006), men Rapoport med medarbetare påpekar att de polymorfismer som man tills vidare har identifierat ännu inte visat sig vara direkt involverade i utvecklingen av själva sjukdomen.

Genetiken kan dock inte till fullo förklara schizofrenins etiologi. Sullivan med kollegor (2003) fann även en miljömässig komponent, estimerad till 11%. Det är troligen, enligt Sullivans forskargrupp, mest sannolikt att tidiga faktorer påverkar. Flertalet undersökningar (t.ex. Cannon et al., 1999; Erlenmayer-Kimling et al., 1994; Mednick et al., 1988) har undersökt huruvida komplikationer under graviditet och förlossning kan ha betydelse för senare utveckling av schizofreni. I undersökningar av barn med schizofreni (se Jacobsen & Rapoport, 1998) ser ett samband på detta område inte ut att finnas, vilket är överraskande då undersökningar av vuxna faktiskt påvisar ett

samband mellan pre- och perinatale komplikationer och senare utveckling av schizofreni (M. Cannon et al., 2002; T.D. Cannon et al., 1999). Man har även undersökt faktorer inom familjen, såsom uttryckandet av emotioner eller förekomsten av kommunikationssvårigheter, men dessa studier har inte kunnat svara på huruvida eventuella svårigheter i familjen har medverkat till att en familjemedlem har utvecklat schizofreni eller om svårigheterna berott på att en individ med schizofreni varit en del av familjen (se Asarnow & Asarnow, 2003). Därtill finns studier som tyder på att tidiga händelser av traumatisk karaktär kan bidra till utvecklandet av schizofreni (Bak et al., 2005).

Det finns olika hypoteser om vad som sker neurobiologiskt, hit hör bland annat neurokemiska och neuroanatomiska dylika. Bland de tidigaste neurokemiska hypoteserna är dopaminhypotesen (Carlsson, 1987). Dopamin antas verka stimulerande på de psykotiska upplevelserna, och är därför troligen snarare en orsak till psykoser generellt än specifikt schizofreni. Andra neurotransmittorer, till exempel GABA och glutamat, antas i dag spela en roll, tillsammans med dopamin (Weinberger, 1997). Neuroanatomiskt har man funnit en mängd avvikelser (Jacobsen & Rapoport). Fynden har dock delvis varit motsägelsefulla, därtill har en del av fynden inte kunnat konstateras vara specifika för schizofreni (Sowell et al., 2000). Hos vuxna har man dock bland annat funnit förminskad cerebral volym, förstörd ventrikelvolum samt förminskad volym av de mediotemporala lobstrukturerna. En del fynd tros vara avvikande redan före insjuknandet, medan andra tycks uppstå i samband med insjuknandet (Jacobsen & Rapoport). Liknande fynd har även gjorts hos barn och ungdomar med schizofreni (Sowell et al.; Mehler & Warnke, 2002). Det är dock mest troligt att förbindelserna mellan hjärnans strukturer är skadade (C.A. Ross et al., 2006; Mehler & Warnke; O'Leary et al., 2000). Det finns studier (Nugent et al., 2007; Mehler & Warnke; Badura et al., 2001; Thompson et al., 2001; Chakos et al., 1994) som tyder på att barn med schizofreni har avvikelser av allvarigare karaktär än vuxna.

Etiologin tycks vara komplex och är troligen multifaktoriell, dock med dominerande heritabilitet. Bland annat Robert Asarnow (Asarnow och Asarnow, 2003) har framlagt en transaktionell modell, där insjuknandet i schizofreni ses som en interaktion mellan sårbarhet, genetiska faktorer, beskyddande faktorer och stressorer. Dessa faktorer kan tillsammans utgöra variationen för hur schizofreni uttrycks. Komplexiteten kräver att flera faktorer tas i betraktning, här bland biologiska och psykosociala faktorer. Barnschizofreni som en särskild typ av schizofreni kan medverka till att finna schizofrenins etiologi, speciellt eftersom "[the] etiological pathways and the etiological

substrates for the disorders [barnschizofreni och vuxenschizofreni] may be clearly discernable” (Cepeda, 2007, s.215).

2.6. Tidig utveckling

Genom retrospektiva studier har man försökt undersöka det premorbida beteendet hos barn som senare får diagnosen schizofreni. Flertalet studier (Eggers et al., 2000; Green et al., 1992; Asarnow et al., 1995; Maziade et al., 1996b; Russell, 1994; McClellan et al., 2003; Kolvin et al., 1971) påvisar att dysfunktionellt beteende av olika slag ofta föregår de psykotiska symptomen. I Eggers med medarbetares undersökning visade det sig att hela 10 av deras 11 patienter hade uppvisat beteende klassificerat som onormalt före insjuknandet. I undersökningar med större sampel, till exempel Russells samt McClellans med medarbetare, har tidigt onormalt beteende observerats i omkring 85% av försökspersonerna. Exempel på dylikt beteende är utvecklingsmässiga förseningar, socialt tillbakadragande, blyghet, ensamhet, intresslöshet, skolsvårigheter, aggressivt beteende och skolvägran. Introvert beteende tycks förekomma oftare än extrovert beteende. Utvecklingsmässigt sker förseningar isär i utvecklingen av språket och motoriken. Asarnow med medarbetare samt Russell påpekar även att en del barn ser ut att uppvisa ett autismliknande beteende under de första åren, med stora språkproblem, ritualistiskt beteende och socialt tillbakadragande – i respektive sampel visade det sig att dessa barn vanligen insjuknade tidigare. Generellt verkar barn, som insjuknar i schizofreni under barndomsåren, genomgå en svårare tidig, premorbid utveckling än individer som insjuknar i schizofreni som vuxna (Alaghband-Rad et al., 1995; Watkins et al., 1988). Det är möjligt att barn också uppvisar svårare premorbida störningar än individer som insjuknar i schizofreni under tonåren (Rhinewine et al., 2005). De tidiga premorbida störningarna har ett eventuellt samband med de kognitiva dysfunktioner som observeras efter insjuknande (Silverstein et al., 2002).

Enligt Eggers (2000) och McClellan (2003) med respektive medarbetare bör svårigheter med social anpassning samt tendenser till tillbakadragande ses som indikativa faktorer på en psykotisk sjukdom. Bägge forskargrupper understryker dock också att dessa faktorer snarare har ett retrospektivt värde än ett prediktivt värde i sig själv och att den tidiga utvecklingen därför främst är viktig i diagnostiseringsyfte. De symptom som presenteras ovan är alltför generella för att kunna förutsäga en viss diagnos och bör därför ses an med varsamhet. På grund av den tidiga förekomsten av dysfunktionella symptom kan de premorbida störningarna möjligen ses som ”behavioral

manifestations of the genetic liability of schizophrenia” (Asarnow, 1999, s.I/7). Den höga förekomsten av förseningar i den tidiga utvecklingen kombinerat med senare dysfunktionalitet tycks alltså markera skillnaden mellan schizofrenin som manifesterad hos barn, ungdomar och vuxna.

2.7. Insjuknande

Vanligen betecknas insjuknande som början av en sjukdom. Green (2001, s.47) definierar däremot insjuknandet i schizofreni som ”the end product of predisposition mixed with risk factors.” Vid schizofreni omtalas vanligen insjuknandet som den tid då de kliniska symptomen sätter in hos individen. Insjuknandet föregås ofta av en prodromalfas, som närmast kan betraktas som en övergång till schizofreni (bl.a. Eggers et al., 2000).

Ett särskilt kännetecken för schizofreni hos barn tycks vara ett smygande, framom ett akut, insjuknande (Eggers et al., 2000; Asarnow et al., 1995; Green et al., 1992; Kolvin et al., 1971). I de undersökningar som här nämns utgör barn som insjuknar smygande i schizofreni mellan 72 och 88% av samplet. Talen kan skilja, dels på grund av metodologiska orsaker, men också på grund av åldern på de barn som ingår i samplet. Med högre ålder blir det nämligen vanligare med ett akut insjuknande, vilket Russell (1994), Werry med medarbetare (1994), Eggers (1978) samt Röpcke och Eggers (2005) kan konstatera i respektive sampel med ungdomar. Till exempel de ungdomar som deltog i Röpcke och Eggers undersökning var i medeltal 16 år gamla vid insjuknandet, av dessa insjuknade 61% smygande, vilket är en lägre andel än hos de barnsamplet som ovan presenterades. De flesta av de barn som insjuknar, såväl akut som smygande, genomgår en prodromalfas. De prodromala symptomen hos barn karaktäriseras av ”unusual, non-specific prepsychotic behavioural changes that [contrast] to a greater or lesser degree with the child’s premorbid development” (Eggers et al., 2000, s.31).

Det tidiga insjuknandet kombinerat med smygande insjuknande anses som en negativ prognostisk faktor. Även om schizofreni som yttrar sig smygande kan vara svår att upptäcka och därmed förlänga tiden tills rätt slags behandling sätts i gång, kunde Röpcke och Eggers (2005) inte finna en korrelation mellan DUP (duration of untreated psychosis)⁸ och prognos. De antar sålunda (s.348) att “insidious onset belongs to a different type of schizophrenia with a worse outcome, independent of

⁸ Cullberg (2004, s.151) definierar DUP som tiden ”mellan de första psykotiska symptomen och den tidpunkt då patienten får adekvat psykiatrisk hjälp”.

early or late treatment.” Den stora andel av barn som insjuknar smygande indikerar igen att barnschizofrenins förlopp åtskiljer sig från vuxenschizofreni.

2.8. Prognos

Definitionen av god respektive dålig prognos skiljer sig dock betydligt mellan olika undersökningar. En god prognos kan innebära allt från till exempel full återhämtning (det vill säga en tydlig frånvaro av symptomen) till en mer funktionell definition i egenskap av deltagande i arbetsmarknad eller utbildning till en individuell fråga om livskvalitet. Ofta är definitionen dock bred och omfattar flera aspekter. Därtill kan prognoserna vara kort- eller långsiktiga. Problematiken med att definiera vad en god prognos är kan, tillsammans med en rad andra metodologiska olikheter, till exempel speglas i det faktum att de longitudinella studier som finns har funnit full återhämtning hos mellan 3 och 51% av barn och ungdomar som har insjuknat i schizofreni (se Maziade et al., 1996b eller Asarnow et al., 2004 för en närmare redogörelse). Asarnow med medarbetare konkluderar dock med att konstatera att full återhämtning tycks vara sällan förekommande hos individer som insjuknar i schizofreni som barn.

Överlag anses prognosen för de barn som insjuknar i schizofreni vara av sämre karaktär, speciellt vid jämförelse med vuxna med schizofreni. Hegarty med medarbetares (1994) metaanalys av 320 studier mellan åren 1895 och 1992 visade att 40,2% vuxna individer med schizofreni hade uppnått en ”favorable outcome”. Författarna konstaterar dock att detta tal ser ut att ha sjunkit under de senaste decennierna, troligen på grund av den neokraepelinska trend som medverkat till strängare diagnostiska krav i DSM. Remschmidt med medarbetares undersökning (1994) kan illustrera detta: 78% av de ungdomar som insjuknat i schizofreni som barn hade inte återhämtat sig sett med DSM-III-kriterier. Andelen kroniker uppgick endast till 56% med ICD-10-kriterier.

Att se hur individer med schizofreni klarar sig funktionellt innebär att se till individens dagliga fungerande bland annat på arbete eller under utbildning, i sociala relationer och på självständigt boende (Hollis, 2000). I Green med medarbetares studie (1992) utskrevs endast en knapp tredjedel (29%) tillbaka till hemmet efter uppehåll för observation och diagnostisering på en barnpsykiatrisk avdelning: resterande barn utskrevs antingen till boenden för behandling (50%) eller inlades under en längre tid på en psykiatrisk avdelning (8%). Liknande resultat fann Kolvin (1971) och Russell (1989) med respektive medarbetare. I Röpcke och Eggers longitudinella undersökning (2005) hade 21% av de individer som insjuknade som barn en god psykosocial utveckling, definierad som en

funktionell vardag med relationer, arbete eller utbildning samt eget boende, efter 15 år. 28% hade moderata svårigheter, på åtminstone en av ovanstående, medan hela 51% hade allvarliga eller mycket allvarliga svårigheter.

Barn verkar vara mer resistent mot den medicinska behandlingen, vilket visar sig genom att många barn fortsättningsvis uppvisar symptomatologi efter längre tids behandling, denna är dock mindre påtaglig (Green et al., 1992). Detta kan bidra till att full återhämtning förekommer så sällan. I en longitudinell undersökning av Hollis (2000; 1999) var det således endast 12% av de individer som insjuknat under tonåren (vid omkring 14 års ålder) som återhämtat sig fullt ut efter 12 år. Nästan hälften uppvisade fortfarande allvarliga symptom efter 12 år. Trots de olika sätten att definiera utfallet på, funktionellt respektive symptomvässigt, kan man på basis av Hollis samt Röpcke och Eggers (2005) undersökningar konstatera att åtminstone omkring hälften av dem som insjuknar tidigt i schizofreni har en prognos som bör ses allvarligt an. Symptomvässigt kan man tillägga att det faktum att symptomen fortfarande är kvar inte nödvändigtvis behöver innebära en allvarlig prognos. Green (2001) påpekar dessutom att den personliga upplevelsen naturligtvis är en viktig indikator för en individs välmående.

Flera faktorer medverkar till en dålig prognos. Det tidiga insjuknandet tycks vara en dålig prognostisk faktor (Renschmidt et al., 1994; J.R. Asarnow et al., 1994). Därtill tycks typen av insjuknande, det vill säga smygande framom akut, spela roll. Svår premorbid anpassning leder också till en sämre prognos (J.R. Asarnow et al.; Werry et al., 1994), liksom möjligen kvantiteten och kvaliteten av såväl den psykosociala som farmakologiska behandlingen. Familjemässiga orsaker kan också ha en betydelse, speciellt nivån av stress i familjen, samt det stöd som familjen kan ge individen. Också komorbid presentation spelar roll för prognos (J.R. Asarnow et al.).

Typen av symptomatologi (se kapitel 3) har också visat sig kunna spela in på prognos, men resultaten från undersökningar är dock inte entydiga om man ser till vilkendera symptomatologi som leder till svårare prognos. Det är konstaterat att negativ symptomatologi möjligen kan förutse sämre livskvalitet (Bow-Thomas et al., 1999), sämre psykosocialt fungerande (Dickerson et al., 1999), sämre kvalitet på interpersonella relationer och sämre arbetsprestation (Milev et al., 2005; även Renschmidt et al., 1994). Undersökningar visar även att svår positiv symptomatologi kan ha en inverkan på prognos (Maziade et al., 1996a; 1996b; Roy & DeVriendt, 1994). Fler undersökningar pekar på negativ symptomatologi som en dålig prognostisk faktor, men det är möjligt att i och med att de olika typerna av symptomatologi bidrar på olika sätt till sjukdomens uttryck bidrar de även på olika sätt på hur individen fortsättningsvis fungerar. Symptomatologin kan troligen bidra till att

förutsäga prognosen endast om den är svår och väldigt framträdande. Därför tycks de kognitiva symptomen vara mer prediktiva som prognostiska faktorer (Mueser, 2000). De kognitiva symptomen, och deras prognostiska betydelse, beskrivs närmare i senare kapitel.

Det är tydligt då man ser till ovanstående att prognosen för barn och ungdomar som insjuknar i schizofreni är sämre än den är för vuxna som insjuknar i schizofreni. Huruvida detta är på grund av en starkare biologisk faktor som medverkar till ett mer allvarligt sjukdomsförlopp är hypotetiskt, men inte fastlagt. Även prognostiskt tycks barn och ungdomar med schizofreni skilja sig från vuxna med schizofreni, således att den prognostiska utvecklingen hos förstnämnda tycks allvarligare. Hursomhelst innebär kunskapen om den prognostiska utvecklingen hos barn och ungdomar med schizofreni att intervention bör sättas in i ett så tidigt skede som möjligt för att på bästa sätt förhindra en negativ utveckling av livskvaliteten på lång sikt.

2.9. Konklusion

Ovan har främst skillnaderna mellan barn, ungdomar och vuxna som drabbats av schizofreni dragits upp. Den svåra prognosen, det smygande insjuknandet och de allvarliga premorbida störningarna har diskuterats, liksom den större andelen av pojkar och de möjligen mer markerade biologiska störningarna. Likheterna är dock större än skillnaderna, men fenomenologin tycks mer atypisk i denna åldersgrupp. På grund av de grundläggande likheterna åldersgrupperna emellan används som nämnt de samma diagnoskriterierna för samtliga individer med schizofreni. Diagnoskriterierna presenteras i följande kapitel.

3. SCHIZOFRENINS KLINISKA SYMPTOM

Följande kapitel presenterar de kliniska symptom som uppträder hos schizofrena individer. Symptomen presenteras enligt de diagnostiska kriterierna i DSM-IV (APA, 1994) och i ICD-10 (WHO, 1993). Kapitlet inleds med en presentation av indelningen av symptomen och åtföljs därefter av en presentation av symptomen var för sig. Som nämndes i kapitel 2 sker diagnostiseringen på lika villkor hos barn, ungdomar och vuxna. Här nedan nämns dock de utvecklingsmässiga skillnader som åtföljer symptomen hos barn och ungdomar.

3.1. Indelning av symptomen

Symptomatologin vid schizofreni är inte patognomonisk, det vill säga utgörs av ett enda karaktäristiskt symptom som är specifikt för schizofreni, utan diagnosen schizofreni utgörs av en kombination av de kliniska symptom som nämns nedan (APA, 1994; WHO, 1993). De flesta symptom, som kan uppträda i olika former, går enskilt igen i diagnoser för andra psykiska störningar⁹ (Cepeda, 2007; Edelson, 2006; Metsänen et al., 2006; Thoma & Daum, 2005; Takaoka & Takata, 2003; Manfred & Andermann, 1998; Caplan, 1994a; del Beccaro et al., 1988), vilket innebär att fokus vid diagnostiseringen bör ligga på symptomkombinationen. Det är viktigt att påpeka att variationen för symptomatologi, tidsram och fasering är stor mellan individer: detta kan bäst bildliggöras genom Werrys (1996) påstående att det mest karaktäristiska vid schizofreni är dess förutsäglighet och oförutsäglighet. Också hos barn är symptomatologin mångfasetterad och ostabil (Eggers & Röpcke, 2004). Schizofreni är således en ytterst heterogen psykisk sjukdom.

En del försök har gjorts på att indela symptomen i överordnade dimensioner. Traditionellt indelas de i positiva respektive negativa symptom, vilket även beskrivs i DSM-IV (APA, 1994). De positiva symptomen beskrivs som produktiva, hit räknar APA till exempel hallucinationer och vanföreställningar. De överordnade negativa symptomen utmärks av en allmän förminskning av aktivitet eller en förlust av de normala funktionerna, hit hör till exempel bristen på motivation och intresseförlust (se även Andreasen 1984a; 1984b). Flertalet studier (refererade i Roy & DeVriendt,

⁹ Några exempel: tankestörningar förekommer också hos patienter med mani (Metsänen et al., 2006), negativa symptom hos patienter med depression och Parkinsons sjukdom (Thoma & Daum, 2005), katatoni hos patienter med autism och affektiva tillstånd (Takaoka & Takata, 2006) och visuella hallucinationer hos patienter med epilepsi och migrän (Manfred & Andermann, 1998). Det bör påpekas att de fenomen som nämnts inte nödvändigtvis är vanligt förekommande vid respektive sjukdomstillstånd.

1994) föreslår dock att symptomdimensionerna är tre framför enbart två och författarna själva, Roy och DeVriendt, anser att åtminstone tre dimensioner behövs för att beskriva symptomen vid schizofreni. Dessa dimensioner utgörs av en negativ dimension, en positiv dylik (eller, som Roy och DeVriendt (s.408) mer explicit uttrycker det, "une facteur de "distorsion de la réalité"¹⁰,"") samt en desorganiserad dimension. En senare metaanalys har bekräftat denna tredimensionalitet (Grube et al., 1998).

ICD-10 (WHO, 1993) använder sig dock inte av ovanstående indelning, utan talar i stället om förstarangssymptom, ett begrepp som myntades av Schneider (1967). Begreppet förstarangssymptom används i ICD-10, som i stora drag följer Schneider, om upplevelser av tankepåverkan, tredje persons hörselhallucinationer, upplevelser av att vara styrd, kroppsliga upplevelser av att vara påverkad av utomstående krafter samt vanföreställningar som upplevs perceptuellt. Förstarangssymptom är, enligt Schneider, symptom som är av vikt för diagnosen schizofreni.

Symptomen nedan presenteras från en utvecklingsmässig synvinkel, så att de aspekter som gäller vid barn- och ungdomsschizofreni nämns. Kärnsymptomen verkar vara kvalitativt lika varandra hos barn, ungdomar och vuxna, men har utvecklingsmässiga variationer (Russell, 1994; Eggers & Röpcke, 2004). Generellt är symptomen i tidig ålder vagare, mer diffusa samt mindre specifika än i vuxen ålder (Volkmar, 1996). Dessutom tycks de psykotiska symptomen hos barn, enligt Russell (s.638), vara av "relatively ego-syntonic nature", vilket innebär att barnet upplever psykosen som det normala, som en del av sitt medvetande – enligt Russell troligen på grund av det smygande och tidiga insjuknande som inneburit att barnet en stor del av sitt unga liv levt med dessa upplevelser. Det är också möjligt att desorganiserade och negativa symptom är vanligare fenomen hos barn och ungdomar med schizofreni än hos vuxna med schizofreni (Fagerlund et al., 2006).

Förutom den utvecklingsmässiga aspekten är en kulturell dylik viktig att ha i åtanke. Schizofreni har konstaterats i samtliga kulturer som studerats (se översikt av Draguns & Tanaka-Matsumi, 2003). Schizofrenins uttryck bör därför ses utgående från den kontext individen lever i, inte minst på grund av normalitetsbegreppets olikhet mellan kulturer, till exempel i fråga om hallucinationer och vanföreställningar (ibid.; APA, 1994). De kulturella aspekterna av schizofreni diskuteras dock inte ytterligare här, utan lämnas till ett annat sammanhang.

En diagnos för schizofreni ställs, enligt både ICD-10 (WHO, 1993) och DSM-IV (APA, 1994), på basis av att en individ antingen upplever åtminstone ett av de symptom som nämns ovan (som av

¹⁰ Begreppet 'reality distorsion' presenterades av Liddle i en avhandling år 1984 (se Liddle, 1987). Han presenterade de tre syndromen/dimensionerna som psykomotorisk fattigdom, desorganisation och verklighetsförvrängning.

ICD-10 beskrivs som förstärangssymptom), upplever kontinuerliga vanföreställningar med bisartt¹¹ innehåll eller upplever minst två av följande symptom: kontinuerliga hallucinationer eller hallucinationer med vanföreställningar utan affektivt innehåll, formella tankestörningar, kataton eller desorganiserat beteende eller negativa symptom. DSM-IV (s.285) framhäver även en funktionell definition, således att sociala eller yrkesmässiga dysfunktioner kan vara tecken på schizofreni, eller under barndom och adolescens ”failure to achieve expected level of interpersonal, academic, or occupational achievement.” Schizofreni delas traditionellt upp i undergrupper, såsom paranoid schizofreni, hebefren schizofreni och kataton schizofreni, men detta är enligt Werry (1996) inte relevant i barnschizofreni. En vidare indelning anses heller inte nödvändig för denna pro gradu-avhandlingens föremål.

Också de kognitiva dysfunktionerna har föreslagits vara kärnsymptom i schizofreni (se t.ex. Gold, 2004). De kognitiva symptomen behandlas dock senare i denna pro gradu-avhandling och kommenteras endast i detta kapitel där det anses relevant.

3.2. Hallucinationer

Hallucinationer kan definieras som perceptioner utan motsvarande stimuli i den yttre verkligheten. Hallucinationerna kan upplevas genom samtliga sinnesmodaliteter – vanligast förekommande bland både barn, ungdomar och vuxna med schizofreni är dock hörselhallucinationer. Bland annat Volkmar (2001) och Russell (1994) uppger att omkring 80% av de barn som diagnostiseras med schizofreni upplever hörselhallucinationer. Visuella hallucinationer förekommer bland omkring 45% barn med schizofreni (Eggers, 1987; J.R. Asarnow et al., 1994), vilket betyder att de visuella hallucinationerna är mer förekommande hos barn än hos vuxna¹² (APA, 1994; Kolvin et al., 1971). Hallucinationer utgående från smak-, lukt- och känselsinnena förekommer i mindre grad (Russell; J.R. Asarnow et al.). Flera sinnen kan kopplas samman i hallucinationerna, ett vanligt förekommande fenomen är till exempel kombinationen av visuella hallucinationer med hörselhallucinationer (Russell et al., 1989; Kolvin et al.).

Hallucinationer tar sig uttryck på samma sätt hos barn och ungdomar som hos vuxna, men med åldersmässig variation. Hallucinationerna upplevs till exempel ofta som mer ihållande under skol- och tonåren, men är ämnesmässigt mer flytande och mindre komplexa (Volkmar, 2001). Temat i

¹¹ ICD-10 (WHO, 1994, s.66) definierar bisartt som ”fuldständigt umuligt samt kulturellt uacceptabelt.”

¹² Visuella hallucinationer antas inte vara särskilt förekommande hos vuxna med schizofreni, även om Manfred och Andermann (1998, s.1825) påpekar att de troligen är ”more common in schizophrenia than originally thought.”

hallucinationerna, som är förknippade med barnets ålder och utvecklingsgrad, kan hos yngre barn handla om leksaker, monster och djur, medan de med åldern handlar om andra, åldersrelaterade, teman.

Hörselhallucinationerna uttrycks genom en eller flera röster som kommenderar, diskuterar eller kommenterar barnet, ofta i negativa och skrämmande ordalag. Temat kan exempelvis vara av religiöst eller förföljande slag, men kan variera (Eggers, 1987; Volkmar, 2001; Volkmar, 1996) – Russell med medarbetare (1989, s.403) berättar om en pojke som hörde röster med så olika budskap som ”murder your stepfather” och ”go play outside”. Speciellt de visuella hallucinationerna kan vara väldigt tydliga och mångtydiga i denna åldersgrupp (Eggers; Volkmar, 1996), liksom taktila hallucinationer kan upplevas som väldigt verkliga.

3.3. Vanföreställningar

Vanföreställningar definieras som ”ett tankeinnehåll eller en uppfattning om verkligheten som klart avviker från det som omgivningen tycker är rimligt”, vilket innebär avvikelser av normativt, kulturellt och utvecklingsmässigt slag (Cullberg, 2004, s.36). Omkring hälften av de barn som diagnostiseras med schizofreni upplever vanföreställningar, men detta är dock speciellt ovanligt hos de barn som utvecklar schizofreni före 10 års ålder (Volkmar, 2001; Green et al., 1992).¹³ Sistnämnda kan bero på yngre barns svårighet att skilja mellan fantasi och verklighet kombinerat med outvecklat logiskt resonande, vilket kan medverka till svårigheten att upptäcka vanföreställningar. Antalet vanföreställningar ökar dock, isär i samband med adolescensen (Eggers & Röpcke, 2004; Russell, 1994). En del individer kan uppleva vanföreställningar åtföljda av hallucinationer, detta är dock mindre vanligt förekommande (Green et al.).

Vanföreställningar är hos barn varken särskilt utförliga, komplexa, innehållsrika eller systematiska, något som dock ändrar sig med stigande ålder (Eggers & Röpcke, 2004; Volkmar 2001; Russell, 1994). Eggers (1987) observerade de första systematiska vanföreställningarna hos barn mellan 11 och 14 års ålder.¹⁴ Innehållet i dessa vanföreställningar kunde vara paranoida tankar, hypokondriska

¹³ Andra studier ger dock högre tal: t.ex. J.R. Asarnow med medarbetare (1994) fann i sitt sampel i åldersgruppen 6-11 år att hela 81% hade tydliga vanföreställningar. Man kunde dock spekulera i om den höga procentenheten berodde på ett mindre sampelantal.

¹⁴ Intressant är att de barn som Eggers (1987) hade observerat vanligen hade en högre intelligenskvot och hade tidigt funderat på filosofiska och metafysiska frågeställningar. Eggers och Röpcke (2004, s.406) ger exempel på ett barn som insjuknat i schizofreni vid 11 års ålder. Han hade vid sex års ålder gjort sig tankar omkring livet med icke-åldersadekvata funderingar och uttryck som ” Man muss an den Herbst des Lebens denken” och ”Ich betrachte dieses Leben nur als Übergangszeit.”

bekymmer, religiösa funderingar eller grandiosa föreställningar. Hos tonåringar tycks det grandiosa temat dominera, medan vanföreställningarna hos yngre barn tycks kretsa omkring fantasifigurer, djur och familjemedlemmar (Volkmar, 2001).

3.4. Formella tankestörningar

De formella tankestörningarna utgörs av störningar i individens organisering och presentation av sina tankar. Störningarna kan indelas i tre kategorier: avvikelser i mängden av tal, avvikelser i integreringen av tal samt avvikelser i talproduktionen (Harvey, 2000). Dessa störningar uttrycks närmare bestämt genom exempelvis språkfattigdom, lösa associationer, inkoherens, ologiskt tänkande, ekolali, tankeblockad, neologism och innehållsfattigt tal (Volkmar, 2001; WHO, 1993). Uttryck och svårhetsgrad varierar dock mellan individer (Metsänen et al., 2006). Den diagnostiska litteraturen använder begreppet språkliga tankestörningar (WHO, 1993) respektive desorganiserat tal (APA, 1994), främst för att detta begrepp mer specifikt sätter fokus på tankens uttryckande genom språket.¹⁵ Den vetenskapliga litteraturen använder sig dock av begreppet formella tankestörningar, vilket är orsaken till att det begreppet används i detta sammanhang.

I och med att förmågor som är nödvändiga för kommunikation utvecklas under skolåldern är det viktigt att inta en utvecklingsmässig tillgång vid värderingen av de formella tankestörningarna i denna åldersgrupp (Volkmar, 2001; Caplan, 1994b). Caplans forskargrupp (1990b) har funnit en utvecklingsmässig effekt på typen av formella tankestörningar, i och med att yngre barn med schizofreni vanligen använder sig av lösa associationer och ologiskt tänkande¹⁶. Språkfattigdom förekommer sällan, hos varken barn eller ungdomar, vilket enligt Caplan (1994b) kunde bero på att barn rent utvecklingsmässigt inte använder sig av ett diskursivt och utförligt språk, förmågor som krävs för att kunna värdera språkets rikedom. Inkoherens, eller brist på sammanhang, förekommer sällan, detta gäller samtliga åldersgrupper. Volkmar (2001) räknar med att cirka hälften av de barn som insjuknar i schizofreni även uppvisar tankestörningar. Detta har även de flesta studier kunnat konkludera (Asarnow et al., 2004; Kolvin et al., 1971). Tankestörningarna verkar vara stabila över tid som symptom om de är av allvarlig karaktär (Metsänen et al., 2006). Detta kan möjligen förklaras med deras eventuella samband med de kognitiva symptomen, vilket diskuteras närmare i ett senare kapitel.

¹⁵ Se även Caplan (1994a) för en närmare beskrivning av tidigare försök att conceptualisera begreppet.

¹⁶ Något som barn under sju års ålder också använder sig av vid kommunikation, vilket kontrollsamplet i Caplan med medarbetarens (1990b) forskning bekräftade.

3.5. Desorganiserat och katatont beteende

ICD-10 (WHO, 1993) nämner katatont beteende som ett diagnoskriterium, samtidigt nämner DSM-IV (APA, 1994) desorganiserat och katatont beteende inom samma symptomfunktion. Dessa kan närmast ses som progressiva försämringar av det adaptiva fungerandet (Cepeda, 2007). Desorganiserat respektive katatont beteende beskrivs nedan var för sig.

Desorganiserat beteende kan komma till uttryck på en mängd olika sätt, men leder framförallt till svårigheter med beteende som är målinriktat (APA, 1994). Organiserat beteende är vanligen självstrukturerat och kliniskt observerar man på denna punkt graden av självstrukturering hos individen med schizofreni (Cepeda, 2007). Desorganiserat beteende är ofta oförutsägligt och normativt olämpligt: exempelvis oförklarlig agitation eller opassande sexuellt beteende. Oförmåga till dagliga göromål, såsom matlagning, städning och skötandet av egen hygien, är också resultat av desorganiserat beteende (APA, 1994).

Katatont beteende innebär en motoriskt förminskad reaktion gentemot omgivningen och uttrycks genom exempelvis mutism, negativism, rigid eller bisarr kroppshållning, vaxliknande flexibilitet samt stupor (Takaoka & Takata, 2003). Katatoni som förekommande hos barn och ungdomar är ett relativt nyomtalat fenomen, men det förekommer även bland denna åldersgrupp av schizofrena.

Katatoni och desorganiserat beteende tycks förekomma hos cirka en tredjedel av barn med schizofreni (Green et al., 1992). Få studier tar upp denna symptom aspekt, vilket möjligen kan förklaras med att andra symptom är mer observerbara och tydliga.

3.6. Negativa symptom

Negativa symptom utmärks av en allmän förminskning av aktivitet eller en förlust av de normala funktionerna (APA, 1994; WHO, 1993). Symptomen kan uttryckas på olika sätt och fem underdomäner, som delvis korrelerar med varandra, har identifierats (Kirkpatrick et al., 2006; Stahl & Buckley, 2007). Dessa är avtrubbad affekt, alogi (kommunikationssvårigheter), asocialitet, olust och avolition (motivationell dysfunktion). Konkreta exempel på negativa symptom kan således vara trötthet, slöhet, språkfattigdom, oproduktivt tal, passivitet, socialt tillbakadragande, ensamhetssökande, kort emotionell räckvidd, mållöst beteende och svag kontakt (APA, 1994; WHO, 1993). De negativa symptomen indelas vanligen i primära respektive sekundära symptom, där de primära anses som ”manifestations of an enduring deficit state”, medan de sekundära ses som

en reaktion på de psykotiska symptomen jämte medicineringen (Barnes, 1994, s.36; Addington, 2000).

Sambandet till de normala funktionerna är viktigt vid diagnostiseringen, eftersom de observerbara, och för individen själv märkbara, förlusterna av tidigare fungerande endast kan omtalas i korrelation till tidigare normalt beteende (Barnes, 1994). Dessa förluster kan dock vara svåra att upptäcka, på grund av att förlusterna ofta föregår diskret (Stahl & Buckley, 2007). Enligt Volkmar (2001) tycks negativa symptom inte vara vanligt förekommande hos barn och ungdomar med schizofreni. Det är dock möjligt att det smygande och långsamma insjuknandet, kombinerat med diskreta förluster, innebär en ytterligare svårighet att upptäcka de negativa symptomen i denna åldersgrupp. De negativa symptomen anses som den mest karaktäristiska symptomdomänen för schizofreni och de av de kliniska symptomen som tros vara mest förutsägbar för diagnosen och för individens prognos (McClellan et al., 2002).

3.7. Konklusion

Detta kapitel har genomgått den kliniska symptomatologin vid schizofreni sett från ett barn- och ungdomsperspektiv. Symptomen som presenterats ovan har antagligen samband till de kognitiva symptomen i olika hög grad. Speciellt de negativa symptomen antas ha ett tydligt samband till de kognitiva dysfunktionerna (Harvey et al., 2006) och det har spekulerats om de de facto inte överlappar varandra som symptom (Addington, 2000). De kommande kapitlen tar upp relationerna till ovanstående symptom och diskuterar huruvida de kognitiva dysfunktionerna skall ses som en symptomdimension i sig själv.

4. NEURODEGENERATION vs. NEURODEVELOPMENTALITET

Under de senaste decennierna har två specifika teorier framlagts som modeller för schizofrenis etiologi. Dessa teorier, den neurodegenerativa respektive neurodevelopmentala¹⁷ teorin, har betraktats som varandras motpoler, men nyare hypoteser ser teorierna som kompletterande. Avgörande bevis har inte lagts fram för vare sig den neurodegenerativa eller den neurodevelopmentala teorin (Lieberman, 1999; Weinberger, 1996). Bägge teorier presenteras här för att ge en bild av de två dominerande sätten att anskåda schizofreni.

4.1. Den neurodevelopmentala teorin

Den neurodevelopmentala teorin, presenterad av Weinberger år 1986, har varit dominerande under de senaste två decennierna. Weinbergers (ibid.; se även 1987; 1996) ursprungliga teori är baserad på tre kliniska fakta: att de flesta individer med schizofreni insjuknar på en särskild tidpunkt av livsloppet (sen adolescens eller tidig vuxendom), att stress är förbundet med både insjuknande och återinsjuknande samt att neuroleptisk medicin kan utgöra en skillnad för en schizofren individs prognos. Weinberger anger som förklaring till ovanstående att schizofreni är relaterad till en lesion i hjärnans utveckling. Denna lesion är diskret, eller kliniskt stilla, under de tidiga åren och manifesterar sig först senare i livet, under sen adolescens eller tidig vuxendom. Defekten manifesterar sig genom de kliniska symptomen för schizofreni, som responderar på neuroleptisk medicin. Weinberger ser detta som ett uttryck för att neurala störningar är förekommande.

De skeenden som leder till schizofreni är, som presenterats tidigare, till stor del genetiska. Jones och Murray (1991, s.615) framhäver genetikens roll i den neurodevelopmentala teorin och de neurala avvikelser som förekommer i schizofreni i en artikel med den talande rubriken "The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment". Jones och Murray (s.621) anser att genetik och den neurodevelopmentala teorin bör kopplas samman, eftersom "we may find a defect in the control of neurodevelopment whose end result is a set of structural changes which predispose to later schizophrenia." Flera gener och miljömässiga faktorer anses bidra till uttryckandet av denna defekt (Murray & Fearon, 1999). Bassett med medarbetare (2005) är inne på en likadan linje och föreslår

¹⁷ Som en svensk översättning av ordet neurodevelopmental har använts till exempel ärftliga/medfödda hjärndefekter, neuropsykiatrisk, hjärnfunktionsstörningar, nervösa utvecklingsstörningar, neurologiska utvecklingsfel. Här används dock en försvenskad form av det engelska ordet, vilket även använts av ett (mindre) antal svenska författare. Detta begrepp har valts eftersom det bäst anses understryka den specifika modell som presenteras.

att de genetiska mutationer som lett till schizofreni¹⁸ uttrycker sig olika under olika skeden av livsloppet. Generna interagerar med andra faktorer, såsom de miljömässiga, och når en kritisk punkt då insjuknandet blir observerbart. Denna punkt är olika mellan individer och Bassetts forskargrupp påpekar att den möjligen också är olika mellan olika gener. På grund av det tidiga insjuknandet och av den allvarliga karaktären av sjukdomen har man lagt fram en hypotes om att färre, men mer framträdande, genetiska mutationer ligger bak schizofreni hos barn och ungdomar (Rapoport et al., 2005).

Enligt den neurodevelopmentala hypotesen sker alltså en förändring av hjärnan tidigt i livet. Pre- och perinatale komplikationer har föreslagits som en orsak till dessa förändringar, men de evidens som finns att tillgå anses inte tillräckligt tydliga och ett specifikt samband med enbart schizofreni existerar inte (Marengo & Weinberger, 2000). Därtill tycks det, som tidigare konstaterats, inte finnas ett starkt samband mellan pre- och perinatale komplikationer och schizofreni hos barn och ungdomar (Rapoport et al., 2005). Marengo och Weinberger (s.506) kan således inte peka på en särskild orsak till de tidiga neurala förändringarna utan föreslår att schizofreni därför bör ses som ”an abnormal pattern of neural responses that can be determined early in development because of a variety of perturbations.”

Premorbida störningar, av det slag som presenterades i kapitel 2, har framlagts som evidens för den neurodevelopmentala teorin. Störningarna, isär motoriska dylika, är vanligt förekommande hos barn som insjuknar i schizofreni i sena tonår eller som ung vuxen. De ses vanligen i tidig barndom (till exempel motoriken i början av den motoriska utvecklingen), vilket därmed kan ge intryck av en tidig hjärnskada (Marengo & Weinberger, 2000; Fish & Kendler, 2005). Det är värt att notera att barn och ungdomar med schizofreni uppvisar en allvarligare grad av dessa premorbida störningar och att de dessutom är mer vanligt förekommande i denna grupp (Rapoport et al., 2005).

Neurobiologiskt har en rad undersökningar (presenterade i t.ex. Rapoport et al., 2005; Marengo & Weinberger, 2000) funnit utvecklingsmässiga avvikelser. Weinberger (1986; 1987; 1996) föreslår att de neurala patologiska områdena är kliniskt stilla fram till mognad och sjukdomens insjuknande och att dessa eventuellt ligger i det limbiska systemet och prefrontala kortex. Bland annat, konstaterar Marengo och Weinberger, förekommer i normalutvecklingen en del molekylära förändringar frontalt under den tid som sjukdomen vanligen sätter in – eventuellt kunde dessa processer bidra till sjukdomsutvecklingen. Inkonsistensen omkring de neurobiologiska avvikelserna är dock stor, men Marengo och Weinberger menar att studierna åtminstone tyder på att sjukdomen

¹⁸ För detaljerade spekulationer om genetiken bak schizofreni hänvisas till Bassett et al. (2005) och Rapoport et al. (2005).

sett från denna synvinkel inte är progressiv. Rapoport med medarbetare föreslår dock att sjukdomsprocessen fortsätter genom hela livet, och att de neuropatologier som observerats verkar vara en slags förstoring eller överdrift av den normala utvecklingen av hjärnan.

Kognitivt har avvikelser konstaterats, vilket igen är en indikation på neurala störningar. De kognitiva avvikelserna tycks dessutom stabila (Hoff et al., 2005; Addington, 2000; Censits et al., 1997), vilket också ses som evidens för den neurodevelopmentala teorin.

Asarnow och Asarnow (2003) anser att flera aspekter av den neurodevelopmentala hypotesen också passar in på barnschizofreni. Det kan konstateras tidig neuropatologi, genom de premorbida störningarna som nämndes ovan. Därtill aktiveras de psykotiska symptomen först senare och skulle på så vis vara kliniskt stilla fram till en särskild tidpunkt (Asarnow et al., 1995). Vad som orsakar det tidiga insjuknandet är dock oklart, men det konstateras (ibid., s.70) att barn med schizofreni ” might represent a more homogenous and more severe form of schizophrenia in which the [...] dysfunction [of the central nervous system] is more readily discernible than in adult-onset schizophrenia.” Detta kan markeras av det som ovan konstaterades, nämligen den ökade förekomsten och allvarigare svårighetsgraden av de premorbida störningarna. På så vis har barnschizofreni även föreslagits som en mer developmentalt typ av sjukdom än vuxenschizofreni.

Marenco och Weinberger (2000, s.520) anser, på basis av föreliggande evidens, att den neurodevelopmentala hypotesen är ”not easily falsifiable.” Överlag ses hypotesen i dag som en självklar och tydlig del av schizofrenins bakgrund (se t.ex. Rund, 1998).

4.2. Den neurodegenerativa teorin

Den neurodegenerativa teorin har sin grund i Kraepelins (1919/1971, s.1) antagande om det han kallade dementia praecox¹⁹, som beskrevs som ”a series of states, the common characteristic of which is a peculiar destruction of the internal connections of the psychic personality.” Kraepelin såg sjukdomens framskridande som progressiv, vilket även betonas i den neurodegenerativa teorin. Denna teori har under de senaste decennierna stått i skuggan till fördel för den neurodevelopmentala teorin, men har igen uppmärksamats allt mer och tilläggs nu också betydelse för förståelsen av schizofreni.

¹⁹ För tidig demens (Hastrup 1963/1983), benämnd schizofreni av Bleuler (1911). ”It remains to be seen how far one or other of these names will be adopted”, skrev Kraepelin (1919/1971, s.4) om de otaliga benämningar, däribland schizofreni, på denna sjukdom! Namnet dementia praecox grundade Kraepelin på att det ofta var ungdomar som insjuknade i denna sjukdom. Schizofrenibegreppet uppstod i övrigt på grund av att Bleuler (s.5) ansåg ”die Spaltung der verschiedensten psychischen Funktionen” som en av sjukdomens viktigaste egenskaper.

Även om det, enligt Lieberman (1999, s.730), är tydligt att den neurodevelopmentala teorin ”play[s] an important role in the diathesis from which schizophrenia arises” poängterar han att “other pathophysiologic processes may also be involved.” Enligt Lieberman saknar den neurodevelopmentala teorin trots allt tydliga svar på väsentliga punkter. Han frågar sig varför en så lång latenstid går före symptomen bryter ut, hur man förklarar det heterogena, men ofta försämrande förloppet samt hur man kan förklara behandlingens förmåga att inverka på detta förlopp²⁰. Sjukdomsförloppet föregår, enligt den neurodegenerativa teorin, progressivt. Efter vad som anses för en relativt normal utveckling, eller en utveckling med diskreta störningar, inleds en klinisk försämring, vilket märks genom ”the development of and increasing severity and persistence of psychotic and negative symptoms, cognitive impairment, and diminished social and functional capacity” (s.731). Försämringen tycks värst under de aktiva psykotiska perioderna och i sjukdomens tidigaste faser. Stabilisering tycks dock ske efter en tids sjukdom. Den symptomföregående progressionen sker vanligen genom att de positiva symptomen är mest framträdande tidigt i sjukdomen och åtföljs av de desorganiserade symptomen. De negativa symptomen följer ofta först senare.

Som evidens för den neurodegenerativa teorin nämns studier av kroniskt sjuka schizofrena och patienter med flera episoder av aktiv sjukdom. Dessa studier har visat att dessa patienter har svårare premorbida störningar, allvarligare symptomatologi, längre DUP och allvarligare kognitiva symptom. Angående den premorbida utvecklingen noterar Lieberman (1999) att endast en mindre del av schizofrenipopulationen är drabbade av dessa, enligt Lieberman blygsamma, störningar, liksom att också endast en mindre del är drabbade av de kognitiva störningarna. Ser man till de individer som insjuknar som barn och ungdomar i schizofreni är ju talet dock högre och störningarna anses mer allvarliga. Man kunde fråga sig om det endast är en mindre del patienter med schizofreni, eventuellt dem med särskilt markerade hjärnskador, vars sjukdomsprocess är degenerativ.

Som neurodegenerativa förändringar har observerats neuroanatomiska avvikelser, såsom förlust av den grå hjärnsubstansen samt mindre volym av amygdala, hippocampus och frontal- och temporalloberna. Förändringar av de neurobiokemiska mekanismerna har också observerats, till exempel glutamaterg hypofunktion och dopaminerg hyperfunktion (Pérez-Neri, 2006). De progressiva strukturella neurala avvikelserna presenteras även i nästa kapitel. Förändringarna sker

²⁰ Denna sistnämnda fråga har alltså tagit upp av bägge falanger som evidens för respektive hypotes. Både Lieberman (1999, s.732) och Pérez-Neri et al. (2006) ser antipsykotikans verkan som ”[amelioration of] the underlying pathophysiology, [by] forestalling the progression of the disease and preventing morbidity from increasing.”

progressivt under olika skeden av sjukdomen, vilket innebär att i motsats till den störning som omtalas i den neurodevelopmentala teorin, är denna störning inte stabil (se t.ex. Church et al., 2002).

Lieberman (1999) medger att neurobiologiskt är evidensen för en neurodegenerativ teori svag, men påpekar att den progressiva försämringen av det kliniska förloppet är ett faktum. En neurodegenerativ teori bör således inte uteslutas. Pérez-Neri med medarbetare (2006, s.1280) påpekar att de två teorierna kan vara relaterade till varandra och ser dem inte som "mutually exclusive", utan möjligen till och med som kompletterande. Pérez-Neris forskargrupp påpekar även att det ännu måste slås fast, huruvida neurodegenerationen i en del schizofrena patienter förekommer som en del av sjukdomsprocessen eller som en del av individen, eller om det helt enkelt är fråga om en helt ny typ av sjukdom som ännu inte erkänts.

4.3. Integreringen av de två teorierna

Trenden har, som konstaterats, gått från att se teorierna som två motpoler till en insikt i att schizofreni troligen styrs av både neurodevelopmentala och neurodegenerativa processer. Ingendera teori kan förklara schizofreni som sjukdom till fullo (se t.ex. Church et al., 2002). Nedan presenteras tre förslag till hur teorierna kan integreras. Dessutom nämns teorierna kort från en neuropsykologisk synvinkel.

Keshavan (1999) föreslår att de två teorierna interagerar successivt och pekar på en modell där det glutamaterga systemet spelar roll i samtliga processer. Rent konkret föreslår Keshavan att processen föregår på så vis att förändringar i den pre- och perinatale utvecklingen av hjärnan möjligen leder till dysplasi i särskilda neurala nätverk, vilket i sin tur kan medverka till de premorbida störningar som observerats. Själva insjuknandet kan vara relaterat till en svår eliminering av synapser och, sekundärt, gradvis dopaminerg överaktivitet. Efter insjuknandet kan neurokemiska förändringar leda till neurodegeneration, speciellt om behandling inte sätts in. Keshavan föreslår vidare att den tidiga dysplasin och insjuknandet kan bero på genetiska processer och att dessa processer interagerar med psykosociala faktorer under adolescens och tidig vuxendom.

Också Bassett med medarbetare (2001) förespråkar en integrativ modell. De påpekar att flera genetiska sjukdomar av neurodevelopmentalt slag också uppvisar en viss nivå av neurodegeneration i senare processer, som exempel nämner de Retts syndrom och Fragil-X-syndromet. Bassett med medarbetare föreslår en så kallad etiopatogenetisk modell för schizofreni. De antar att schizofrenin

antingen uppkommer på grund av en nedärvd genmutation eller också, i en del fall där schizofreni inte förekommer inom familjen, av en så kallad de novo (nyuppstådd) genmutation. Denna mutation antar Bassett och medarbetare ses i en eller flera gener som är involverade i utvecklingen av det centrala nervsystemet. Dessa interagerar med olika faktorer (såväl genetiska som icke-genetiska) under hela livsloppet och för med sig de förändringar som konstaterats i detta kapitel.

Också Remschmidt (2002, s.101) integrerar de två teorierna och föreslår att barnschizofreni är en ”progressive-deteriorating developmental disorder.” Remschmidt hänvisar till de tidiga processer som får konsekvenser under utvecklingen, men också till de försämringar som sker över tid, speciellt hos individer som insjuknat tidigt i schizofreni. Som exempel på dessa försämringar nämner Remschmidt den snabbt ökande ventrikulära volymen, de dåliga kognitiva prestationerna, den dåliga prognosen och den allvarliga symptomatologin.

Från en neuropsykologisk synvinkel finns indikationer för den neurodevelopmentala teorin. De tidiga neurala störningarna innebär att kognitiva störningar torde uppstå, inklusive premorbida störningar. Därtill är dessa kognitiva symptom relativt stabila över tid, vilket den neurodevelopmentala teorin förutspår. Kognitiv försämring hos en del individer är dock evidens för den neurodegenerativa teorin.

4.4. Konklusion

Ser man till barnschizofreni, som verkar vara en mer uttalad typ av schizofreni och därför torde vara upplagd för studier om neurodevelopmentalitet och neurodegenerativitet, finns evidens för såväl en neurodevelopmental som en neurodegenerativ teori. De tidiga störningarna och stabiliteten av de kognitiva störningarna kunde vara evidens för en neurodevelopmental teori. Däremot kunde den allvarliga typen av schizofreni hos barn, såsom markerad av just allvarliga premorbida störningar samt allvarligare symptomatologi, allvarligare kognitiva störningar och sämre prognos vara evidens för den neurodegenerativa teorin. De studier som här förevisats tyder dock på att såväl neurodevelopmentala som neurodegenerativa processer spelar en roll för såväl schizofrenins som specifikt barnschizofrenins förståelse. Det verkar som om de två teorierna kopplar sig på varandra och använder sig av samma fenomen från schizofrenin till att förklara den egna modellen. En integrativ teori är därför att föredra, då det finns indikationer för båda modellerna. Dessutom finns inga evidens som är helt tydliga för varken den neurodevelopmentala eller neurodegenerativa teorin.

5. SCHIZOFRENI OCH KOGNITION

Detta kapitel intar ett introducerande perspektiv till det kognitiva perspektivet på schizofreni och diskuterar bland annat varför ett kognitivt perspektiv är nödvändigt för förståelsen av schizofreni. Därutöver presenteras de neurala avvikelser som har observerats hos barn och ungdomar med schizofreni. Kapitlet avslutas med en summerande översikt över de kognitiva avvikelser som man har funnit hos vuxna med schizofreni, som en möjlighet för att jämföra avvikelser mellan barn- och vuxenschizofreni.

5.1. Om schizofreni och kognition

Kognition kan beskrivas som "the active perception, translation, rehearsal, storage, and retrieval of information, and higher-order processes in which a broader context influences the processing of specific information" (Asarnow & Karatekin, 2001, s.139). De kognitiva aspekterna av schizofreni anses i dag vara "among the most reliable features of the diagnostic features" i schizofreni (Fioravanti et al., 2005, s.73) och de neuropsykologiska störningarna omtalas som "core deficits" av sjukdomen (bl.a. Rund et al., 2006; Gold, 2004; Banaschewski et al., 2000). De kliniska symptomen anses med andra ord, vilket tidigare påpekats, inte vara tillräckliga för att ge en full förståelse och en helhetlig bild av schizofreni och de kognitiva dysfunktionerna har därför föreslagits som varande en del av symptomatologin.

De kognitiva störningarna ses som ett uttryck för schizofrenins neuropatologi (Fioravanti et al., 2005). De kognitiva symptomen kunde eventuellt vara en alternativ fenotyp för att hitta ledtrådar till schizofrenins genotyp, i motsats till dagens fenotyp, de kliniska symptomen, som inte tycks bidra tillräckligt till detta (Green, 2001). Neuropsykologin har således fått en allt mer framträdande roll för förståelsen av schizofreni och en del forskare (t.ex. Banaschewski et al., 2000) är hoppfulla att denna aspekt kan bidra till en förståelse av schizofrenins etiologi. De neuropsykologiska studierna bör ses som ett sätt att "elucidate the behavioral manifestations of the [central nervous system] dysfunction in schizophrenia" (R.F. Asarnow et al., 1994, s.648) och kan sålunda komplettera diverse scanningstudier.

Diskussionen om huruvida de kognitiva dysfunktionerna vid schizofreni är så kallade "trait-" eller "state"-fenomen handlar om vilka faktorer som är stabila karaktärsdrag eller del av ett övergående tillstånd. Denna del har dryftats isär för de kognitiva symptomen. Forskningen satsar på att lära

känna de mer stabila dragen hos individer med schizofreni. Dessa så kallade sårbarhetsfaktorer definieras som "stable characteristics that consistently deviate from normal levels" (Rund, 1998, s.426). De drag som är del av ett övergående tillstånd, så kallade episodiska faktorer, är däremot förbundna med schizofrenins symptomatologi och handlar om karaktärsdrag som exempelvis kan vara avvikande i en period då de psykotiska symptomen florerar. De stabila sårbarhetsfaktorena tros biologiskt ha sin grund i strukturella abnormaliteter, medan de episodiska indikatorerna troligen har sin grund i "underlying neurochemical or neurophysiological disturbances" (ibid.). Vid undersökningar är det därför viktigt att kunna skilja mellan vad som är ett stabilt karaktärsdrag och vad som är en del av ett tillstånd. Vanligen undersöks individer i en senare fas, där stabilitet i sjukdomen har uppnåtts. De kognitiva symptomen anses överhuvudtaget för att vara de symptom som över tid är mest stabila (Addington, 2000). Hoffs forskargrupp (2005) har resultat som tyder på att de kognitiva symptomen är stabila i åtminstone tio år efter insjuknandet. En smärre kognitiv degeneration har konstaterats, men svinnet är knappast större än vad det är under normalutvecklingen, tror Rund.

De neuropsykologiska svårigheterna definieras vanligen kliniskt, genom test av olika slag (Davidson & Keefe, 1995). Målet med dessa test är att evaluera "the cognitive, linguistic, perceptual, and psychomotor performances of a person with the aim of relating the status of his performances to the structural and functional condition of his brain" (Benton, 1991, s.505). En minst lika viktig definition är den funktionella, som kan bidra med uppgifter om hur individen klarar sig i sin vardag, i och med att de kognitiva svårigheterna också beskrivs som "important predictors of functional outcomes" (Bowie & Harvey, 2006, s.994; Dickerson et al., 1999; se även Green, 1996; 1999; 2001). Behandlingen bör därför sikta till att även inkludera dessa svårigheter, och inte bara behandla de kliniska symptomen. Som Cornblatt och medarbetare (1997) påpekar, är den farmaceutiska behandlingen möjligen tillräcklig för att individen kan hantera sina symptom i en klinisk miljö, men ett vidare perspektiv bör ses till för optimal behandling. Genom att känna till vilka kognitiva störningar som är mer varaktiga kan isär den farmakologiska behandlingen optimeras (Rund, 1998). Det har diskuterats att en del atypisk antipsykotika de facto skulle ha en effekt på kognitionen, men vetenskapen om den eventuella effekten av dessa är dock begränsad (Keefe et al., 1999). Diverse rehabiliteringsprogram som involverar de kognitiva funktionerna har visat lovande resultat, men även här, anser Wykes (2000), är ytterligare forskning nödvändig. Neuropsykologin kan alltså spela en roll i optimeringen av behandlingen, såväl den farmakologiska som den psykologiska.

Man antar att de kognitiva svårigheterna förekommer redan före insjuknandet, men att de vid insjuknandet blir mer tydliga (Eastvold et al., 2007; Simon et al., 2007; Sørensen et al., 2006). Man har även observerat en tillbakagång av de kognitiva förmågorna just före insjuknandet (Hoff et al., 2005; Gochman et al., 2005; Weickert & Goldberg, 2000; Bedwell et al., 1999). De individer som uppvisar flest premorbida störningar på det kognitiva området tycks dock inte drabbas av denna tillbakagång, svårigheterna tycks dessutom redan allvarliga. Det finns evidens som tyder på en association mellan de premorbida störningarna och neuropsykologisk funktion, åtminstone bland vuxna med schizofreni (Silverstein et al., 2002). Det debatteras om huruvida alla patienter med schizofreni uppvisar dessa kognitiva symptom, som ju faktiskt ses som kärnsymptom. Det finns studier (t.ex. Rund et al., 2006; Weickert & Goldberg; Palmer et al., 1997) som tyder på att en del, möjligen en så stor del som en fjärdedel, av schizofrenipopulationen inte alls uppvisar kognitiva störningar²¹. Detta har dock dementerats av bland annat Wilk med medarbetare (2005) som konstaterar att det även hos denna del schizofrenipatienter, som möjligen presterar inom normalområdet, troligen skett en intellektuell tillbakagång. Huruvida de olika grupperna skall ses som en indikation för etiologiska undergrupper är oklart, men har av Palmer med medarbetare föreslagits som en möjlighet. MacCabe med medarbetare (2002) föreslår att dessa patienter drabbats av en ickedepvelopmental typ av schizofreni. Summa summarum kunde man åtminstone anta att en del individer med schizofreni inte uppvisar lika allvarliga kognitiva störningar som många andra schizofrenipatienter gör. Heterogeniteten i schizofreni är trots allt, vilket tidigare konstaterats, stor. Det tycks svårt att identifiera en klar kognitiv profil hos schizofrena individer – Davidson och Keefe (1995, s.124; se också Bowie & Harvey, 2006) ställer sig frågan om denna svårighet i så fall reflekterar en heterogen etiologi av schizofrenins olika kognitiva aspekter eller om "the cognitive impairment in schizophrenia may be limited to a single central dimension subserving a multitude of other important cognitive functions, leading to a host of cognitive deficits". Debatten är het om huruvida profilen är jämn och består av en global störning som rymmer flera kognitiva funktioner eller om den specifikt tangerar vissa funktioner mer än andra. David med kollegor (1997) föreslår att den globala kognitiva störningen till och med skulle innebära en risk för att senare insjukna i schizofreni, och att eventuella specifika störningar därtill skulle innebära en ytterligare risk. Dylika påståenden kan ses som en reflektion över de kognitiva symptomens anseende som stabila

²¹ Ett populärt exempel är till exempel vinnaren av Sveriges Riksbanks Pris i ekonomisk vetenskap till Alfred Nobels minne (eller bättre känt som Nobelpriset i ekonomi) år 1994, John Forbes Nash Jr., vars liv dokumenterats i boken "A Beautiful Mind" av Sylvia Nasar (1998) och senare filmen med samma namn. Det bör dock också kommenteras att Nash under flera årtionden inte var produktiv, utan starkt präglad av sin sjukdom.

kärnsymptom, men att se dem som deciderade risker för just schizofreni är troligen inte ett hållbart argument.

Gold (2004) framlägger en rad orsaker till varför de kognitiva symptomen bör ses som kärnsymptom. För det första anser Gold att det är tydligt att breda kognitiva störningar existerar hos individer med schizofreni – denna aspekt diskuteras senare i detta kapitel, och hos barn och ungdomar med schizofreni i nästa kapitel. För det andra är de kognitiva symptomen i stort sett opåverkade av den neuroleptika som används för att förmildra de kliniska symptomen, vilka som bekant är de som främst påverkas av neuroleptikan. Detta är även ett argument för att de kognitiva symptomen är självständiga från de kliniska symptomen. Därtill tycks korrelationen symptomdimensionerna emellan vara svag (se diskussion i senare kapitel). De kognitiva störningarna förekommer hos en stor del av schizofrenipopulationen och variansen dessa emellan är lika stor som variansen i den friska delen av befolkningen. Ett annat argument är att de existerar före insjuknandet och är relativt stabila över sjukdomsförloppet. Slutligen är utvecklingsbanorna för de kliniska respektive kognitiva symptomen olika, i och med att de kliniska symptomen manifesterar sig först vid insjuknandet, medan de kognitiva symptomen, som konstaterat ovan, observeras redan årtal före.

Det finns med andra ord en stark talan för att de kognitiva dysfunktionerna skall ses som en del av symptomdimensionerna. Framtida diskussioner om diagnostik kan ge svar på om de kognitiva dysfunktionerna blir en del av senare diagnosmanualer.

5.2. Neurala avvikelser hos barn och ungdomar med schizofreni

Diverse scanningstudier, såsom MR och fMRI-studier, av individer med schizofreni har funnit en mängd olika neurala strukturella avvikelser. Skillnaderna mellan studier och individer är stora och det verkar svårt att uppnå koncensus om vilka avvikelser som specifikt hör till sjukdomen schizofreni. Enligt Antonova med medarbetare (2004) har troligen varje kortikal och subkortikal hjärnstruktur antagits vara avvikande i förhållande till schizofreni, och Sowell med medarbetare (2000) bekräftar att de fynd som görs ofta är komplexa och varierande. På grund av områdets diversitet och detaljrikedom är en fyllig beskrivning omöjlig att ge inom ramarna för denna pro gradu-avhandling, vars fokus är hjärnans kognitiva funktioner. Därför presenteras här endast de viktigaste fynden.

En stor del av de neurala avvikelser som man har observerat hos vuxna med schizofreni har även observerats hos barn och ungdomar med schizofreni (Badura et al., 2001; Sowell et al., 2000; Brooks et al., 1998; Jacobsen & Rapoport, 1998). Hit hör ökad ventrikulär volym, förlust av den cerebrala grå hjärnmassan och ökad volym av caudate nucleus (se t.ex. översikt av Mehler & Warnke, 2002 samt Sowell et al.; se även Pagsberg et al., 2007; Greenstein et al., 2006; Badura et al., 2001; Thompson et al., 2001). Dessa fynd anses konsistenta över olika studier. En del studier har även funnit en minskning av den totala hjärnvolymin – denna minskning anses ha ett möjligt sammanhang med den låga intelligenskvot som observerats i schizofrenipopulationen (Antonova et al., 2004; Mehler & Warnke). En markerad förminskning av hippocampus har också observerats hos barn med schizofreni (Nugent et al., 2007; Giedd et al., 1999). Den ökade volymen av basalganglierna som observerats, bland annat av globus pallidus, antas bero på medicinering (Chakos et al., 1994; se även Mehler & Warnke för ytterligare studier). Därtill har man observerat förstörd corpus callosum i förhållande till totala hjärnvolymin hos barn med schizofreni (ibid.). Frontala avvikelser av den vita hjärnmassan har noterats av Pagsbergs forskargrupp.

Individer som insjuknat i schizofreni tidigare anses med tiden uppvisa större neurala avvikelser i hjärnan än individer som insjuknar i schizofreni senare (Nugent et al., 2007; Mehler & Warnke, 2002; Badura et al., 2001; Thompson et al., 2001; Chakos et al., 1994). Men eftersom olika forskargrupper har nått fram till olika resultat om hur markerade skillnaderna är hos individer som insjuknat tidigt respektive sent spekulerar Sowell med medarbetare (2000) på om skillnaderna snarare beror på svårighetsgraden av sjukdomen än på ålder vid insjuknandet. Badura med medarbetare (s.1341) funderar över att skillnaden mellan äldre och yngre barn beror på "their state of brain development". Greenstein med medarbetare (2006) har i sin studie noterat möjligheten i att barn och ungdomar under själva hjärnutvecklingen allt mer kommer att likna vuxna individer med schizofreni neuralt. Det bör dock också noteras att inte alla skillnader är så markerade och att det är tydligt att det existerar en kontinuitet mellan barn- och vuxenschizofreni även på detta område (Sowell et al.).

Som tidigare nämnts är troligen ingendera av de avvikelser som ovan nämnts ingalunda enskilda orsaker till schizofreni. Det är mer troligt att förbindelserna mellan hjärnans olika delar är skadade på ett eller annat sätt (C.A. Ross et al., 2006; Mehler & Warnke, 2002; O'Leary et al., 2000). Mehler och Warnke (2002, s.230) konstaterar också att knappast kunde "a single morphological correlate [...] explain all cases of the disorder."

I tidigare kapitel har den kliniska heterogeniteten betonats. Denna kliniska heterogenitet reflekterar med högsta sannolikhet en neural heterogenitet. På grund av den diversitet som präglar området kan de neuropsykologiska studierna vara ett sätt att komma underfund med vilka neurala områden som är involverade i sjukdomsprocessen, eller åtminstone bilda hypoteser om det. Korrelationsstudier (t.ex. Antonova et al., 2004) har funnit förbindelser mellan olika kognitiva dysfunktioner och neurala områden hos vuxna individer med schizofreni. Liknande studier saknas dock med barn- och ungdomssampel.

5.3. Kognitiva avvikelser hos vuxna med schizofreni

Allmänt taget kan man konstatera att vuxna individer med schizofreni uppvisar svårigheter, av större eller mindre grad, i de kognitiva funktionerna. Dessa svårigheter anses vanligen diffusa och heterogena och förekommer i en rad olika funktioner.

Intelligenskvoten ligger vanligen i den lägre delen av normalområdet (Rund et al., 2006; Fagerlund, 2004), men individer med schizofreni kan ha såväl en hög som låg intelligenskvot – intelligenskurvan i schizofrenipopulationen är i stort sett normalfördelad (David et al., 1997). Intelligenskvoten antas sjunka med omkring 10 enheter under schizofrenins sjukdomsförlopp, vilket innebär att den premorbida IQn därmed har varit högre. Rund med medarbetare fann i sin studie att IQ-kurvan inte interagerade signifikant med den neuropsykologiska profilen, även om individer med högre IQ presterade något bättre än individer med lägre IQ.

Som konstaterat uppvisar vuxna individer med schizofreni svårigheter på flera kognitiva domäner. Bland de mest markanta domänerna tycks vara arbetsminnet och de exekutiva funktionerna (Rund et al., 2006; Fioravanti et al., 2005; Weickert & Goldberg, 2000). Därutöver tycks även uppmärksamhetsdomänen, övriga minnesfunktioner, såsom det visuella och det verbala minnet, samt informationsbearbetningshastigheten vara svårt drabbade (ibid.; även Wilk et al., 2005; Fagerlund, 2004; Rund 1998).

Vuxna med schizofreni uppvisar störningar i informationsbearbetningshastighet (Fioravanti et al., 2005; Wilk et al., 2005). Speciellt individer som inte medicinerats tycks reagera långsammare såväl motoriskt som generellt kognitivt än friska kontrollpersoner (Fagerlund, 2004). Enligt Rund med medarbetare (2006) påminner de schizofrena patienterna om depressiva patienter på denna punkt, eftersom båda grupperna har en markant sämre reaktionstid än friska individer.

Ser man till svårigheterna med uppmärksamhet konstaterar Fioravanti med kollegor (2005) att det råder stor konsensus om att denna kognitiva störning är av fundamental art hos vuxna individer med schizofreni. Däremot finns det många förslag till vilka aspekter av uppmärksamhet som är drabbade. Selektiv (Fioravanti et al, 2005) och bibehållen uppmärksamhet (ibid.; Rund et al., 2006; Fagerlund, 2004) samt preattentionell informationsbearbetning (Rund, 1998) har konstaterats drabbade. Sistnämnda, som testas genom ett så kallat backward-masking-test, anses vara en av de mest stabila kognitiva störningarna över tid. Andra aspekter av uppmärksamhet tycks dock mindre stabila, de blir troligen sämre över tid, menar Rund. Hit hör det som Rund kallar komplex uppmärksamhet och koncentration samt uppmärksamhetsräckvidd.

Minnesfunktionerna tycks höra till de mest stabila kognitiva färdigheterna över tid under sjukdomsperioden. Arbetsminnet verkar vara den domän som är mest drabbad av minnesfunktionerna, följt av de verbala och visuella minnena (Rund, 1998). Samtliga aspekter av arbetsminnet har visat sig vara dysfunktionellt hos patienter med schizofreni (se Keefe, 2000). Det har föreslagits att minnesfunktionerna generellt sett skulle vara mer störda än andra kognitiva dysfunktioner (Gur et al., 2000).

Ser man till de exekutiva funktionerna så fann Fagerlund (2004) indikationer för att individer med schizofreni har svårigheter med problemlösning, dess planering och dess grad av effektivitet. Därtill hade de vuxna patienterna med schizofreni svårigheter med kognitiv alternering och spontan flexibilitet. Förmågan till så kallad "set-response-shift" verkade inte särskilt stabil över tid i Runds metaanalys (1998) och det är, enligt Fagerlund, möjligt att denna förmåga progressivt blir sämre och att svårigheterna speciellt upplevs av kroniska patienter. Palmer och Heaton (2000, s.51) anser att dysfunktioner i de exekutiva funktionerna är "quite common" hos patienter med schizofreni, Thoma och Daum (2005) estimerar att mellan 45 och 95% av vuxna individer med schizofreni upplever svårigheter med de exekutiva funktionerna.

Språkfunktionerna tycks vara det område där individer med schizofreni presterar inom normalområdet (Wilk et al., 2005; Rund, 1998). Detta trots att en del individer före insjuknandet, tidigt i utvecklingen, uppvisat utvecklingsmässiga förseningar inom just språkdomänen (se tidigare kapitel). Detta förklaras dock med att de tidiga språksvårigheterna bör ses som just utvecklingsmässiga förseningar, inte som statiska neuropsykologiska deficits (Asarnow et al., 1995). Förutom språkfunktionerna har Wilk med medarbetare också funnit att vuxna individer med schizofreni presterar normalt på uppgifter som kräver perceptuell organisering.

5.4. Konklusion

De kognitiva dysfunktionerna är en viktig aspekt av sjukdomen schizofreni. De är inte minst viktiga som ett komplement till diverse scanningstudier, som kan påvisa vilka neurala avvikelser som är involverade i schizofreni.

En specifik profil hos vuxna med schizofreni kan inte utläsas utgående från den korta översikten ovan. Förslagen till hur en profil ser ut är många, men det vanligaste förslaget går på att vuxna individer med schizofreni utmärks av en global kognitiv störning med specifikt markerade störningar av arbetsminnet, de exekutiva funktionerna och uppmärksamhet. De neuropsykologiska svårigheter som påträffats hos vuxna individer med schizofreni tycks vara stabila under sjukdomsförloppet (Heaton et al., 2001; Rund, 1998), men har också spekulerats i om en del funktioner, såsom delar av de exekutiva funktionerna, försämras progressivt (se Fagerlund, 2004). Heaton föreslår att försämringarna främst förekommer i populationer med väldigt dålig prognos och han konstaterar att man också har spekulerat i om progressionen av funktionerna helt enkelt är ett uttryck för normalt åldrande och att svinnnet således inte är så stort (se Bedwell, 1999).

Följande kapitel tar fasta på hur den neuropsykologiska profilen kan se ut hos det speciella samplet barn och ungdomar med schizofreni.

6. ÖVERSIKT ÖVER STUDIER AV KOGNITIVA AVVIKELSER HOS BARN OCH UNGDOMAR MED SCHIZOFRENI

Detta kapitel presenterar existerande studier av kognitiva avvikelser hos barn och ungdomar med schizofreni. Målet med kapitlet är att på basis av studierna redogöra för en kognitiv profil hos denna grupp. De resultat som utdras ur detta kapitel tas upp till diskussion i senare kapitel, dels till en dryftelse av sambandet med de kliniska symptom som presenterades i kapitel 3, dels till en diskussion om de kognitiva dysfunktionernas betydelse för funktionsnivån.

6.1. Introduktion till studierna

Antalet studier som har fokuserat på kognitiva funktioner hos barn och ungdomar är få jämfört med antalet av dylika studier hos vuxna med schizofreni. De studier som utförts på barn- och ungdomsområdet är av varierande slag och omfattar olika kognitiva domäner och ett otal av test och testbatterier. Syftet med detta kapitel är att utav dessa heterogena studier skapa en mer heltäckande bild av hur barn och ungdomar med schizofreni avviker kognitivt och på detta sätt ge ett förslag till hur en kognitiv profil av denna grupp ser ut. Nedan genomgås de studier som är del av denna översikt och deras eventuella metodologiska betänkligheter. Studierna kan studeras närmare i tabell 6.1.

En sökning företogs i sökmaskinerna Pubmed respektive Psycinfo på sökorden childhood, adolescent samt early onset schizophrenia kombinerat med cognitive, cognition eller neuropsychology. Härifrån utvaldes studier som innehöll empiriska undersökningar av kognitiva domäner hos barn och ungdomar med schizofreni under 18 års ålder. Förutom sökmaskiner användes även manuell sökning, via diverse artiklars litteraturreferenser. Denna översikt omfattar sammanlagt 24 artiklar.

Samplstorleken är i de flesta studier under 20, vilket innebär att generaliserbarheten av studiernas resultat är mer osäker än om ett större sampel fanns tillhanda (Kumra et al., 2000). Två studier omfattar omkring 70 försökspersoner, vilket är de största samplen i denna översikt (Gochman et al., 2005 och Banaschewski et al., 2000). Dessa två studier omfattar främst tonåringar, inte barn, en grupp schizofrena som är något mer förekommande än barn med schizofreni. Ett större sampel ger studien större genomslagskraft och generaliserbarhet (Findling et al., 1995). Det tycks dock vara svårt att hitta stora sampel med individer som insjuknat tidigt i schizofreni.

Målet med studierna varierar, vilket också innebär att samplen varierar. Således omfattar en del studier kliniska kontrollsampler, dvs. psykiatriska grupper som kontrollgrupper, inklusive andra åldersgrupper med schizofreni, medan andra omfattar friska kontrollpersoner. Om målet är att finna avvikelser av olika slag är det viktigt att en frisk kontrollgrupp används (Findling et al., 1995). För att få fram en trolig neuropsykologisk profil hos schizofrena individer torde resultaten således jämföras med friska kontrollgrupper, för att kunna jämföra huruvida de resultat som uppnås i kognitiva test är av olika karaktär. En ytterligare jämförelse med andra psykiatriska grupper kan därtill ge en indikation på huruvida avvikelserna är specifika för schizofreni eller ej. I de studier där man inte använt sig av friska kontrollpersoner har resultaten jämförts med normativa data för respektive test. En frisk kontrollgrupp är dock att föredra, eftersom det då är möjligt att företa en mer omfattande matchning mellan kontroll- och försökspersoner på fler variabler. En noggrann demografisk matchning bidrar till större likhet mellan grupperna, så man på detta sätt bättre kan undvika eventuella systematiska avvikelser. Fördelen med att använda sig av normativa data är dock tillgången till en stor kontrollgrupp (Kumra et al., 2000).

De allra flesta studier i denna översikt är tvärsektionella. Longitudinella studier kunde dock vara intressanta i detta sammanhang, eftersom de kan ge en indikation på huruvida eventuella avvikelser från första testningen är stabila. Svårigheten med longitudinalitet i undersökningar av individer med schizofreni kan vara att individerna möjligen befinner sig i olika skeden av sin sjukdom vid de olika testningarna, vilket kan yttra sig genom olika state respektive trait-fenomen. Studier tyder dock på att neuropsykologiska avvikelser inte påverkas av schizofrenins sjukdomsfaser (Heaton et al., 2001).

Största delen av patienterna i de olika studierna har under testningen varit medicinerade. Detta betyder att eventuella resultat teoretiskt sett kunde bero på medicinska orsaker. Rund med medarbetare (2006, s.357) anser dock effekter av medicin på kognitiva störningar för "unlikely" eftersom de anser att medicinen inte allena kan stå för det resultat som kognitiva studier av individer med schizofrenin ofta ger. Osäkerheten är stor angående medicineringens effekter på kognitiva domäner och ytterligare undersökningar är nödvändiga för att ge ett beständigt svar (Keefe et al., 1999).

Studie	Sampelantal	Kontrollsamplel	Ålder vid testning	Ålder vid insjuknande	Design	Pojkar	IQ	Diagnos	Testning
Asarnow et al., 1987	24	23 autism	10,1 (+/-1,8)	före 11 år	Tvärsektionell	70%	87,0 (+/-9,6)	DSM-III	Intelligens
Asarnow & Sherman, 1984	10	14 frisk mental ålder 14 frisk yngre	11,9 (+/-1,6)	före 9 år	Tvärsektionell	75%	92,3 (+/-18,7)	DSM-III	Uppmärksamhet/uthållighet
Banaschewski et al., 2000	74	ja	12 - 22 år	15,1 (+/-1,8)	Tvärsektionell	53%	92,1 (+/-14,2)	ICD-10	Uppmärksamhet/uthållighet Verbal inläring och verbalt minne Resonerande och problemlösning Intelligens
Bedwell et al., 2000	31	nej	12,3 (+/-2,6)	10,0 (+/-1,8)	Longitudinell 0,8-6,3 år	68%	data saknas	DSM-III-R/ DSM-IV	Intelligens
Biswas et al., 2006	15	20 Vuxenschizofreni 20 Tonårsschizofreni	18,52 (+/-3,98)	12,25 (+/-1,16)	Tvärsektionell	47%	88,33 (+/-11,13)	ICD-10	Perceptuomotorisk förmåga Allmänt minne Intelligens
Cornblatt et al., 1997	19	15 vuxenschizofreni 24 vuxenschizofreni, multipisodisk	15,42 (+/-1,64) 13-17	15,26 (+/-1,73)	Longitudinell - 6 veckor	56%	83,42 (+/-6,95)	DSM-III-R	Uppmärksamhet/uthållighet
Fagerlund, 2004	18	22 annan psykos 40 frisk	15,2 (+/-1,62) 10-18	data saknas	Tvärsektionell	40%	89,4 (+/-17,5)	ICD-10	Bearbetningshastighet Uppmärksamhet/uthållighet Resonerande och problemlösning Intelligens
Gochman et al., 2005	70	nej	14,3 (+/-2,4)	data saknas	Longitudinell - 13 år	60%	73,1 (+/-19,0)	DSM-III-R/ DSM-IV	Intelligens
Karatekin & Asarnow, 1999	13	30 ADHD 26 frisk	14,48 (+/-3,25) 9-19	11 före 13 år	Tvärsektionell	54%	89,1 (+/-16,6)	DSM-III-R	Uppmärksamhet/uthållighet
Karatekin & Asarnow, 1998a	13	31 ADHD 27 frisk	14,45 (+/-3,39)	11 före 13 år	Tvärsektionell	54%	89,1 (+/-16,6)	DSM-III-R	Arbetsminne
Karatekin & Asarnow, 1998b	13	28 ADHD 38 frisk	14,45 (+/-3,39)	11 före 13 år	Tvärsektionell	54%	89,1 (+/-16,6)	DSM-III-R	Uppmärksamhet/uthållighet

Kenny et al., 1997	17	17 frisk	15,71 (+/-15,71) 13-18	13,79 (+/-2,42)	Tvärsektionell	71%	98,68 (+/-19,17)	DSM-III-R	Uppmärksamhet/uthållighet Arbetsminne Verbal inläring och verbalt minne Resonerande och problemlösning
Kravariti et al., 2003a	42	43 frisk	24,9 (+/-11,3) (13,3-56,7)	15,9 (+/-1,4) (12,6-18,4)	Tvärsektionell	62%	91,6 (+/-16,7) WISC 94,4 (+/-10,8) WAIS	DSM-IV	Bearbetningshastighet Uppmärksamhet/uthållighet Arbetsminne Verbal inläring och verbalt minne Visuell inläring och visuellt minne Resonerande och problemlösning Allmänt minne Omedelbart minne
Kravariti et al., 2003b	20	21 frisk	16,5 (+/-1,2) (13,3-17,9)	15,7(+/-1,4) (12,6-17,5)	Tvärsektionell	65%	92,6 (+/-16,2)	DSM-IV	Bearbetningshastighet Uppmärksamhet/uthållighet Arbetsminne Verbal inläring och verbalt minne Visuell inläring och visuellt minne Resonerande och problemlösning Allmänt minne Omedelbart minne
Kumra et al., 2000	17	21 MDD	14,4 (+/-1,8)	10,7 (+/-1,6)	Tvärsektionell	71%	84,9 (+/-15,1)	DSM-III-R/ DSM-IV	Bearbetningshastighet Verbal inläring och verbalt minne Visuell inläring och visuellt minne Resonerande och problemlösning Verbal förståelse Spatial organisering
McClellan et al., 2004	26	21 bipolär sjukdom 19 NOS Psykos	14,8 (+/-2,2) (10-17)	13,6 (+/-2,6)	Tvärsektionell	73%	data saknas	DSM-IV	Verbal inläring och verbalt minne Visuell inläring och visuellt minne Resonerande och problemlösning Visuoperception och motorik Intelligens
Rhinewine et al., 2005	54	52 frisk	16,0 (+/-2,2)	13,4 (+/-3,1)	Tvärsektionell	63%	83,45 (+/-14,36)	DSM-IV	Bearbetningshastighet Uppmärksamhet/uthållighet Verbal inläring och verbalt minne Resonerande och problemlösning Verbal förståelse Visuospatiala förmågor

Schneider & Asarnow, 1987	11	15 infantil autism 28 frisk	11,13 (+/-2,31)	data saknas	Tvärsektionell	73%	92,0 (+/-11,08)	DSM-III	Uppmärksamhet/uthållighet Resonerande och problemlösning Visuospatiala förmågor
Strandburg et al., 1994	13	17 frisk barn 18 vuxenschizofreni 18 frisk vuxna	11,3	data saknas	Tvärsektionell	54%	data saknas	DSM-III-R	Uppmärksamhet/uthållighet
Ueland et al., 2004	22	30 frisk	15,4 (+/-0,9)	data saknas	Tvärsektionell	59%	97,0 (+/-16,2)	DSM-IV	Bearbetningshastighet Uppmärksamhet/uthållighet Arbetsminne Visuell inläring och visuellt minne Resonerande och problemlösning
White et al., 2006	49	32 frisk tonåringar 139 AOS 240 frisk vuxna	18,1 (+/-1,2)	16,3 (+/-2,3)	Tvärsektionell	76%	91 (+/-13)	data saknas	Bearbetningshastighet Uppmärksamhet/uthållighet Arbetsminne Verbal inläring och verbalt minne Visuell inläring och visuellt minne Resonerande och problemlösning Verbal förståelse Visuospatiala förmågot
Zahn et al., 1998	15	52 frisk	14,3 (+/-1,9) (11-19)	10,2 (+/-1,4)	Tvärsektionell	67%	71,1 (+/-20,9)	DSM-III-R	Uppmärksamhet/uthållighet
Øie et al., 1998	19	20 ADHD 30 frisk	16,2 (+/-1,1)	data saknas	Tvärsektionell	74%	data saknas	DSM-III-R	Uppmärksamhet/uthållighet
Øie & Rund, 1999	19	20 ADHD 30 frisk	16,2 (+/-1,1)	data saknas	Tvärsektionell	74%	98,22 (+/-11,38)	DSM-III-R	Bearbetningshastighet Uppmärksamhet/uthållighet Arbetsminne Verbal inläring och verbalt minne Visuell inläring och visuellt minne Resonerande och problemlösning Spatial organisering

Förkortningar: ADHD Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; AOS Adult-Onset Schizophrenia; DSM Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; ICD International Classification of Diseases; MDD Multidimensional Disorder; NOS Not Otherwise Specified; WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale; WISC Wechsler Intelligence Scale for Children

Tabell 6. 1. Studier av kognitiva dysfunktioner vid barnschizofreni

Flera av studierna har använt samma sampel, till exempel studierna företagna vid National Institute for Mental Health (NIMH) (Gochman et al., 2005; Kumra et al., 2000; Bedwell et al., 1999) samt Karatekins och Asarnows studier vid University of California, Los Angeles (UCLA) (1999; 1998a; 1998b). Den allra största delen av undersökningarna har utförts i USA och en mindre del i Europa, förutom den av Biswas med medarbetare (2006) som härstammar från Indien.

Majoriteten av försökspersonerna har diagnostiserats enligt de tre senaste versionerna av DSM (DSM-III, DSM-III-R och DSM-IV) (t.ex. APA, 1994) och en mindre del med ICD-10 (WHO, 1993). Det föreligger sålunda den möjlighet att individer som diagnostiserats enligt APA:s kriterier är i en mer framskriden sjukdomsfas än de som diagnostiserats enligt WHO:s kriterier (se kapitel 2 och 3). På grund av att diagnosystemen i övrigt liknar varandra torde resultaten från undersökningarna vara generaliserbara.

Det bör noteras att de z-scores som angivits av White med medarbetare (2006) utgår från vuxna kontrollpersoner, vilket innebär att en tydlig matchning mellan kontrollgrupperna inte angetts. En smärre skillnad kan konstateras mellan de vuxna och de tonåriga kontrollpersonerna, som en slags tendens till sämre prestationer hos de tonåriga kontrollpersonerna. Det är därför möjligt att effektstorleken är något större än om en åldersmatchning hade företagits.

I översikten används beteckningen försökspersoner, försöksgrupp eller försökssampel för gruppen barn och ungdomar med schizofreni. Om intet annat nämns används beteckningen kontrollpersoner, kontrollgrupp eller kontrollsampel för friska kontrollpersoner.

6.2. Introduktion till statistiska beräkningar

För att kunna utarbeta en tydlig kognitiv profil har z-scores (z) uträknats utgående från medeltalet av prestationerna av de schizofrena patienterna, medeltalet av prestationerna av kontrollgrupperna samt standardavvikelsen hos kontrollgrupperna i de artiklar där detta varit möjligt (White et al., 2006; Rhinewine et al., 2005; Fagerlund, 2004; McClellan et al., 2004; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Karatekin & Asarnow, 1999; Øie & Rund, 1999; Karatekin & Asarnow, 1998a; 1998b; Øie et al., 1998; Kenny et al., 1997; Schneider & Asarnow, 1987). Antingen på grund av att försökssamplarna jämförts med kliniska kontrollgrupper eller på grund av att data helt enkelt saknades var det inte möjligt att beräkna z-scores i tio studier (Biswas et al., 2006; Gochman et al., 2005; Banaschewski et al., 2000; Bedwell et al., 2000; Kumra et al., 2000; Zahn et al., 1998; Cornblatt et al., 1997; Strandburg et al., 1994; Asarnow et al., 1987; Asarnow &

Sherman, 1984). Sistnämnda undersökningar har ändå ingått i materialet, för att understödja resultaten. Samtliga z-scores har transformerats, således att bättre prestationer motsvaras av högre värden (+) och sämre av mindre värden (-). Värdena har multiplicerats med 1 respektive -1 vid denna transformation.

Beräkningen av z-scores utgår från normaliserade värden. Eftersom sneda variabler noterades av Kravariti (2003b) och Rhinewine (2005) med respektive medarbetare ingår dessa data inte i resultatet. Också i både Ueland med medarbetares (2004) och Øie och Runds (1999) respektive undersökningar noterades sneda variabler. I förstnämnda fallet noterades skillnader på tidig uppmärksamhetsbearbetning (se under domänen uppmärksamhet i detta kapitel), exekutiva funktioner (resonerande och problemlösning) och visuellt långtidsminne (visuell inläring/visuellt minne). Øie och Rund noterade denna snedhet först efter att resultaten fördelats under respektive domäner. Bägge konstaterar dock att resultaten inte skiljde sig signifikant från de ursprungliga då nonparametriska test användes. Av denna orsak används resultaten från bägge undersökningar med i denna översikt. I övriga fall kan en normalfördelning av variablerna antas, eller också har variablerna logaritmtransformerats, så att detta reflekteras i den angivna standardpoängen (t.ex. Fagerlund, 2004).

Det bör noteras att medeltalen före resultaten inte är vägda, vilket kan medföra en smärre ojämnheter i förhållande till att antalet test är långt fler i en del domäner, liksom antalet försökspersoner. Inom ramarna för denna pro gradu-avhandling har en dylik statistisk beräkning dock inte prioriterats.

6.3. Introduktion till de kognitiva domänerna

Nuechterlein och kollegor (2004) har utfört en faktoranalys på 13 studier som handlade om kognitiva avvikelser hos vuxna med schizofreni. Faktoranalysen är en del av MATRICS-initiativet (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) från NIMH. Målet med denna faktoranalys är att på sikt utveckla ett neuropsykologiskt testbatteri som omfattar de domäner som presenterades, för att med hjälp av detta testbatteri genomföra kliniska försök för studier av behandlingseffekter. Eftersom olika forskare som studerar schizofreni och neuropsykologi använder sig av en mängd olika begrepp och domäner, vilket leder till en del förvirring och överlappning, följer denna översikt det resultat som framkom av Nuechterlein och kollegors faktoranalys. En domän, social kognition, ingår dock inte här. Den finns med i Nuechterlein med medarbetares framtida testbatteri på grund av det ökande intresset för denna

domän, samt på grund av att det finns studier (Green & Nuechterlein, 1999) som tyder på att störningar i denna domän fungerar som en mediator mellan neurokognitiva deficits och funktionalitet. Sistnämnda innebär i sin tur att förbättringar på detta område kunde vara viktig för det dagliga fungerandet, vilket är orsaken till att den finns med i Nuechterleins testbatteri (se även Allen et al., 2007, för en diskussion om faktoranalytiskt stöd för social kognition som kognitiv domän). De sju domänerna presenteras härunder, enligt Nuechterlein med medarbetares ordningsföljd, från de mest grundläggande kognitiva processerna till processer på högre nivå. Presentationen åtföljs av det resultat som har framkommit genom denna litteraturstudie. På grund av svårigheten med rubriceringen av test, på grund av testens mångfald och betoningen av flera och olika kognitiva domäner, har de test som ingår placerats under de domäner som ligger de respektive ursprungsartiklarna närmast.

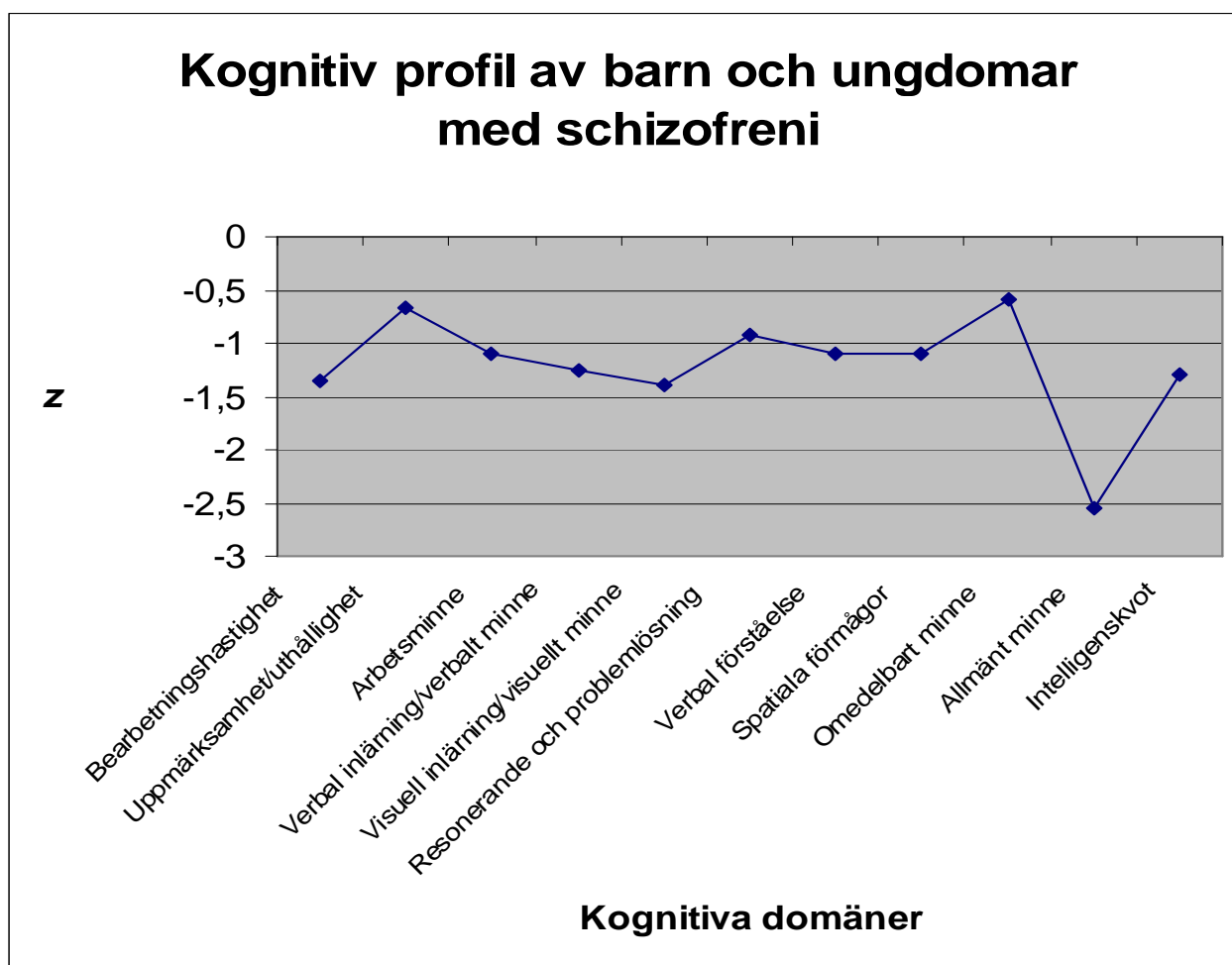
De sju domäner som ingår är bearbetningshastighet, uppmärksamhet och uthållighet, arbetsminne, verbal inläring/verbalt minne, visuell inläring/visuellt minne, resonerande och problemlösning och verbal förståelse. Under rubriken "övriga domäner" tillkommer andra domäner som representerats i åtminstone två av undersökningarna. Dessa är spatiala förmågor, omedelbart minne och allmänt minne. Medeltalen av respektive domäners z-scores presenteras i tabell 6.2.

6.3.1. Bearbetningshastighet

Bearbetningshastighet är ett uttryck för den hastighet som en individ kan bearbeta sina intryck. Hastighetskomponenten i bearbetningen poängteras i denna domän, men ofta tillkommer också perceptuella och motoriska komponenter. De kognitiva processer som tangerar denna domän är, enligt Nuechterlein med medarbetare (2004), relativt enkla. Exempel på olika test, som även representeras i denna översikt är Trailmaking A och B, Grooved Pegboard, Symbolletning från WISC/WAIS samt Stroop Color och Color-Word. Samtliga test betonar den hastighet som ett särskilt resultat uppnås på.

En dryg tredjedel, nio stycken, av studierna i denna översikt hade test i respektive testbatteri som tangerade denna dimension (White et al., 2006; Rhinewine et al., 2005; Fagerlund, 2004; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Kumra et al., 2000; Øie & Rund, 1999; Asarnow et al., 1987). Enligt resultaten från dessa studier verkar barn och ungdomar med schizofreni använda sig av en längre reaktionstid. Till exempel i Ueland med medarbetares undersökning presterade försökssamplet nästämst i denna kategori och också Fagerlund kunde konstatera att reaktionstiden hos patienterna var sämre än hos de friska kontrollpersonerna. De flesta studier har dock indelat

sina test i respektive kategori, så att hastighetskomponenten samt de motoriska och perceptuella komponenterna räknas som separata domäner. Till exempel i Øie och Runds undersökning presterade försökssamplet betydligt sämre än kontrollsamplet på den dimension de kallade visuomotorisk bearbetning och hastighet och de motoriska funktionerna konstaterades vara den mest drabbade av de domäner som undersöktes. Kravariti med medarbetare (2003b) kunde däremot konstatera att den motoriska hastigheten i deras sampel var intakt. Eventuella skillnader kan bero på en mängd olika orsaker, Kravaritis forskargrupp föreslår själva bland annat att eventuella störningar på denna domän kan bero på längre tids användning av antipsykotisk medicin eller också på själva sjukdomsprocessen. De undersökningar som här föreligger tyder dock på att barn och ungdomar med schizofreni har en störning inom denna domän, vilket även bekräftas av att medeltalet av de z-scores som beräknades är $-1,357$. Variationsvidden sträckte från $-0,15$ (White et al.) till hela $-5,509$ (Rhinewine et al.).



Tabell 6.2. Kognitiv profil av barn och ungdomar med schizofreni

6.3.2. Uppmärksamhet och uthållighet

Uppmärksamhet utgörs av flera processer, bland dessa ingår vakenhet, uthållighet (bibehållen uppmärksamhet), selektiv uppmärksamhet och bearbetningsresurser (se t.ex. Banich, 2004). Nuechterlein och kollegor (2004) lägger speciellt fokus på uthållighetsdimensionen, alltså förmågan att koncentrera sig i längre tid på en särskild uppgift. Här ingår test som Span of Apprehension, Backward Masking Test och olika versioner av Continous Performance Test.

Hela 15 studier (White et al., 2006; Rhinewine et al., 2005; Fagerlund, 2004; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Banaschewski et al., 2000; Karatekin & Asarnow, 1999; Øie & Rund, 1999; Karatekin & Asarnow, 1998b; Øie et al., 1998; Cornblatt et al., 1997; Kenny et al., 1997; Strandburg et al., 1994; Schneider & Asarnow, 1987) har undersökt uppmärksamhet hos barn och ungdomar med schizofreni. Resultaten är också omfattande och inte alla studier har framkommit med entydiga resultat. Undersökningar som studerat uppmärksamhet generellt (Cornblatt och Kenny med respektive medarbetare) konkluderar att barn och ungdomar med schizofreni har en tydlig uppmärksamhetsstörning, vilket även Asarnow med medarbetare (1987) stödjer. Cornblatt konkluderar dessutom, på basis av sin longitudinella studie, att uppmärksamhetsstörningarna tycks stabila över tid. Tidslängden i Cornblatts studie är dock begränsad till två månader, vilket innebär att ytterligare longitudinella undersökningar är nödvändiga för att kunna uttala sig med säkerhet om stabiliteten av uppmärksamhetsstörningar över tid hos barn och ungdomar med schizofreni. Det är möjligt att uppmärksamhetsstörningar är specifika för schizofreni, eftersom barn och ungdomar med schizofreni presterar betydligt sämre än både friska (se ovan för referenser) och kliniska kontrollgrupper (Kumra et al., 2000; Asarnow et al., 1987).

Ser man till olika typer av uppmärksamhet är undersökningarna inte lika eniga. Uthållighet, eller bibehållen uppmärksamhet, har i fyra studier (Fagerlund, 2004; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Øie & Rund 1999) konstaterats intakt. Resultaten från andra studier (Rhinewine et al., 2005; Banaschewski et al., 2000; Schneider & Asarnow, 1987) tyder dock på att barn och ungdomar med schizofreni har deciderade svårigheter med att bibehålla uppmärksamheten under längre tid. Selektiv uppmärksamhet har av Øies forskargrupper konstaterats intakt, medan Fagerlund samt Karatekin och Asarnow (1999) har konstaterat svårigheter av ungdomar med schizofreni på denna specifika domän. Förmågan till delad uppmärksamhet har konstaterats intakt av två forskargrupper (Kravariti et al. (2003b) och Øie et al., 1999).

Flera forskargrupper är överens om att barn och ungdomar med schizofreni verkar ha störningar i den tidiga bearbetningen av uppmärksamhet, speciellt vid visuell informationsbearbetning (Ueland et al., 2004; Karatekin & Asarnow, 1999; Karatekin & Asarnow, 1998b; Zahn et al., 1998; Strandburg et al., 1994; Asarnow & Sherman, 1984). Strandburg med medarbetare konstaterade att försökspersonerna presterade sämre än kontrollpersonerna vid tidiga uppmärksamhetsprocesser, vilket även Uelands forskargrupp bekräftar. Zahn med medarbetare (1998) föreslår att uppmärksamhetsstörningarna beror på en störning i mobiliseringen av resurserna. Strandburg menar däremot, vilket även påpekas av R.F. Asarnow med medarbetare (1994), att störningen möjligen snarare består i den kontrollerade fördelningen av resurserna av uppmärksamhet än mobiliseringen av dessa. Studierna (Asarnow & Sherman, 1984) tyder åtminstone på att ju större resurser som krävs för informationsbearbetningen, desto mindre effektivt bearbetas informationen av de schizofrena patienterna. R.F. Asarnow med medarbetare (1994) föreslår således att barn och ungdomar med schizofreni har begränsningar i kapaciteten att bearbeta information.

Även om uppmärksamhet är en specifik störning för schizofreni är det möjligt att störningen inte är lika markerad hos barn och ungdomar med schizofreni som den är hos vuxna med schizofreni. Medeltalet för z-scores för uppmärksamhet och uthållighet är $-0,663$, vilket är en av de bättre presterande domänerna hos denna grupp. Räckvidden för de olika testen är från $1,067$ (Øie et al., 1998) till $-2,387$ (Kenny et al., 1997). Den stora variationsvidden torde bero på att de olika tester mäter olika aspekter av uppmärksamhet, vilket ju diskuterats ovan.

6.3.3. Arbetsminne

Arbetsminne involverar ”temporary on-line storage of information and [...] mental manipulation of information” (Nuechterlein et al., 2004). Det kan endast motta en begränsad mängd information under begränsad tid och informationen kan således försvinna snabbt om den inte repeteras (se Banich, 2004). De mest använda testen som involverar arbetsminnet är exempelvis Sifferrepetition och Aritmetik från WISC/WAIS.

Sju av de 24 studierna i denna översikt inkluderade test som tangerade arbetsminnet (White et al., 2006; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Øie & Rund, 1999; Karatekin & Asarnow, 1998a; Kenny et al., 1997). Testen visade att försökssamplerna presterade sämre än kontrollsamplerna. Till exempel i Kenny med medarbetares studie låg de två test som inkluderade arbetsminne som de test där försökspersonerna presterade sämst. Kennys undersökning är också den undersökning där z-scores för arbetsminnet är mest avvikande. Karatekin och Asarnows undersökningar pekar på att

störningarna i arbetsminnet förekommer såväl verbalt som spatialt. Samtliga undersökningar fann alltså avvikande resultat i förhållande till kontrollgrupperna.

Ett intressant resultat fann dock Kravaritis forskargrupp i Baddeley's Working Memory Task, som visade intakt prestation av gruppen ungdomar med schizofreni. Testet är en indikation för "concurrent-task monitoring by the central executive mechanism of working memory" (2003a, s.101) och resultaten kunde således tyda på att de centrala exekutiva processerna, enligt Baddeleys modell (se t.ex. Banich, 2004), är normalt fungerande hos unga patienter med schizofreni. Denna slags uppgift tangerar även så kallad delad uppmärksamhet, vilket även andra forskare har funnit intakt hos barn och ungdomar med schizofreni (se ovan, Kravariti et al., 2003b; Øie et al., 1999).

Medeltalet av z-scores för denna domän är $-1,095$. Variationsvidden spänner från $-0,159$ (Kravariti et al., 2003b) till $-2,442$ (Kenny et al., 1997).

6.3.4. Verbal inläring/verbalt minne

I domänen verbal inläring och verbalt minne ingår test som överskrider arbetsminnets kapacitet (Nuechterlein et al., 2004). Domänen innehåller förvärvandet och lagrandet av ny information, sistnämnda över längre tid. Exempel på test som använts är California Verbal Learning Test, Logical Memory och Rey Auditory Verbal Learning Test.

Verbal inläring och verbalt minne förekommer som en del av nio undersökningar (White et al., 2006; Rhinewine et al., 2005; McClellan et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Banaschewski et al., 2000; Kumra et al., 2000; Øie & Rund, 1999; Kenny et al., 1997) och resultaten tyder på att även på denna domän ses avvikelser hos barn och ungdomar med schizofreni. Banaschewski och Kenny med respektive medarbetare konkluderar dock, på basis av resultat som framkommit genom deras respektive undersökningar, att avvikelserna snarare ses som en tendens till sämre prestationer av försöksgrupperna. I Kravaritis sampl, speciellt tydligt i undersökningen av ungdomar som just insjuknat i schizofreni (2003b), var skillnaderna mellan försöks- och kontrollgrupp dock markanta, liksom i undersökningarna av McClellans, Rhinewines och Whites respektive forskargrupper. Kumra med medarbetare påpekar att svårigheterna med verbal inläring är speciellt viktiga att lägga märke till då de troligen korrelerar med en sämre funktionell prognos (se senare kapitel).

Enligt resultaten från denna översikt är verbal inläring och verbalt minne mer än en tendens till en svårighet, i och med att medeltalet för domänens z-scores är $-1,252$. Variationsvidden mellan test spänner sig från $-0,33$ (Øie & Rund, 1999) till $-3,049$ (Kenny et al., 1997).

6.3.5. Visuell inläring/visuellt minne

Visuell inläring och visuellt minne innebär igenkänning av objekt samt ihågkommelse och reproduktion av exempelvis geometriska figurer (Nuechterlein et al., 2004). Test under denna kategori är till exempel Rey-Osterrieth Complex Figure, Benton Visual Retention Test samt Visual Learning från Wide Range of Memory and Learning Test.

Sju undersökningar innefattade test som innehöll komponenter med visuell inläring och visuellt minne (White et al., 2006; McClellan et al., 2004; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Kumra et al., 2000; Øie & Rund, 1999). Försöksgruppernas prestationer var markant sämre än kontrollgruppernas, till exempel Øie och Runds försöksgrupp presterade nästsämst på denna domän av de domäner som ingick i deras undersökning. Kravaritis forskargrupp (2003a) kunde däremot konstatera att utav de olika typerna av minne presterade deras försöksgrupp bäst på just visuellt minne, även om skillnaden mellan försöks- och kontrollgrupp var markant. Kumra med medarbetare kunde också konstatera att även om den visuella inläringen låg betydligt under normativ nivå, var skillnaden dock inte lika markant som på verbal inläring. Øie och Rund föreslår att störningar på denna domän är specifikt för schizofreni, eftersom störningen i deras sampel var så uttalad. Dessutom omfattades inte deras kliniska kontrollgrupp, ungdomar med ADHD, av störningar av denna karaktär.

Medeltalet av z-scores för denna domän är $-1,383$. Variationsvidden sträckte sig från $-0,9$ (McClellan et al., 2004) till $-2,09$ (White et al., 2006). I och med att räckvidden är kortare än för andra domäner och standardavvikelsen så tydlig torde visuell inläring och visuellt minne kunna uppfattas som en tydlig kognitiv störning hos barn och ungdomar med schizofreni.

6.3.6. Resonerande och problemlösning

I studier refereras denna domän vanligen till som de exekutiva funktionerna. Författarna (Nuechterlein et al., 2004) har dock valt att använda begreppen resonerande och problemlösning, för att sålunda åtskilja dessa från arbetsminnets centrala exekutiva processer. Denna domän innebär bearbetning på en hög nivå, vilket kräver att de mer grundläggande processerna är intakta. Häri ingår bland annat komplex strategisk planering, förmågor för beslutstagning, flexibel informationsanvändning och förmågan att dra slutsatser (se t.ex. Banich, 2004). Ett mycket använt test här är Wisconsin Card Sorting Test, andra exempel är Tower of London samt Bildkomplettering från WISC/WAIS.

Tolv studier (White et al., 2006; Rhinewine et al., 2005; Fagerlund, 2004; McClellan et al., 2004; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Banaschewski et al., 2000; Kumra et al., 2000; Øie & Rund, 1999; Kenny et al., 1997; Schneider & Asarnow, 1987) undersökte resonerande och problemlösning hos barn och ungdomar med schizofreni. Samtliga studier kunde konstatera svårigheter inom denna domän. De flesta studier fann markanta svårigheter, till exempel Uelands försökssampel presterade allra sämst på denna domän. Undersökningarna visade att barn och ungdomar med schizofreni uppvisar deficits med abstraktion, spontan flexibilitet och generaliseringen av redan inlärd strategier.

Studierna tydde även på ineffektiv problemlösning från försökssamplens sida. En intressant illustration kommer från Fagerlunds (2004) och Kravariti med medarbetares (2003a) undersökningar. I respektive problemlösningssuppgifter fick försökspersonerna instruktioner om att planera problemlösningen före start. Dessa använde sig ändå inte av tid, varken före eller under uppgiften, till att planera hur problemet kunde lösas. Försökspersonerna använde sig dock av lika mycket tid som kontrollpersonerna till problemlösningen, vilket ledde till fler och ineffektiva försök till lösningen. Fagerlund (s.26) föreslår därför "a profile in executive deficits, in which early onset patients are impulsive and uninhibited and have deficits in planning and monitoring problem solving strategies."

Medeltalet av z-scores för denna domän är $-0,93$. Variationsvidden spände från $3,52$ (Schneider & Asarnow, 1987)²² till $-2,959$ (Ueland et al., 2004).

6.3.7. Verbal förståelse

Verbal förståelse utgörs av språkförståelsen. Nuechterlein med kollegor (2004, s.35) identifierade verbal förståelse som en domän genom faktoranalys, men har valt att inte ta det med som en del av testbatteriet, eftersom det är en domän som anses särdeles behandlingsresistent och därmed inte "sufficiently sensitive to existing or future treatment effects in clinical trials." Eftersom målet med denna översikt är ett annat, nämligen att identifiera kognitiva avvikelser hos barn och ungdomar med schizofreni, och det i en del studier ingår test som tangerar denna domän, ingår verbal förståelse som en del av denna översikt. Test som ingår här ser till bland annat till individens ordförråd.

²² Här presterade schizofrenisamplet i Schneider och Asarnows (1987) undersökning alltså något bättre än kontrollsamplet. Detta gällde icke-persevereringsfel på WCST, under den första halvan av testet. Under andra halvan presterade de dock signifikant sämre, vilket är intressant, taget testets instruktioner i betraktning (se t.ex. Lezak, 1995). Se bilaga för standardpoängen för respektive test.

Verbal förståelse omfattades endast av tre undersökningar (White et al., 2006; Rhinewine et al., 2005; Kumra et al., 2000). Samtliga tre konkluderar att språkstörningar inte är särskilt omfattande hos barn och ungdomar med schizofreni. Kumra med medarbetare påpekar att verbal intelligens och språkförståelse visserligen ligger under det normativa, men att störningarna inte är lika framträdande som på andra kognitiva domäner. Det är dock tydligt att de schizofrena barn och ungdomar som deltog i de tre undersökningarna avvek från det normativa, eftersom medeltalet av z-scores från två av studierna (Rhinewine och Whites med medarbetare) är $-1,09$. Variationsvidden går från $-0,819$ till $-1,3$ (båda resultat från Rhinewine et al.). Detta resultat alltså trots att störningar på denna domän inte just anses förekomma hos barn och ungdomar med schizofreni.

6.3.8. Övriga kognitiva domäner

Under denna rubrik redogörs för övriga kognitiva domäner som inte omfattades av Nuechterlein och kollegor (2004). I och med att flera undersökningar tar fasta på dessa domäner anses det relevant att redogöra för även dem här.

De spatiala förmågorna, som inte rymmer under rubriken bearbetningshastighet på grund av testens karaktär, omfattas av sju undersökningar (Biswas et al., 2006; White et al., 2006; Rhinewine et al., 2005; McClellan et al., 2004; Kumra et al., 2000; Øie & Rund, 1999; Schneider & Asarnow, 1987). Resultaten skiljer sig dock. I Schneider och Asarnows undersökning var skillnaderna mellan försöks- och kontrollgrupp små och Rhinewines forskargrupp menar också att barn och ungdomar inte tycks vara särskilt omfattade av visuospatiala störningar – ser man till z-scoren ($-1,369$ och $-1,59$) i just Rhinewines sampel kan man dock konstatera att försöksgruppen presterat betydligt sämre än kontrollgruppen. I Kumra med medarbetares undersökning presterade försökssamplet sämst på bland annat denna domän. Också Biswas med medarbetare (s.365) konstaterar att de visuospatiala och visuomotoriska förmågorna kan anses som ”marked deficits” hos barn med schizofreni. Också försökssamplet i Asarnow med medarbetares (1987) undersökning uppvisade prestationer betydligt under det normativa i de deltester av Wechsler Intelligence Scale for Children, Third Edition (WISC-III) som krävde visuomotorisk organisering. Ett medeltal av de z-scores som finns tillgängliga tyder på att barn och ungdomar med schizofreni uppvisar störningar på det spatiala området, denna är $-1,09$. Variationsvidden går från $-0,48$ (Schneider & Asarnow) till $-1,59$ (Rhinewine et al.), vilket är förenligt med det som ovan konstaterades.

En rad undersökningar (Biswas et al., 2006; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Karatekin & Asarnow, 1998a; Asarnow & Sherman, 1984) har även undersökt andra minnesfunktioner än de som nämns

ovan. Samtliga forskargrupper är eniga i att omedelbart minne tycks intakt hos barn och ungdomar med schizofreni, liksom Asarnow och Sherman även kan tillägga att ikoniskt minne tycks intakt. Karatekin och Asarnow samt Kravaritis forskargrupp har specifikt undersökt spatialt omedelbart minne. Resultaten från undersökningen visar att barn och ungdomar med schizofreni de facto presterar sämre än friska barn och ungdomar, men störningen kan knappast anses för markerad. Medeltalet av z-scores är $-0,593$ och variationsvidden sträcker sig från $-0,271$ till $-0,871$ (båda från Kravariti et al., 2003b).

Både Biswas (2006) och Kravaritis (2003a; 2003b) forskargrupper har i sina testbatterier med en domän de kallar allmänt minne och båda kan konstatera tydliga störningar på denna domän. Medeltalet av z-scores är så låg som $-2,552$ och de enda data att tillgå är $-1,931$ (Kravariti et al., 2003a) och $-3,173$ (Kravariti et al., 2003b).

6.4. Globala kognitiva färdigheter

Precis som hos vuxna med schizofreni är IQ-kurvan hos barn och ungdomar med schizofreni normalfördelad (t.ex. Hollis, 2003) och i denna översikt konstaterades såväl högre som lägre intelligenskvoter. Tjugo av studierna i denna översikt ger ett medeltal för intelligenskvoten (IQ) för försökssamplen (se tabell 6.1.), i hälften av dessa var det dessutom möjligt att beräkna z-scores (se bilaga). Intelligenskvoten hos barn och ungdomar med schizofreni ligger vanligen i det lägre normalområdet och ligger under en standardavvikelse från det normativa. De lägsta medeltalen för IQ i studierna ligger mellan 71-74 (Zahn et al., 1998; Gochman et al., 2005), vilket är väldigt lågt, speciellt då man tar i betraktning att de flesta studier utesluter barn och ungdomar med en IQ under 70.²³ De högsta medeltalen ligger däremot mellan 95 och 99 (Ueland et al., 2004; Øie & Rund, 1999; Kenny et al., 1997). Det bör dock noteras att olika intelligenstester har använts till föremålet: vanligtvis har använts olika versioner av Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) respektive Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Därtill har man i några undersökningar (Karatekin & Asarnow, 1999; 1998a; 1998b; Zahn et al., 1998; Schneider & Asarnow, 1987; Asarnow & Sherman, 1984) använt Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT). Avsevärda skillnader i resultaten tycks dock inte förekomma mellan de olika testen. Det är ändå värt att notera att Schneider och Asarnows försökssampel inte skiljer sig avsevärt från den friska kontrollgruppen, utan presterar normativt. Detta är den enda studien med dylika resultat.

²³ Detta för att utesluta individer med mental retardering.

Både Bedwell (1999) och Gochman (2000) med respektive medarbetare har funnit resultat som tyder på att intelligenskvoten sjunker betydligt, med 10 enheter, före insjuknandet, något som också har observerats genom försämrade skolprestationer (Tan & Ang, 2004). Intelligenskvoten tycks fortsättningsvis sjunka omkring ett till två år efter insjuknandet (Bedwell et al.; Gochman et al.), men är därefter troligen stabil (Gochman et al.). Bedwells studier tyder på att barn och ungdomar med schizofreni helt enkelt inte förvärvar ny information eller nya förmågor efter insjuknandet. Denna statiskhet verkar dock, enligt Gochman med kolleger, försvinna efter en längre tid.

Biswas forskargrupp (2006) kunde konstatera en skillnad mellan de som insjuknat som barn respektive tonåringar, således att barnen presterade sämre resultat än ungdomarna. Vid en jämförelse av studierna i denna översikt angående ålder och intelligens verkar det dock inte förekomma någon skillnad mellan yngre och äldre åldersgrupper. Överlag verkar det som att barn och ungdomar med schizofreni uppvisar större globala störningar kognitivt än andra kliniska grupper (McClellan et al., 2004; Kumra et al., 2000; Asarnow et al., 1987; Schneider & Asarnow, 1987). Denna åldersgrupp av schizofrena verkar också prestera sämre än vuxna med schizofreni (se nedan, Basso et al., 1997). Enligt Basso kunde detta tyda på en tidig prodromalfas som inleds under de tidiga skolåren, vilket därmed inverkar på skolgången.

Medeltalet från standardpoängen är $-1,288$ (räckvidd $-0,274$ (Schneider & Asarnow) till $-2,317$ (Rhinewine et al., 2006)), vilket innebär att också intelligenskvoten följer en relativt jämn kurva tillsammans med de mer specifika kognitiva domänerna.

6.5. Barn- versus vuxenschizofreni

Man kan klart och tydligt dra slutsatsen att såväl barn och ungdomar som vuxna med schizofreni avviker kognitivt från friska individer. Här diskuteras kort de eventuella skillnader och likheter som kan ses kognitivt vid barn- och vuxenschizofreni.

Hos vuxna med schizofreni har föreslagits en relativt global profil med specifika störningar av de exekutiva funktionerna, uppmärksamhet och arbetsminne (se avsnitt 5.3). Ser man till den profil som presenteras här är den något jämnare. Men till exempel Biswas med medarbetare (2006) stötte inte på skillnader mellan barn- och vuxenschizofreni angående profil - däremot kunde de konstatera att ju tidigare insjuknandet skedde, desto svårare kognitiva störningar framträdde. Detta bekräftas av Basso med medarbetare (1997). Det är dock en del studier som inte har noterat kognitiva

skillnader mellan individer som insjuknat tidigare eller senare (Rhinewine et al., 2005; Fagerlund, 2004; Banaschewski et al., 2000).

Uppmärksamhet konstaterades i kapitel 5 vara en störning av fundamental art hos vuxna med schizofreni. I denna översikt hör uppmärksamhet till de domäner där barn och ungdomar presterade bäst – även om prestationen avvek från de friska försökspersonerna. Också de exekutiva funktionerna har föreslagits som en markant störning hos vuxna med schizofreni. Också denna domän visade sig faktiskt att vara en av de domäner där barn och ungdomar med schizofreni presterade bäst. En skillnad mellan vilka kognitiva domäner som är störda är med andra ord möjlig. Bland annat utvecklingsmässiga skillnader har föreslagits som en orsak till detta (Ueland et al., 2004).

En kognitiv profil av vuxna kunde ge en mer tydlig bild av skillnaderna mellan barn- och vuxenschizofreni. Att kognitiva dysfunktioner existerar i båda fallen är tydligt. Profilen i barnschizofreni är möjligen något jämnare än den är i vuxenschizofreni och vuxenschizofreni utmärks möjligen således av fler specifika deficits. Därtill tycks barn och ungdomar med schizofreni ha svårare kognitiva dysfunktioner överlag än vuxna med schizofreni. Eftersom alla studier inte har bekräftat detta är en tydlig slutsats dock inte möjlig att dra.

6.6. Konklusion

Den allra tydligaste störningen visar sig på allmänt minne ($z = -2,552$). Tydliga störningar med ett medeltal av z -score under -1 visar sig på visuell inläring/visuellt minne ($z = -1,383$), bearbetningshastighet ($z = -1,357$), verbal inläring/verbalt minne ($z = -1,252$), spatiala förmågor ($z = -1,09$), arbetsminne ($z = -1,095$) och verbal förståelse ($z = -1,09$). Mindre markerade deficits kan konstateras på resonering och problemlösning ($z = -0,93$), uppmärksamhet och uthållighet ($z = -0,663$) samt omedelbart minne ($z = -0,593$). I stora drag är profilen relativt jämn, med undantag för ett markerat fall vid den allmänna minnesfunktionen, vilket kunde tyda på att störningarna är globala framom specifika. Detta stämmer i övrigt överens med till exempel Basso med medarbetares studie (1997), som spekulerar i om den jämna profilen av kognitiva störningar även kunde reflektera diffusa cerebrala störningar. Den kognitiva profil som utletts av denna översikt presenteras grafiskt i tabell 6.2.

Den låga standardpoängen för uppmärksamhet är troligen ett resultat av att vissa aspekter av uppmärksamhet tycks intakta, medan andra aspekter igen är mer störda. Skillnaderna i resultaten för

bibehållen uppmärksamhet – där en del studier tydde på intakt förmåga, medan andra igen tydde på en klar deficit – föreslår Rhinewines (2005) forskargrupp beror på att deras sampel, som hade tydliga koncentrationsstörningar, hade en lägre intelligenskvot än andra sampel (Rhinewine hänvisar till Kravariti med medarbetare (2003b) samt Øie och Rund (1999)). Men ser man på intelligenskvoten i till exempel Banaschewski med medarbetares (2000) samt Schneider och Asarnows (1987) sampel är den på linje med intelligenskvoten i de sampel där koncentrationen funnits intakt, vilket därför inte understöder Rhinewines med medarbetares förslag. En annan möjlig orsak till den låga standardpoängen är att barn och ungdomar rent faktiskt inte har en så tydlig störning som vuxna har på denna domän. Flera studier (t.ex. Øie & Rund; Cornblatt et al., 1997) har inte funnit indikationer för en lika tydlig störning som hos vuxna, vilket innebär att detta kunde vara en möjlig förklaring.

Resonerande och problemlösning verkar heller inte vara en så tydlig störning hos barn och ungdomar som den tycks hos vuxna. Också denna domän utmärks av att flera förmågor ingår som en del av denna domän, vilket kan ha en inverkan på resultatet. Häri ingick exempelvis planering, problemlösning, förmågan till flexibilitet och inlärningseffektivitet.

Domänen allmänt minne faller markant i kurvan och är på en betydligt sämre nivå än övriga domäner. Standardpoängen bygger dock enbart på två test och en forskargrupp (Kravariti et al., 2003a; 2003b), vilket kan ge möjliga felkällor. Det bör ändå betraktas som en möjlighet att barn och ungdomar med schizofreni präglas av en större minnesstörning än vuxna med schizofreni.

Antalet test skiljde sig enormt mellan de olika domänerna, vilket bör ses som en möjlig källa till fel. Testen har också rubricerats på olika sätt, så att olika författare lade olika vikt på olika komponenter. Därför kunde ett och samma test synas i flera domäner. Med NIMH:s initiativ (Nuechterlein et al., 2004) blir det dock mer möjligt att jämföra resultat studier emellan. Det bör ännu dessutom påpekas att resultaten inte viktats. Detta kunde eventuellt ha påverkat profilen så att den hade sett annorlunda ut.

Resultaten från denna översikt tolkas således, med hänvisning till möjliga felkällor som diskuterats ovan, som att barn och ungdomar med schizofreni uppvisar globala deficits, med en särskilt markerad störning av det allmänna minnet.

7. SAMBANDET MELLAN KOGNITION OCH SYMPTOMATOLOGI

Detta kapitel redogör för huruvida det existerar ett samband mellan de kliniska symptomen och de neuropsykologiska avvikelserna. Detta görs dels på basis av det som tidigare diskuterats här om kognition och symptomatologi, dels på basis av övrig existerande forskningslitteratur. På grund av att få studier finns på barn- och ungdomsområdet utgår texten från vuxna med schizofreni. Aspekter som berör barn och ungdomar nämns särskilt.

7.1. Om kognition och klinisk symptomatologi

De kognitiva dysfunktionerna har, som bekant, föreslagits som kärnsymptom vid schizofreni, eftersom de, tillsammans med de kliniska symptomen, kan komplettera bilden av schizofreni och således bidra till en större förståelse av sjukdomen. Detta kapitel ämnar ta reda på huruvida ett samband existerar mellan de olika symptomdimensionerna, mer specifikt mellan de kliniska symptomdimensionerna och de kognitiva dysfunktionerna. Orsaken till att man önskar se om dessa samband existerar är dels att man önskar identifiera symptomdimensionerna i schizofreni (O'Leary et al., 2000). De tre dimensioner som här presenteras, de positiva, desorganiserade och negativa symptomdimensionerna, har identifierats genom korrelationsstudier (t.ex. Roy & DeVriendt, 1994; Liddle, 1987; se kapitel 3 för en beskrivning av de tre symptomdimensionerna). En annan orsak är för att finna de olika symptomens etiologi: en stark korrelation kunde möjligen indikera liknande bakomliggande etiologi.

Generellt sett har dock endast svaga korrelationer observerats mellan de kliniska symptomdimensionerna. Mellan de kliniska symptomen och de olika symptomdimensionerna har man funnit sammanhang mellan speciellt de negativa och de kognitiva symptomen. Också de desorganiserade symptomen anses korrelera med de kognitiva symptomen. Endast svaga tendenser till sammanhang har dock observerats mellan de positiva och de kognitiva symptomen (O'Leary et al., 2000; se även Rund et al., 2006; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; Banaschewski et al., 2000; Cornblatt et al., 1997).

Studier på detta område tangerar så gott som enbart vuxna med schizofreni. Sju av studierna som ingick i översikten av de kognitiva avvikelserna i kapitel 6 (Rund et al., 2006; Rhinewine et al., 2005; Ueland et al., 2004; Kravariti et al., 2003a; 2003b; Banaschewski et al., 2000; Cornblatt et al.,

1997) har dock med hjälp av diverse symptomvärderingsskalor, bland annat SANS och SAPS (Andreasen, 1984a; 1984b; se kapitel 3), undersökt om det fanns en korrelation mellan de kliniska och de kognitiva symptomen. Få korrelationer observerades. Ett problem i sammanhanget är att en del studier (t.ex. Zakzanis (1998) och Berman et al., 1997) inte har differentierat mellan de positiva och de desorganiserade symptomen. Eventuella slutsatser från dessa studier bör därför dras med försiktighet, eftersom observationerna kan tilldelas en av de två symptomdimensionerna enligt modellen med tre symptomdimensioner.

7.2. De positiva och kognitiva symptomen

Som nämndes ovan anses de positiva symptomen inte ha något större sammanhang med de kognitiva symptomen, i varje fall inte med de stabila kognitiva faktorerna. Få fynd har gjorts, Phillips och David (2000) anser det till och med en utmaning att finna en länk mellan de positiva och kognitiva symptomen.

Man har funnit korrelationer mellan de positiva symptomen och uppmärksamhet (Phillips & David, 2000; Berman et al., 1997). Phillips och David antar att dessa uppmärksamhetsstörningar möjligen korrelerar främst med vanföreställningar och hänvisar till studier som pekar på att patienter med tydliga vanföreställningar har en ökad uppmärksamhet på emotionsrelaterade ord samt ord som påminner om deras vanföreställningar. Phillips och David kopplar också vanföreställningar till svårigheten att resonera. Studier tyder även på att dessa patienter har svårigheter med den slags social information som kräver egna slutsatser om andras mentala tillstånd och förmåga (det vill säga en deficit i den så kallade "theory of mind"-funktionen). Också arbetsminnet har föreslagits korrelera med de positiva symptomen, det finns studier (se i Keefe, 2000) som också tyder på att ett sammanhang dessa emellan existerar. O'Leary med medarbetare (2000) fann en intressant, positiv, korrelation mellan de positiva symptomen och det specifika testet Rey-Osterrieth Complex Figure. Individer med fler positiva symptom presterade alltså bättre vid både omedelbar och fördröjd reproduktion av denna komplexa figur! De påpekar dock att de inte fann korrelationer med kognitiva domäner. Ovanstående studier gäller vuxna individer med schizofreni.

Resultaten är alltså något tama för korrelationer mellan de positiva symptomen och kognitiva dysfunktioner. Det finns studier som pekar på att individer med fler positiva symptom har svårigheter med uppmärksamhet, resonerande, arbetsminne och social kognition, men ytterligare studier är nödvändiga för att konkludera huruvida korrelationerna kan anses konsistenta. Dessutom

finns inga studier som kan bekräfta ett samband mellan de positiva symptomen och de kognitiva dysfunktionerna hos barn och ungdomar med schizofreni.

7.3. De desorganiserade och kognitiva symptomen

De desorganiserade symptomen korrelerar starkare med de kognitiva symptomen än vad de positiva symptomen gör (Roy & DeVriendt, 1994). Speciellt de formella tankestörningarna "could represent the clinical manifestations of impaired interaction between [...] complex cognitive, linguistic and pragmatic skills." (Caplan, 1994b, s.672). Caplan påpekar att störningarna relaterade till de desorganiserade symptomen är specifika och inte globala. Speciellt de exekutiva och verbala funktionerna anses korrelera med dessa symptom, vilket således tycks stämma överens med Caplans påstående.

I och med att de desorganiserade symptomen utgörs av svårigheter med "behavioral organization" som är "an executive function that assumes initiative, goal setting, motivation, planning, sequencing, focused attention, problem solving, and other functions" föreslår Cepeda (2007, s.59) att de exekutiva funktionerna är relaterade till dessa symptom. Studier har understött Cepeda (Thoma & Daun, 2005; Kerns & Berenbaum, 2002; Baxter & Liddle, 1998; Nestor et al., 1998; Zakzanis, 1998).

Också de verbala funktionerna anses korrelera med de desorganiserade symptomen (Kerns & Berenbaum, 2002; O'Leary et al., 2000; Nestor et al., 1998). O'Learys forskargrupp (s.10) antar att de desorganiserade symptomen "[reflect] poor problem-solving abilities that may result from verbally mediated processes" som sker på hög nivå. Specifika funktioner som observerats korrelera med de desorganiserade symptomen är verbal kategorisering, verbalt minne och verbalt resonande. Kerns och Berenbaum (2002) anser det inte för troligt att en association existerar mellan de formella tankestörningarna och själva språkfunktionerna, i bästa fall existerar en ytterst svag korrelation. Störningar i ett semantiskt system antas vara orsaken till att olika aspekter av de verbala funktionerna korrelerar med desorganisationssymptomen.

Hos barn med schizofreni har man observerat korrelationer mellan de desorganiserade symptomen och informationsbearbetning samt koncentration (uthållighet) (Caplan, 1990a). Speciellt de lösa associationerna antas korrelera med koncentration, och den ologiska tankegången antas korrelera med uppmärksamhet och informationsbearbetning vid kognitiv överbelastning. Enligt Harvey (2000) spelar resurskrävande informationsbearbetning och koncentration också en roll hos vuxna

individer med schizofreni. Också arbetsminnet har antagits korrelera med de desorganiserade symptomen hos vuxna med schizofreni (Harvey, 2000; Keefe, 2000; Nestor et al., 1998). Därtill finns studier som tyder på att speciellt vuxna schizofrena med många desorganiserade symptom upplever en sänkning av intelligenskvoten (Weickert & Goldberg, 2000).

De exekutiva och verbala funktionerna verkar således korrelera med de desorganiserade symptomen. Därtill finns indikationer för att även arbetsminnet, uppmärksamhetsaspekter, informationsbearbetning och intelligenskvot korrelerar med dessa symptom hos vuxna med schizofreni. Hos barn med schizofreni verkar informationsbearbetning och uppmärksamhet korrelera med de desorganiserade symptomen.

7.4. De negativa och kognitiva symptomen

De negativa symptomen anses ha det starkaste sambandet med de kognitiva symptomen och de delar också en mängd karaktäristika, såsom prognostisk betydelse, förekomst, symptomstabilitet och betydelsen av vardagligt fungerande (Harvey et al., 2006; Milev et al., 2005; Mueser, 2000). Sambandet mellan dessa symptom²⁴ verkar dessutom vara stabila över tid (Addington, 2000). Ett etiologiskt samband mellan dessa två symptomdimensioner har föreslagits (Harvey et al.; Addington; O'Leary et al., 2000). Addington (s.204) påpekar att även om de har samma etiologi så har de miljömässiga faktorerna differentierat dem till "two sets of related but distinct impairments". O'Leary med medarbetare (s.10) föreslår till och med att globala kognitiva störningar skulle vara en "core feature" av de negativa symptomen. Harvey med medarbetare konstaterar dock i en översikt att de negativa och kognitiva symptomen troligen är två separata domäner med egen etiologi, men att det är tydligt att de korrelerar med varandra.

De kognitiva test och domäner som har observerats korrelera med de negativa symptomen är flytande verbal framställning (Thoma & Daun, 2005; Banaschewski et al., 2000; O'Leary et al., 2000; Berman et al., 1997), de exekutiva funktionerna (Baxter & Liddle, 1998; Thoma & Daun; Berman et al.), motorik/visuomotorik (O'Leary et al.; Zakzanis, 1998), verbal inläring och verbalt minne (O'Leary et al.) samt ickeverbalt minne (ibid). De exekutiva symptom som mer specifikt korrelerar med de negativa symptomen är egen beslutstagning, så kallad multitasking (det vill säga användningen av flera funktioner samtidigt), kognitiv flexibilitet, problemlösning, kontextualisering och inhibering. Korrelationen mellan de negativa symptomen och flytande verbal framställning kan,

²⁴ Här avses primära negativa symptom, inte sekundära. Se avsnitt 3.6.

enligt Banaschewski med medarbetare, dels ses ett samband till det negativa symptomet verbal fattigdom, men också som ett tecken på att patienter med få språkliga förmågor kan ha mindre kapacitet att hantera de negativa symptomen. Rhinewine med medarbetare (2005) har överlag funnit en positiv korrelation mellan svårighetsgraden av de två symptomdimensionerna, således att svårighetsgraden av de kognitiva symptomen var tätt förbundet med svårighetsgraden av de negativa symptomen.

Av de mest omfattande kognitiva funktioner som presenteras ovan som korrelationer med negativ symptomatologi hos vuxna med schizofreni är de exekutiva funktionerna och flytande framställning av ord. Hos barn har man funnit en korrelation mellan de negativa och de kognitiva symptomen, på svårighetsgrad samt på testet flytande verbal framställning.

7.5. Symptomatologins strukturella neurobiologi

Var och en av de tre symptomdimensionerna verkar reflektera ett eget neurobiologiskt grundlag (Roy & DeVriendt, 1994). De strukturella avvikelserna presenteras kort i detta avsnitt som ett supplement till ovanstående. Det bör påpekas, ännu en gång, att neurobiologin vid schizofreni är komplex och därför ges en kort sammanfattning här i en förenklad version. Mest omfattande forskning har utförts på de negativa störningarna.

De positiva symptomen är troligen associerade med avvikelser i temporalloben (Thompson et al., 2001; se också Mehler & Warnke, 2002 samt Roy & DeVriendt, 1994 för översikter). Därtill har de positiva symptomen vid barnschizofreni förbundits med hippokampala avvikelser (Giedd et al., 1999). Även desorganisationssymptomen, och de kognitiva störningar som korrelerar med dessa, har observerats korrelera med temporalloben, närmare bestämt temporallobens volym (Thompson et al., 2001; Nestor et al., 1998). Också den ventrala delen av prefrontala kortex i höger hemisfär antas ha ett samband med desorganisationssymptomen (se Roy & DeVriendt, 1994).

Den cerebrala volymen, närmare bestämt en minskning av den, har observerats korrelera med de negativa symptomen hos både barn och vuxna med schizofreni (Thoma & Daun, 2005; Alaghband-Rad et al., 1997). På grund av de negativa symptomens globala störningar föreslår O'Leary med medarbetare (2000) att de negativa symptomen neuralt representeras av de skador som är mest generaliserade, exempelvis ökad ventrikelstorlek. Förändringar av den ventrikulära volymen verkar också korrelera med förändringar av de negativa symptomen hos barn och ungdomar med

schizofreni (Pagsberg et al., 2007; Giedd et al., 1999). Även frontala avvikelser förekommer i förbindelse med de negativa symptomen (Thoma & Daun, 2005; Thompson et al., 2001).

7.6. Konklusion

Det verkar existera ett samband mellan de kognitiva dysfunktionerna och de kliniska symptomen. Sambandet är speciellt tydligt med de negativa symptomen, men också med de desorganiserade symptomen. De olika symptomdimensionerna utmärks i stort sett av olika kognitiva dysfunktioner och cerebrala störningar, men ett visst överlappande förekommer. Ett exempel är de exekutiva funktionerna, som observerats korrelera med både de negativa och de desorganiserade symptomen. Det cerebrala grundlaget för de exekutiva funktionerna, det prefrontala kortex (se t.ex. Gazzaniga et al., 2002), har också visat sig korrelera med de två symptomdimensionerna.

Det skall dock också tas i betraktning att ett antal studier inte funnit korrelationer mellan symptomatologi och neuropsykologi, därför torde man kunna utgå från att sambandet inte är så starkt. Både Rund (2006) och Cornblatt (1997) med respektive medarbetare påpekar därför att de kognitiva dysfunktionerna måste ses som ett separat och självständigt fenomen, på linje med övriga symptomdimensioner. Svaga korrelationer med de kliniska symptomen kan alltså bidra till synen på de kognitiva symptomen som schizofrenins kärnsymptom.

8. DE KOGNITIVA DYSFUNKTIONERNAS FUNKTIONELLA BETYDELSE

Detta kapitel diskuterar vilken inverkan de kognitiva avvikelser, som konstaterades genom den profil som utfördes i kapitel 6, har på individens funktionsnivå. Endast en studie har utförts där barn och ungdomar med schizofreni ingått, därför utgår diskussionen från studier med vuxna individer med schizofreni. Ett perspektiv på barnschizofreni intas sist i kapitlet.

8.1. Studier av vuxna med schizofreni

Även om den kognitiva fenomenologin i samband med schizofreni har utforskats vet man desto mindre om vilken betydelse den har rent funktionellt för individer med schizofreni. Först under 1990-talet tog man fasta på detta forskningsområde, som isär tycks domineras av Michael F. Green och hans forskningsgrupper (t.ex. 2004; 2001; 2000; 1999; 1996). I och med att de kognitiva dysfunktionerna är bättre prediktorer för en prognos än de kliniska symptomen (se kapitel 2) är det något motsägelsefullt att man tidigare inte satt större fokus på området. De resultat man presterar på detta område kan innebära behandlingsmässiga implikationer och kan därför på individnivå medverka till bättre fungerande i vardagen. Detta torde även gagna på samhällsnivå.

Den funktionella betydelsen intar ett annat perspektiv än den kliniska betydelsen. Kliniskt ser man främst till individens patologiska fungerande och försök till behandling sker främst på basis av de kliniska symptomen. Funktionellt ser man till individens plats i sitt närsamhälle och det dagliga fungerandet. "Functional outcome" definieras av Green (1996, s.323) som "the result of competence in a large number of constituent social and instrumental role tasks." Hit hör exempelvis ingåendet i sociala relationer, möjligheten till dagligt arbete eller utbildning och tillvaratagandet av personlig hygien.

Flertalet studier har funnit ett tydligt samband mellan kognition och funktionalitet vid schizofreni (bl.a. Milev et al., 2005; Liddle, 2000; Mueser, 2000; Velligan et al., 1997). Av de kognitiva dysfunktionerna tycks det verbala minnet, enligt en översikt (Green, 1996; se t.ex. även Liddle och Milev et al.) och en senare meta-analys (Green et al., 2000), vara den starkaste prediktorn för funktionalitet. Också uthållighet, som en aspekt av uppmärksamhet, och de exekutiva funktionerna anses ha ett tydligt samband med dagligt fungerande. Ett samband har även konstaterats med tidig visuell informationsbearbetning, bearbetningshastighet och visuellt minne, men ytterligare

undersökningar är nödvändiga för att bekräfta detta (ibid.). De kognitiva dysfunktionerna tycks korrelera med specifika aspekter av funktionalitet, men uppdelningen i de olika översikterna skiljer sig från varandra. Exempel på aspekter av funktionalitet är sociala och yrkesmässiga kompetenser, förvärvande (eller återförvärvande) av sociala förmågor samt social problemlösning. De allra flesta studier som undersöker dessa samband är tvärsektionella, men de longitudinella studier som utförts kan även bekräfta ett longitudinellt samband mellan kognition och funktionalitet (se översikt av Green et al., 2004).

Det är tydligt att ovanstående kognitiva förmågor behövs för olika aspekter av det dagliga fungerandet. Till exempel både det verbala minnet och uthållighet har konstaterats korrelera med förvärvandet/återförvärvandet av sociala förmågor (Green, 1996): i inlärningssituationer bör individen koncentrera sig om det som ofta förmedlas verbalt och dessutom komma ihåg det förmedlade i senare situationer. Genom att veta att patienter har dessa specifika dysfunktioner kan man vid planeringen av behandling för schizofrenipatienter ta detta i betraktning (Green et al., 2000). Man torde dock kunna anta att heterogeniteten också kognitivt är stor, således att olika patienter uppvisar olika kognitiva symptom. Därför är idealet att skraddarsy behandlingen till varje patient på bakgrund av neuropsykologiska utredningar.

De kognitiva dysfunktionerna har i studier (se översikt av Green et al., 2000) kunnat förklara mellan 20 och 60% av variansen för senare funktionsnivå. Andra faktorer som påverkar funktionsnivån är socialt stöd från omgivningen (som familj, vänner, omsorgsgivare), egen motivation samt utbildnings- eller arbetsmässiga möjligheter (Green et al., 2004). De negativa symptomen, som ju delvis överlappar de kognitiva symptomen (se föregående kapitel), och de desorganiserade symptomen påverkar också funktionsnivån i viss grad (Velligan et al., 1997). Harvey med medarbetare (2006) föreslår att det är möjligt att de kognitiva symptomen har att göra med på vilket sätt en individ med schizofreni kan utföra vardagliga ting, och att symptomen, åtminstone de negativa, har att göra med sannolikheten om dessa ting faktiskt utförs. Trots att de kognitiva dysfunktionerna har en så tydlig koppling till funktionsnivån, och dessutom starkare koppling än de kliniska symptomen, relaterar dock största delen av dagens neuroleptika främst till de kliniska symptomen (Green & Nuechterlein, 1999). Den farmaceutiska industrin står alltså här inför en utmaning, att utveckla neuroleptika som också kan relatera till de kognitiva kärnsymptomen och därmed förbättra funktionsnivån för individer med schizofreni. Också kognitiv rehabilitering och träning av olika slag har utvecklats till föremålet. Största delen av de undersökningar som studerat effekterna av kognitiv träning på funktionsnivå (refererade i Medalia & Lim, 2000) har funnit en

positiv sådan. Kognitiv träning kan med andra ord medverka till en förbättrad funktionsnivå hos åtminstone vuxna individer med schizofreni.

Enligt Green med diverse medarbetare (1999; 2000) saknar forskningsområdet en klar teori om förhållandet mellan kognition och funktionsnivå, det vill säga hur dessa två komplexa variabler hänger ihop. Forskargrupperna anser att mekanismerna, de så kallade medlarna, emellan bör identifieras. Som medlare föreslår Green och Nuechterlein (1999) social kognition, Green med medarbetare (2000) föreslår inlärningspotential som en annan. Medlarna kunde också, spekulerar författarna, fungera som mål för interventionen och, på grund av att existerande testbatterier möjligen inte är tillräckliga indikatorer på detta område²⁵, ingå i nya eller redigerade neuropsykologiska test.

Det står klart att de kognitiva symptomen inverkar på hur en individ med schizofreni klarar sitt dagliga liv. Specifika kognitiva symptom ser ut att inverka på specifika aspekter av fungerande. Behandling på området är viktigt, eftersom patienter faktiskt kan styrka sina kognitiva förmågor: även om "the neurocognitive²⁶ abilities are considered primary [they are] still modifiable by environmental factors" (Green, 1996, s.327).

8.2. Betydelse för barn och ungdomar med schizofreni

Man torde kunna anta att liknande samband som förekommer hos vuxna med schizofreni och som ovan beskrivs också förekommer hos individer som insjuknar i schizofreni under barndom och adolescens. Likheterna mellan barn, ungdomar och vuxna med schizofreni är som bekant fler än skillnaderna. Man kunde dock spekulera i om de skillnader, eller tendenser till skillnader, som observerats ändå kunde inverka på förhållandet mellan kognition och funktionsnivå.

Barn och ungdomar med schizofreni antas ha en allvarligare typ av sjukdom än individer som insjuknar i schizofreni som vuxna, bland annat anses de ha en sämre prognos än vuxna individer. I kapitel 2 framlades resultat från studier av prognos och framtida funktionsnivå av barn och ungdomar med schizofreni. Mellan en tredjedel till en femtedel av barn och ungdomar med schizofreni hade en god funktionsnivå, medan resten hade svårigheter av olika grad. Resultaten från översikten av de kognitiva avvikelserna hos barn och ungdomar med schizofreni tyder på att denna

²⁵ Green med medarbetare (2000, s.119) frågar sig i sin artikel om "[we are] measuring the right stuff?" för att komma underfund med förhållandet mellan kognitiva dysfunktioner och daglig funktionsnivå.

²⁶ I stället för "cognition", "information processing" och "neuropsychology", som "all carry slightly different nuances of meaning but are used interchangeably" använder (Green, 1996, s.323) begreppet "neurocognition" "to apply broadly to all three of these areas."

åldersgrupp av schizofrena har en jämnare kognitiv profil än vad vuxna med schizofreni har och en global deficit med störningar av specifika kognitiva domäner föreslogs. Kan det vara så att den kognitiva profilen kan bidra till den dåliga funktionsnivån hos en så stor andel av barn och ungdomar med schizofreni?

Man kan också fråga sig om de samma kognitiva domäner korrelerar med samma aspekter av fungerande hos barn, ungdomar och vuxna med schizofreni. I och med att den kognitiva profilen tycks annorlunda hos barn och ungdomar än hos vuxna kunde det eventuellt medföra skillnader. En skillnad som konstaterats är att uppmärksamhet inte tycks lika stor en störning hos barn och ungdomar som hos vuxna. Fyra studier i översikten i kapitel 6 kunde också konstatera att just uthållighet (eller bibehållen uppmärksamhet) var intakt hos barn (observera att tre studier fann motsatta resultat, vilket innebär att fynden är inkonsistenta, se kapitel 6). Uthållighet har hos vuxna med schizofreni konstaterats relatera till speciellt de sociala aspekterna av dagligt fungerande. Betyder de ickemarkanta effekterna av uppmärksamhet hos barn och ungdomar med schizofreni att de bättre kan bibehålla uppmärksamheten i sociala eller inlärningsmässiga situationer? Eller korrelerar uppmärksamhet med en annan aspekt av det dagliga fungerandet hos barn och ungdomar med schizofreni? Vad betyder den markanta störningen av allmänt minne för funktionsnivån hos barn och ungdomar? Och har den låga intelligenskvoten en sämre effekt på de unga individernas skolgång? Intressant vore att kunna jämföra z-scoren mellan individer med barn- respektive vuxenschizofreni för att se om det till exempel fanns en markant skillnad mellan de kognitiva domäner, till exempel de exekutiva funktionerna eller det verbala minnet, som hos vuxna tydligt relaterat till funktionsnivå.

I det kommande julinumret av *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* ingår Cervellione med medarbetares (2007) studie av funktionsnivån hos 26 ungdomar med schizofreni. Denna studie är den första i sitt slag och påminner om de studier som refererades ovanför. Samplen som deltog i denna studie var samma sampel som deltog i Rhinewine med medarbetares (2005) undersökning (se kapitel 6), dock i reducerad form. Överlag kunde Cervelliones forskargrupp konstatera att ju bättre de schizofrena ungdomarna presterade på de neuropsykologiska testen desto bättre var funktionsnivån. De fann isär samband mellan olika aspekter av funktionsnivå och verbal inläring, uppmärksamhet och uthållighet samt arbetsminne. Med andra ord motsvarade resultaten av denna studie vuxenstudierna och bekräftade att även hos ungdomar med schizofreni existerar ett förhållande mellan kognition och funktionsnivå.

Den enda studien som finns på området bekräftar alltså ett förhållande mellan kognition och funktionsnivå också för barnschizofreni. Ytterligare studier är dock givetvis nödvändiga för att bekräfta denna studie. Hypotetiskt sett, på grund av barnschizofrenidiagnosens kontinuitet och validitet i förhållande till vuxenschizofrenidiagnosen och tack vare Cervellione med medarbetares (2007) studie, torde de kognitiva störningarna också ha en inverkan på funktionsnivån hos barn och ungdomar med schizofreni.

8.3. Konklusion

De frågor som ställdes ovan har inte ännu fått något svar eftersom endast en studie av barn och ungdomar med schizofreni existerar på detta område. De ovan ställda frågorna med eventuella sammanhang mellan barnschizofrenins kognitiva natur och funktionsnivå kan på grund av de få empiriska studierna endast framläggas som spekulationer. På grund av barnschizofrenins allvarliga natur, inklusive inte minst den dåliga prognosen, är det i allra högsta grad meningsfullt att ta reda på huruvida och hur de kognitiva störningarna inverkar på schizofrena barn och ungdomars funktionsnivå. Dyliga studier kan, vilket även nämndes för vuxna med schizofreni, bidra med behandlingsmässiga implikationer som kan vara värdefulla på individ- och samhällsnivå.

9. KONKLUSION OCH PERSPEKTIVERING

Detta sista kapitel samlar upp på pro gradu-avhandlingens viktigaste punkter. Konklusionen följs upp av ett framtidsperspektiv om forskningsområdet barn och ungdomar med schizofreni från ett kognitivt perspektiv.

9.1. Konklusion

Detta avsnitt summerar pro gradu-avhandlingen. Eftersom diskussioner har förts i respektive kapitel presenteras här endast de konkluderande fynden.

Individer som insjuknar i schizofreni under barndom eller adolescens uppvisar en allvarligare typ av sjukdom än individer som insjuknar under vuxendom. Fenomenologiskt karaktäriseras barnschizofreni av dålig prognos, smygande framom akut insjuknande, markerade premorbida störningar och allvarligare symptomatologi. På basis av schizofrenins natur hos denna åldersgrupp har framlagts hypotesen om att barnschizofreni har en mer markerad biologisk etiologi. Det finns evidens för att schizofreni både är en neurodevelopmental och neurodegenerativ sjukdom.

Den kognitiva profilen hos barn och ungdomar med schizofreni slår ut i en relativt jämn kurva med ett markerat fall vid allmänt minne. Kurvan ligger en dryg standardavvikelse under det normala. Barn och ungdomar med schizofreni presterar bäst på omedelbart minne, uppmärksamhet/uthållighet samt resonering och problemlösning. Barn och ungdomar med schizofreni uppvisar de största kognitiva svårigheterna på allmänt minne, visuell inläring/visuellt minne och bearbetningshastighet. I förhållande till kognitiva dysfunktioner hos vuxna med schizofreni kunde de kognitiva dysfunktionerna hos barn och ungdomar med schizofreni, på basis av dessa resultat, uppfattas som mer jämna och med andra ord mer globala. Detta markerar i sådana fall en skillnad i förhållande till den kognitiva profilen hos vuxna individer med schizofreni, som tydligare verkar präglas av specifika störningar.

Mellan de kognitiva dysfunktionerna och de kliniska symptomen existerar endast ett svagt samband. De kognitiva dysfunktionerna har dock en tydlig koppling till funktionsnivån hos vuxna individer med schizofreni och denna koppling är starkare än den är för de kliniska symptomen. Detta markerar de kognitiva dysfunktionernas viktiga status inom schizofrenin. Inom just barnschizofreni finns inga tydliga kopplingar till varken kliniska symptom eller funktionsnivå, eftersom så få studier respektive inga studier utförts på de två områdena, men de kognitiva

dysfunktionernas status måste också anses viktiga för barnschizofreni. De kognitiva symptomen bör med stor sannolikhet betraktas som kärnsymptom för schizofreni, vilket inte minst den kognitiva profilen, som presenterats i denna pro gradu-avhandling, markerar.

9.2. Perspektivering

Denna pro gradu-avhandling bidrar med en översikt på 24 studier som omhandlar kognitiva dysfunktioner hos barn och ungdomar med schizofreni. Denna uppsummering kan förhoppningsvis bidra till den ytterligare forskningen av kognitionen hos barn och ungdomar med schizofreni. Ytterligare statistiska undersökningar, såsom viktandet av medeltal, kunde ge ytterligare insikt och fördjupa denna översikt. MATRICS-initiativet från NIMH kan bidra till att förenhetliga studierna på området, vilket ju i sin tur torde förenkla jämförelsen mellan studier på området. En liknande kognitiv profil av vuxna, baserad på en översikt av flera studier, kunde ge ytterligare möjligheter att jämföra resultaten med barn och ungdomar med schizofreni. Detta kunde ge en ytterligare dimension till kontinuiteten och validiteten mellan barn- och vuxenschizofreni.

Schizofreniforskningen på vuxenområdet är längre hunnen än den är på barn- och ungdomsområdet – vilket i och för sig reflekterar det faktum att barnschizofreni är mycket mer sällan förekommande än vuxenschizofreni. I pro gradu-avhandlingen har efterlysts fler studier på barn- och ungdomsområdet som studerar sambandet mellan klinisk och kognitiv symptomatologi. Därtill har efterlysts studier som omhandlar de kognitiva symptomens förbindelse till dagligt fungerande hos barn och ungdomar med schizofreni.

Behandlingsmässiga implikationer har inte diskuterats här i omfattande grad, men studier som den som här utförts kan vara en bas för vidare utredningar av behandling. Kognitiva dysfunktioner bör också vara mål för behandling på grund av den tydliga inverkan de har på schizofrena individers vardag. Till exempel det så kallade NIP-projektet (National Indikator Projektet) inom det danska psykiatriväsendet tar fasta på just detta, det vill säga behandling av schizofrenipatienter på basis av neuropsykologisk utredning. Fortsatta kognitiva studier av specifikt barn och ungdomar med schizofreni kan öka kunskapen om den kognitiva aspekten och således bidra till en större helhetsförståelse och större kunskap om schizofreni hos denna specifika åldersgrupp.

Det är tydligt att kunskapen inom barnschizofreni luckrats upp och blir större. Man känner till mer än tidigare, men ytterligare forskning är välbehövlig inom flera områden som nämnts här. Denna pro gradu-avhandling har bidragit med en kognitiv profil av barn och ungdomar med schizofreni.

KÄLLHÄNVISNINGAR

- Addington, J. (2000). Cognitive Functioning and Negative Symptoms in Schizophrenia. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss.193-209). Oxford: Oxford University Press
- Alaghband-Rad, J., Hamburger, S.D., Giedd, J.N., Frazier, J.A., Rapoport, J.L. (1997). Childhood-Onset Schizophrenia: Biological Markers in relation to Clinical Characteristics. *American Journal of Psychiatry*, 154, 64-68
- Alaghband-Rad, J., McKenna, K., Gordon, C.T., Albus, K.E., Hamburger, S.D., Rumsey, J.M., Frazier, J.A., Lenane, M.C. & Rapoport, J.L. (1995). Childhood-Onset Schizophrenia. The Severity of Premorbid Course. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(10), 1273-1283
- Allen, D.N., Strauss, G.P., Donohue, B., van Kammen, D.P. (2007). Factor Analytic Support for Social Cognition as a Separable Cognitive Domain in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, doi: 10.1016/j.schres.2007.02.008
- American Psychological Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. DSM-IV*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association
- American Psychological Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition. DSM-III*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association
- Andreasen, N.C. (1984a). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City, I.A.: University of Iowa
- Andreasen, N.C. (1984b). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City, I.A.: University of Iowa
- Antonova, E., Sharma, T., Morris, R. & Kumari, V. (2004). The Relationship Between Brain Structure and Neurocognition in Schizophrenia: a Selective Review. *Schizophrenia Research*, 70, 117-145
- Asarnow, J.R. & Asarnow, R.F. (2003). Childhood-Onset Schizophrenia. I verket Mash, E.J. & Barkley, R.A. (Red.), *Child Psychopathology. Second Edition*, (ss.455-485). New York, N.Y.: The Guilford Press
- Asarnow, J.R., Tompson, M.C. & Goldstein, M.J. (1994). Childhood-Onset Schizophrenia. A Followup Study. *Schizophrenia Bulletin*, 20(4), 599-617
- Asarnow, J.R., Tompson, M.C. & McGrath, E.P. (2004). Annotation: Childhood-onset schizophrenia: clinical and treatment issues. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(2), 180-194

- Asarnow, R.F. (1999). Neurocognitive Impairments in Schizophrenia: A Piece of the Epigenetic Puzzle. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 8, I/5-I/8
- Asarnow, R.F., Asamen, J., Granholm, E., Sherman, T., Watkins, J.M. & Williams, M.E. (1994). Cognitive/Neuropsychological Studies of Children with a Schizophrenic Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 20(4), 647-669
- Asarnow, R.F., Brown, W. & Strandburg, R. (1995). Children with a schizophrenic disorder: neurobehavioral studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245(2), 70-79
- Asarnow, R.F. & Karatekin, C. (2001). Neurobehavioral perspective. I verket Remschmidt, H. (Red.), *Schizophrenia in children and adolescents*, (ss.135-161). Cambridge: Cambridge University Press
- Asarnow, R.F., Nuechterlein, K.H., Fogelson, D., Subotnik, K.L., Payne, D.A., Russell, A.T., Asamen, J.A., Kuppinger, H. & Kendler, K.S. (2001). Schizophrenia and Schizophrenia-Spectrum Personality Disorders in the First-Degree Relatives of Children with Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 581-588
- Asarnow, R.F. & Sherman, T. (1984). Studies of Visual Information Processing in Schizophrenic Children. *Child Development*, 55, 249-261
- Asarnow, R.F., Tanguay, P.E., Bott, L. & Freeman, B.J. (1987). Patterns of Intellectual Functioning in Non-Retarded Autistic and Schizophrenic Children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 28(2), 273-280
- Badura, F., Trott, G.-E., Mehler-Wex, C., Scheuerpflug, P., Hofmann, E., Warmuth-Metz, M., Nadjmi, M., Solymosi, L. & Warnke, A. (2001). A Study of Cranial Computertomograms in Very Early and Early Onset Schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 108, 1335-1344
- Bak, M., Krabbendam, L., Janssen, I., de Graaf, R., Vollebergh, W. & van Os, J. (2005). Early Trauma May Increase the Risk for Psychotic Experiences by Impacting on Emotional Response and Perception of Control. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 360-366
- Banachewski, T., Schulz, E., Martin, M. & Remschmidt, H. (2000). Cognitive Functions and Psychopathological Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9, 11-20
- Banich, M. (2004). *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*. Second Edition. Boston: Houghton Mifflin Company
- Barnes, T.R.E. (1994). Issues in the clinical assessment of negative symptoms. *Current Opinion in Psychiatry*, 7, 35-38
- Bassett, A.S., Chow, E.W.C., O'Neill, S. & Brzustowicz, L.M. (2001). Genetic Insights into the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 27(3), 417-430

- Basso, M.R., Nasrallah, H.A., Olson, S.C. & Bornstein, R.A. (1997). Cognitive Deficits Distinguish Patients with Adolescent- and Adult-Onset Schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 10(2), 107-112
- Baxter, R.D. & Liddle, P.F. (1998). Neuropsychological Deficits Associated with Schizophrenic Syndromes. *Schizophrenia Research*, 30, 239-249
- del Beccaro, M.A., Burke, P. & McCauley, E. (1988). Hallucinations in Children: A Follow-up Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27(4), 462-465
- Bedwell, J.S., Keller, B., Smith, A.K., Hamburger, S., Kumra, S., Rapoport, J.L. (1999). Why Does Postpsychotic IQ Decline in Childhood-Onset Schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 156, 1996-1997
- Benton, A. (1991). Basic Approaches to Neuropsychological Assessment. I verket Nasrallah, H.A., Steinhauer, S.R., Gruzelier, J.H. & Zubin, J. (Red.), *Handbook of Schizophrenia. Volume 5. Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing*, (ss.505-523). Amsterdam: Elsevier
- Beresford, C., Hepburn, S. & Ross, R.G. (2005). Schizophrenia in Pre-School Children: Two Case Reports with Longitudinal Follow-Up for 6 and 8 Years. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 10(3), 429-439
- Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D. & Green, A.I. (1997). Differential Relationships between Positive and Negative Symptoms and Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25, 1-10
- Birmaher, B. (2003). Treatment of Psychosis in Children and Adolescents. *Psychiatric Annals*, 33(4), 257-264
- Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A. & Gupta, N. (2006). Comparative Study of Neuropsychological Correlates in Schizophrenia with Onset in Childhood, Adolescence and Adulthood. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 15; 360-366
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Franz Deuticke
- Bow-Thomas, C.C., Velligan, D.I., Miller, A.L. & Olsen, J. (1999). Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Research*, 86, 131-142
- Bowie, C.R. & Harvey, P.D. (2006). Schizophrenia from a Neuropsychiatric Perspective. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 73(7), 993-998
- Brooks, W.M., Hodde-Vargas, J., Vargas, L.A., Yeo, R.A., Ford, C.C. & Hendren, R.L. (1998). Frontal Lobe of Children with Schizophrenia Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*, 43, 263-269

- Cannon, M., Jones, P.B. & Murray, R.M. (2002). Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092
- Cannon, T.D., Rosso, I.M., Bearden, C.E., Sanchez, L.E. & Hadley, T. (1999). A Prospective Cohort Study of Neurodevelopmental Processes in the Genesis and Epigenesis of Schizophrenia. *Development and Psychopathology*, 11, 467-485
- Caplan, R. (1994a). Thought Disorder in Childhood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(5), 605-615
- Caplan, R. (1994b). Communication Deficits in Childhood Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 20(4), 671-683
- Caplan, R., Foy, J.G., Sigman, M. & Perdue, S. (1990a). Conservation and Formal Thought Disorder in Schizophrenic and Schizotypal Children. *Development and Psychopathology*, 2, 183-192
- Caplan, R., Perdue, S., Tanguay, P.E. & Fish, B. (1990b). Formal Thought Disorder in Childhood Onset Schizophrenia and Schizotypal Personality Disorder. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 31(7), 1103-1114
- Carlsson, A. (1987). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia 20 Years Later. I verket Häfner, H., Gattaz, W.F., & Janzarik, W. (Red.), *Search for the Causes of Schizophrenia*, (ss.223-235). Berlin: Springer-Verlag
- Castle, D.J., Wessely, S. & Murray, R.M. (1993). Sex and Schizophrenia: Effects of Diagnostic Stringency, and Associations with Premorbid Variables. *British Journal of Psychiatry*, 162, 658-664
- Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C. & Gur, R.E. (1997). Neuropsychological Evidence Supporting a Neurodevelopmental Model of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24, 298-298
- Cepeda, C. (2007). *Psychotic Symptoms in Children and Adolescents. Assessment, Differential Diagnosis, and Treatment*. New York, N.Y.: Routledge
- Cervellione, K.L., Burdick, K.E., Cottone, J.G., Rhinewine, J.P. & Kumra, S. (2007). Neurocognitive Deficits in Adolescents with Schizophrenia: Longitudinal Stability and Predictive Utility for Short-Term Functional Outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(7), 867-878
- Chakos, M.H., Lieberman, J.A., Bilder, R.M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B., Wu, H., Kinon, B. & Ashtari, M. (1994). Increase in Caudate Nuclei Volumes of First-Episode Schizophrenic Patients Taking Antipsychotic Drugs. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1430-1436

- Church, S.M., Cotter, D., Bramon, E. & Murray, R.M. (2002). Does Schizophrenia Result from Developmental or Degenerative Processes? *Journal of Neural Transmission Supplement*, 63, 129-147
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Schnur, D.B. & O'Brien, J.D. (1997). Attention and Clinical Symptoms in Schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*, 68(4), 343-359
- Cullberg, J. (2004). *Psykosser. Ett integrerat perspektiv*. Stockholm: Natur och Kultur
- David, A.S., Malmberg, A., Brandt, L., Allebeck, P. & Lewis, G. (1997). IQ and Risk for Schizophrenia: A Population-Based Cohort Study. *Psychological Medicine*, 27, 1311-1323
- Davidson, M. & Keefe, R.S.E. (1995). Cognitive Impairment as a Target for Pharmacological Treatment in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17, 123-129
- Dickerson, F., Boronow, J.J., Ringel, N. & Parente, F. (1999). Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 37, 13-20
- Draguns, J.G. & Tanaka-Matsumi, J. (2003). Assessment of Psychopathology across and within Cultures: Issues and Findings. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 755-776
- Eastvold, A.D., Heaton, R.K. & Cadenhead, K.S. (2007). Neurocognitive Deficits in the (Putative) Prodrome and First Episode of Psychosis. *Schizophrenia Research*, doi: 10.1016/j.schres.2007.03.013
- Edelsohn, G.A. (2006). Hallucinations in Children and Adolescents: Considerations in the Emergency Setting. *American Journal of Psychiatry*, 163(5), 781-785
- Eggers, C. (1987). Halluzination und Wahn in Kindes- und Jugendalter. I verket Olbrich, H.M. (Red.), *Halluzination und Wahn*, (ss.57-76). Berlin: Springer-Verlag
- Eggers, C. (1978). Course and Prognosis of Childhood Schizophrenia. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8(1), 21-36
- Eggers, C., Bunk, D. & Krause, D. (2000). Schizophrenia with Onset Before the Age of Eleven: Clinical Characteristics of Onset and Course. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(1), 29-38
- Eggers, C. & Röpcke, B. (2004). Schizophrene Psychosen. I verket Eggers, C., Fegert, J.M. & Resch, F. (Red.), *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters*, (ss.402-434). Berlin: Springer-Verlag
- Erlenmeyer-Kimling, L., Folnegović, Z., Hrabak-Žerjavić, V., Borčić, B., Folnegović-Šmalc, V. & Susser, E. (1994). Schizophrenia and Prenatal Exposure to the 1957 A2 Influenza Epidemic in Croatia. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1496-1498

- Fagerlund, B. (2004). *The Impact of Age of Onset and Effects of Antipsychotics on Executive Functions, Attention, and Reaction Time: A Study of Cognitive Functions in First-Episode Psychotic Children and Schizophrenic Adults. Ph.D. Thesis.* Köpenhamn: Københavns Universitet
- Fagerlund, B., Pagsberg, A.K. & Hemmingsen, R.P. (2006). Cognitive Deficits and Levels of IQ in Adolescent Onset Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Schizophrenia Research*, 85, 30-39
- Findling, R.L., Friedman, L., Kenny, J.T., Swales, T.P., Cola, D.M. & Schulz, S.C. (1995). Adolescent Schizophrenia: A Methodologic Review of the Current Neuroimaging and Neuropsychologic Literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25(6), 627-639
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M.E. & Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73-95
- Fish, B. (1977). Neurobiologic Antecedents of Schizophrenia in Children. Evidence for an Inherited, Congenital Neurointegrative Defect. *Archives of General Psychiatry*, 34, 1297-1313
- Fish, B. & Kendler, S.K. (2005). Abnormal Infant Neurodevelopment Predicts Schizophrenia Spectrum Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(3), 348-361
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B. & Mangun, G.R. (2002). *Cognitive Neuroscience. The Biology of the Mind. Second Edition.* New York, N.Y.: W.W. Norton & Company
- Giedd, J.N., Jeffries, N.O., Blumenthal, J., Castellanos, F.X., Vaituzis, A.C., Fernandez, T., Hamburger, S.D., Liu, H., Nelson, J. Bedwell, J., Tran, L., Lenane, M., Nicolson, R. & Rapoport, J.L. (1999). Childhood-Onset Schizophrenia: Progressive Brain Changes During Adolescence. *Biological Psychiatry*, 46; 892-898
- Gillberg, C. (2001). Epidemiology of early onset schizophrenia. I verket Remschmidt, H. (Red.), *Schizophrenia in children and adolescents*, (ss.43-59). Cambridge: Cambridge University Press
- Gillberg, C. & Hellgren, L. (2000). *Barn-och ungdomspsykiatri.* Stockholm: Natur och Kultur
- Gochman, P.A., Greenstein, D., Sporn, A., Gogtay, N., Keller, B., Shaw, P. & Rapoport, J.L. (2005). IQ Stabilization in Childhood-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 77, 271-277
- Gochman, P.A., Greenstein, D., Sporn, A., Gogtay, N., Nicolson, R., Keller, A., Lenane, M., Brookner, F. & Rapoport, J.L. (2004). Childhood Onset Schizophrenia: Familial Neurocognitive Measures. *Schizophrenia Research*, 71, 43-47
- Gold, J.M. (2004). Cognitive Deficits as Treatment Targets in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 21-28
- Green, M.F. (2001). *Schizophrenia Revealed. From Neurons to Social Interactions.* New York, N.Y.; W.W. Norton & Company

- Green, M.F. (1999). Interventions for Neurocognitive Deficits: Editor's Introduction. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 197-200
- Green, M.F. (1996). What Are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321-330
- 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(1), 119-136
- Green, M.F., Kern, R.S. & Heaton, R.K. (2004). Longitudinal Studies of Cognition and Functional Outcome in Schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72, 41-51
- Green, M.F. & Nuechterlein, K.H. (1999). Should Schizophrenia Be Treated as a Neurocognitive Disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 309-318
- Green, W.H., Padron-Gayol, M., Hardesty, A.S. & Bassiri, M. (1992). Schizophrenia with Childhood Onset: A Phenomenological Study of 38 Cases. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31(5), 968-976
- Greenstein, D., Lerch, J., Shaw, P., Clasen, L., Giedd, J., Gochman, P., Rapoport, J. & Gogtay, N. (2006). Childhood Onset Schizophrenia: Cortical Brain Abnormalities as Young Adults. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(10), 1003-1012
- Grube, B.S., Bilder, R.M. & Goldman, R.S. (1998). Meta-analysis of Symptom Factors in Schizophrenia. *Schizophrenia research*, 31, 113-120
- Gur, R.C., Moelter, S.T. & Ragland, J.D. (2000). Learning and Memory in Schizophrenia. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss.73-91). Oxford: Oxford University Press
- Harvey, P.D. (2000). Formal Thought Disorder in Schizophrenia: Characteristics and Cognitive Underpinnings. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss.107-125). Oxford: Oxford University Press
- Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A. & Bowie, C.R. (2006). Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 250-258
- Hastrup, T. (1963/1983). *Latin-Dansk. Gyldendals Röde Ordbøger.7. udgave*. Köpenhamn: Gyldendal
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D. & Jeste, D.V. (2001). Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 24-32

- Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Wateraux, C. & Oepen, G. (1994). One Hundred Years of Schizophrenia: A Meta-analysis of the Outcome Literature. *American Journal of Psychiatry*, 151(10), 1409-1416
- 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. *Schizophrenia Research*, 78, 27-34
- Hollis, C. (2003). Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *British Journal of Psychiatry*, 182, 37-44
- Hollis, C. (2000). Adult Outcomes of Child- and Adolescent-Onset Schizophrenia: Diagnostic Stability and Predictive Validity. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), ss. 1652-1659
- Hollis, C. (1999). *A Study of the Course and Adult Outcomes of Child and Adolescent-Onset Psychoses. Thesis Submitted for the Degree of PhD*. London: University of London
- Jacobsen, L.K. & Rapoport, J.L. (1998). Research Update: Childhood-onset Schizophrenia: Implications of Clinical and Neurobiological Research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 39(1), 101-113
- Jones, P. & Murray, R.M. (1991). The Genetics of Schizophrenia is the Genetics of Neurodevelopment. *British Journal of Psychiatry*, 158, 615-623
- Joshi, P.T. & Towbin, K.E. (2002). Psychosis in Childhood and Its Management. I verket Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T. & Nemeroff, C., *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, (ss.613-624). Washington, D.C.: American College of Neuropsychopharmacology
- Karatekin, C. & Asarnow, R.F. (1999). Exploratory Eye Movements to Pictures in Childhood-Onset Schizophrenia and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27(1), 35-49
- Karatekin, C. & Asarnow, R.F. (1998a). Working Memory in Childhood-Onset Schizophrenia and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Research*, 80, 165-176
- Karatekin, C. & Asarnow, R.F. (1998b). Components of Visual Search in Childhood-Onset Schizophrenia and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(5), 367-380
- Keefe, R.S.E. (2000). Working Memory Dysfunction and Its relevance to Schizophrenia. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss.16-50). Oxford: Oxford University Press
- Keefe, R.S.E., Silva, S.G., Perkins, D.O. & Lieberman, J.A. (1999). The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 201-222

- Kendler, K.S. (1988). The Genetics of Schizophrenia: an Overview. I verket Nasrallah, H.A., Tsuang, M.T. & Simpson, J.C. (Red.), *Handbook of Schizophrenia. Volume 3. Nosology, Epidemiology and Genetics of Schizophrenia*, (437-462). Amsterdam: Elsevier
- Kenny, J.T., Friedman, L., Findling, R.L., Swales, T.P., Strauss, M.E., Jesberger, J.A. & Schulz, S.C. (1997). Cognitive Impairment in Adolescents with Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154(11), 1613-1615
- Kerns, J.G. & Berenbaum, H. (2002). Cognitive Impairments Associated with Formal Thought Disorder in People with Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(2), 211-224
- Keshavan, M.S. (1999). Development, Disease and Degeneration in Schizophrenia: a Unitary Pathophysiological Model. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 513-521
- Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter, W.T., Jr. & Marder, S.R. (2006). The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 214-219
- Kolvin, I. (1971). Studies in the Childhood Psychoses. I. Diagnostic Criteria and Classification. *British Journal of Psychiatry*, 118, 381-384
- Kolvin, I., Ounsted, C., Humphrey, M. & McNay, A. (1971). II. The Phenomenology of Childhood Psychoses. *British Journal of Psychiatry*, 118, 385-395
- Konstantareas, M.M. & Hewitt, T. (2001). Autistic Disorder and Schizophrenia: Diagnostic Overlaps. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 19-28
- Kraepelin, E. (1919/1971). *Dementia Praecox and Paraphrenia*. New York, NY: Robert E. Krieger Publishing Co.Inc.
- Kravariti, E., Morris, R.G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R.M. & Frangou, S. (2003a). The Maudsley Early-Onset Schizophrenia Study: Cognitive Function in Adolescent-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 65, 95-103
- Kravariti, E., Morris, R.G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R.M. & Frangou, S. (2003b). The Maudsley Early Onset Schizophrenia Study: Cognitive Function in Adolescents with Recent Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 61, 137-148
- Kumra, S., Wiggs, E., Bedwell, J., Smith, A.K., Arling, E., Albus, K., Hamburger, S.D., McKenna, K., Jacobsen, L., Rapoport, J.L. & Asarnow, R.F. (2000). Neuropsychological Deficits in Pediatric Patients with Childhood-Onset Schizophrenia and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified. *Schizophrenia research*, 42, 135-44
- Leung, A. & Chue, P. (2000). Sex Differences in Schizophrenia, a Review of the Literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 101, 3-38

- Lewine, R.R.J. (1988). Gender and Schizophrenia. I verket Nasrallah, H.A., Tsuang, M.T. & Simpson, J.C. (Red.), *Handbook of Schizophrenia. Volume 3. Nosology, Epidemiology and Genetics of Schizophrenia*, (ss.379-397). Amsterdam: Elsevier
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment. Third Edition*. New York, N.Y.: Oxford University Press
- Liddle, P.F. (2000). Cognitive Impairment in Schizophrenia: Its Impact on Social Functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 11-16
- Liddle, P.F. (1987). The Symptoms of Chronic Schizophrenia. A Re-Examination of the positive-Negative Dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151
- Lieberman, J.A. (1999). Is Schizophrenia a Neurodegenerative Disorder? A Clinical and Neurobiological Perspective. *Society of Biological Psychiatry*, 46, 729-739
- MacCabe, J.H., Aldouri, E., Fahy, T.A., Sham, P.C. & Murray, R.M. (2002). Do Schizophrenic Patients Who Managed to Get to University Have a Non-Developmental Form of Illness? *Psychological Medicine*, 32, 535-544
- Manford, M. & Andermann, F. (1998). Complex Visual Hallucinations. Clinical and Neurobiological Insights. *Brain*, 121, 1819-1840
- Marenco, S. & Weinberger, D.R. (2000). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: Following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathology*, 12, 501-527
- Maziade, M., Bouchard, S., Gingras, N., Charron, L., Cardinal, A., Roy, M-A., Gauthier, B., Trembaly, G., Côté, S., Fournier, C., Boutin, P., Hamel, M., Mérette, C. & Martinez, M. (1996a). Long-Term Stability of Diagnosis and Symptom Dimensions in a Systematic Sample of Patients with Onset of Schizophrenia in Childhood and Early Adolescence. II: Positive/Negative Distinction and Childhood Predictors of Adult Outcome. *British Journal of Psychiatry*, 169, 371-378
- Maziade, M., Gingras, N., Rodrigue, C., Bouchard, S., Cardinal, A., Gauthier, B., Tremblay, G., Côté, S., Fournier, C., Boutin, P., Hamel, M., Roy, M-A., Martinez, M. & Mérette, C. (1996b). Long-Term Stability of Diagnosis and Symptom Dimensions in a Systematic Sample of Patients with Onset of Schizophrenia in Childhood and Early Adolescence. I: Nosology, Sex and Age of Onset. *British Journal of Psychiatry*, 169, 361-370
- McClellan, J., Breiger, D., McCurry, C. & Hlastala, S.A. (2003). Premorbid Functioning in Early-Onset Psychotic Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(6), 666-672
- McClellan, J., McCurry, C., Speltz, M.L. & Jones, K. (2002). Symptom Factors in Early-Onset Psychotic Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(7), 791-798

- McClellan, J., Prezbindowski, A., Breiger, D. & McCurry, C. (2004). Neuropsychological Functioning in Early Onset Psychotic Disorders. *Schizophrenia Research*, 68, 21-26
- McKenna, K., Gordon, C.T., Lenane, M., Kaysen, D., Fahey, K. & Rapoport, J.L. (1994). Looking for Childhood-Onset Schizophrenia: The First 71 Cases Screened. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(5), 636-644
- Medalia, A. & Lim, R. (2000). Treatment of Cognitive Dysfunction in Psychiatric Disorders. *Journal of Psychiatric Practice*, 10, 17-25
- Mednick, S.A., Machon, R.A., Huttunen, M.O. & Bonett, D. (1988). Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 45, 189-192
- Mehler, C. & Warnke, A. (2002). Structural Brain Abnormalities Specific to Childhood-Onset Schizophrenia Identified by Neuroimaging Techniques. *Journal of Neural Transmission*, 109, 219-234
- Metsänen, M., Wahlberg, K-E., Hakko, H., Saarento, O. & Tienari, P. (2006). Thought Disorder Index: A Longitudinal Study of Severity Levels and Schizophrenia Factors. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 258-266
- Milev, P., Ho, B-C., Arndt, S. & Andreasen, N.C. (2005). Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. *American Journal of Psychiatry*, 162; 495-506
- Mueser, K.T. (2000). Cognitive Functioning, Social Adjustment and Long_Term Outcome in Schizophrenia. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss.157-177). Oxford: Oxford University Press
- Murray, R.M. & Fearon, P. (1999). The Developmental “Risk Factor” Model of Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 497-499
- Nasar, S. (1998). *A Beautiful Mind. The Life of Mathematical Genius and Nobel Laureate John Nash*. New York, N.Y.; Touchstone
- Nestor, P.G., Shenton, M.E., Wible, C., Hokama, H., O'Donnell, B.F., Law, S. & McCarley, R.W. (1998). A Neuropsychological Analysis of Schizophrenic Thought Disorder. *Schizophrenia Research*, 29, 217-225
- Nicolson, R. & Rapoport, J.L. (2003). Neurobiology of childhood schizophrenia and related disorders. I verket Martin, A., Scahill, L., Charney, D.S. & Leckman, J.F. (Red.), *Pediatric psychopharmacology. Principles and practice*, (ss.184-194). New York, NY: Oxford University Press

- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F. & Heaton, R.K. (2004). Identification of Separable Cognitive Factors in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 29-39
- Nugent, T.F. III, Herman, D.H., Ordonez, A., Greenstein, D., Hayashi, K.M., Lenane, M., Clasen, L., Jung, D., Toga, A.W., Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Thompson, P.M. & Gogtay, N. (2007). Dynamic Mapping of Hippocampal Development in Childhood Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 90, 62-70
- O'Leary, D.S., Flaum, M., Kesler, M.L., Flashman, L.A., Arndt, S. & Andreasen, N.C. (2000). Cognitive Correlates of the Negative, Disorganized, and Psychotic Symptom Dimensions of Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 4-15
- Ordoñez, A.E. & Gogtay, N. (2006). Phenomenology and Neurobiology of Childhood Onset Schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews*, 2, 463-472
- Pagsberg, A.K., Baaré, W.F.C., Raabjerg Christensen, A.M., Fagerlund, B., Hansen, M.-B., LaBianca, J., Krabbe, K., Aarkrog, T., Paulson, O.B. & Hemmingsen, R.P. (2007). Structural Brain Abnormalities in Early Onset First-Episode Psychosis. *Journal of Neural Transmission*, 114, 489-498
- Palmer, B.W. & Heaton, R.K. (2000). Executive Dysfunction in Schizophrenia. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss.51-72). Oxford: Oxford University Press
- Palmer, B.W., Heaton, R.K., Kuck, J., Braff, D., Paulsen, J.S., Harris, M.J., Zisook, S. & Jeste, D.V. (1997). Is It Possible to Be Schizophrenic Yet Neuropsychologically Normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446
- Parry-Jones, W.Ll. (2001). Childhood psychosis and schizophrenia: a historical review. I verket Remschmidt, H. (Red.), *Schizophrenia in children and adolescents*, (ss.1-23). Cambridge: Cambridge University Press
- Pérez-Neri, I., Ramírez-Bermúdez, J., Montes, S. & Ríos, C. (2006). Possible Mechanisms of Neurodegeneration in Schizophrenia. *Neurochemistry Research*, 31, 1279-1294
- Phillips, M.L. & David, A.S. (2000). Cognitive Impairment as Causes of Positive Symptoms in Schizophrenia. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss. 210-228). Oxford: Oxford University Press
- Poustka, F. (2004). Autistische Störungen. I verket Eggers, C., Fegert, J.M. & Resch, F. (Red.), *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters*, (ss.797-817). Berlin: Springer-Verlag
- Rapoport, J.L., Addington, A.M. & Frangou, S. (2005). The Neurodevelopmental Model of Schizophrenia: Update 2005. *Molecular Psychiatry*, 10, 434-449

- Remschmidt, H. (2002). Early-Onset Schizophrenia as a Progressive-Deteriorating Developmental Disorder: Evidence from Child Psychiatry. *Journal of Neural Transmission*, 109, 101-117
- Remschmidt, H., Martin, M., Fleischhaker, C., Theisen F.M., Hennighausen, K., Gutenbrunner, C. & Schulz, E. (2007). Forty-Two-Years Later: The Outcome of Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 114, 505-512
- Remschmidt, H.E. , Schulz, E., Martin, M., Warnke, A. & Trott, G-E. (1994). Childhood-Onset Schizophrenia: History of the Concept and Recent Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 727-745
- Rhinewine, J.P., Lencz, T., Thaden, E.P., Cervellione, K.L., Burdick, K.E., Henderson, I., Bhaskar, S., Keehlisen, L., Kane, J., Kohn, N., Fisch, G.S., Bilder, R.M. & Kumra, S. (2005). Neurocognitive Profile in Adolescents with Early-Onset Schizophrenia: Clinical Correlates. *Biological Psychiatry*, 58, 705-12
- Ross, C.A., Margolis, R.L., Reading, S.A.J., Pletnikov, M. & Coyle, J.T. (2006). Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron*, 52, 139-153
- Ross, R.G., Heinlein, S. & Tregellas, H. (2006). High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 88, 90-95
- Roy, M-A. & DeVriendt, X. (1994). Symptômes Positifs et Négatifs de la Schizophrénie: Une Mise à Jour. *The Canadian Journal of Psychiatry. La Revue Canadienne de Psychiatrie*, 39(7), 407-414
- Rund, B.R. (1998). A Review of Longitudinal Studies of Cognitive Functions in Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 425-435
- Rund, B.R., Sundet, K., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Landrø, N.I., Lund, A., Roness, A., Stordal, K.I. & Hugdahl, K. (2006). Neuropsychological Test Profiles in Schizophrenia and Non-Psychotic Depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 350-359
- Russell, A.T. (1994). The Clinical Presentation of Childhood-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(4), 631-646
- Russell, A.T., Bott, L. & Sammons, C. (1989). The Phenomenology of Schizophrenia Occurring in Childhood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28(3), 399-407
- Rutter, M. (1972). Childhood Schizophrenia Reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 4, 315-337
- Röpcke, B. & Eggers, C. (2005). Early-Onset Schizophrenia. A 15-Year Follow-Up. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 14, 341-350
- Schaeffer, J.L. & Ross, R.G. (2002). Childhood-Onset Schizophrenia: Premorbid and Prodromal Diagnostic and Treatment Histories. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(5), 538-545

- Schneider, K. (1967). *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Schneider, S.G. & Asarnow, R.F. (1987). A Comparison of Cognitive/Neuropsychological Impairments of Nonretarded Autistic and Schizophrenic Children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15(1), 29-46
- Silverstein, M.L., Mavrolefteros, G. & Close, D. (2002). Premorbid Adjustment and Neuropsychological Performance in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 28(1), 157-165
- Simon, A.E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D.N., Roth, B., Isler, E., Zimmer, A. & Umbricht, D. (2007). Cognitive Functioning in the Schizophrenia Prodrome. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 761-771
- Sowell, E.R., Toga, A.W. & Asarnow, R. (2000). Brain Abnormalities Observed in Childhood-Onset Schizophrenia: a Review of the Structural Magnetic Resonance Imaging Literature. *Mental Retardation and Developmental Disabilities*, 6, 180-185
- Sporn, A.L., Addington, A.M., Gogtay, N., Ordoñez, A.E., Gornick, M., Clasen, L., Greenstein, D., Tossell, J.W., Gochman, P., Lenane, M., Sharp, W.S., Straub, R.E. & Rapoport, J.L. (2004). Pervasive Developmental Disorder and Childhood-Onset Schizophrenia: Comorbid Disorder or a Phenotypic Variant of a Very Early Onset Illness? *Biological Psychiatry*, 55, 989-994
- Stahl, S.M. & Buckley, P.F. (2007). Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 4-11
- Strandburg, R.J., Marsh, J.T., Brown, W.S., Asarnow, R.F. & Guthrie, D. (1994). Information-Processing Deficits across Childhood- and Adult-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(4), 685-695
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S. & Neale, M.C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait. Evidence from a Meta-Analysis of Twin Studies. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1187-1192
- Sørensen, H.J., Mortensen, E.L., Parnas, J. & Mednick, S.A. (2006). Premorbid Neurocognitive Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 578-583
- Takaoka, K. & Takata, T. (2003). Catatonia in Childhood and Adolescence. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57, 129-137
- Tan, H-Y. & Ang, Y-G. (2003). Cognitive Decline in Preschizophrenia Patients. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 581-581
- Thoma, P. & Daum, I. (2005). Neurokognitive Veränderungen und Negativsymptomatik bei Schizophrenen Erkrankungen. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie*, 73, 333-342

- Thompson, P.M., Vidal, C., Giedd, J.N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A.W. & Rapoport, J.L. (2001). Mapping Adolescent Brain Change Reveals Dynamic Wave of Accelerated Gray Matter Loss in Very Early-Onset Schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98(20), 11650-11655
- Ueland, T., Øie, M., Landrø, N.I. & Rund, B.R. (2004). Cognitive Functioning in Adolescents with Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychiatry Research*, 126, 229-239
- Ulloa, R.E., Birmaher, B., Axelson, D., Williamson, D.E., Brent, D.A., Ryan, N.D., Bridge, J. & Baugher, M. (2000). Psychosis in a Pediatric Mood and Anxiety Disorders Clinic: Phenomenology and Correlates. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(3), 337-345
- Usiskin, S.I., Nicolson, R., Krasnewich, D.M., Yan, W., Lenane, M., Wudarsky, M., Hamburger, S. & Rapoport, J.L. (1999). Velocardiofacial Syndrome in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(12), 1536-1543
- Velligan, D.I., Mahurin, R.K., Diamond, P.L., Hazleton, B.C., Eckert, S.L. & Miller, A.L. (1997). The Functional Significance of Symptomatology and Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25, 21-31
- Volkmar, F.R. (2001). Childhood schizophrenia: developmental aspects. I verket Remschmidt, H. (Red.), *Schizophrenia in children and adolescents*, (ss.60-81). Cambridge: Cambridge University Press
- Volkmar, F.R. (1996). Childhood and Adolescent Psychosis: A Review of the Past 10 Years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(7), 843-851
- Watkins, J.M., Asarnow, R.F. & Tanguay, P.E. (1988). Symptom Development in Childhood Onset Schizophrenia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 29(6), 865-878
- Weickert, T.W. & Goldberg, T.E. (2000). The Course of Cognitive Impairment in Patients with Schizophrenia. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss. 3-15). Oxford: Oxford University Press
- Weinberger, D.R. (1997). The Biological Basis of Schizophrenia: New Directions. *Journal of Clinical Psychiatry. Supplement*, 58(suppl.10), 22-27
- Weinberger, D.R. (1996). On the Plausibility of „The Neurodevelopmental Hypothesis“ of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 14(3S), 1S-11S
- Weinberger, D.R. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-669

- Weinberger, D.R. (1986). The Pathogenesis of Schizophrenia: A Neurodevelopmental Theory. I verket Nasrallah, H.A. & Weinberger, D.R. (Red.), *Handbook of Schizophrenia. Volume 1. The Neurology of Schizophrenia*, (ss.397-406). Amsterdam: Elsevier
- Werry, J.S. (1996). Childhood Schizophrenia. I verket Volkmar, F.R. (Red.), *Psychoses and Pervasive Developmental Disorders in Childhood and Adolescence*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press
- Werry, J.S., McClellan, J.M., Andrews, L.K. & Ham, M. (1994). Clinical Features and Outcome of Child and Adolescent Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(4), 619-630
- White, T., Ho, B-C., Ward, J., O'Leary, D. & Andreasen, N. (2006). Neuropsychological Performance in First-Episode Adolescents with Schizophrenia: A Comparison with First-Episode Adults and Adolescent Control Subjects. *Biological Psychiatry*, 60, 463-71
- Wilk, C.M., Gold, J.M., McMahon, R.P., Humber, K., Buchanan, R.W. & Iannone, V.N. (2005). No, It Is Not Possible to Be Schizophrenic Yet Neuropsychologically Normal. *Neuropsychology*, 19(6), 778-786
- World Health Organization. (1994). *WHO ICD-10. Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser. Klassifikation og diagnostiske kriterier*. København: Munksgaard Danmark
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research*. Geneve: World Health Organization
- World Health Organization. (1978). *International Classification of Diseases. ICD-9*. Geneve: World Health Organisation
- Wykes, T. (2000). Cognitive Rehabilitation and Remediation in Schizophrenia. I verket Sharma, T. & Harvey, P. (Red.), *Cognition in Schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies*, (ss. 332-351). Oxford: Oxford University Press
- Zahn, T.P., Jacobsen, L.K., Gordon, C.T., McKenna, K., Frazier, J.A. & Rapoport, J.L. (1998). Attention Deficits in Childhood-Onset Schizophrenia: Reaction Time Studies. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(1), 97-108
- Zakzanis, K.K. (1998). Neuropsychological Correlates of Positive vs. Negative Schizophrenic Symptomatology. *Schizophrenia Research*, 29, 227-233
- Øie, M. & Rund, B.R. (1999). Neuropsychological Deficits in Adolescent-Onset Schizophrenia Compared with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(8), 1216-1222
- Øie, M., Rund, B.R., Sundet, K. & Bryhn, G. (1998). Auditory Laterality and Selective Attention: Normal Performance in Patients with Early-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24(4), 643-652

BILAGA: Z-scores för test**Bearbetningshastighet**

Studie	Test	z
Fagerlund, 2004	Simple Reaction Time	-0,444
	Choice Reaction Time	-0,7
	Simple Movement Time	-1,2
	Choice Movement Time	-1,222
Kravariti et al., 2003a	CTL Control, tid per drag	-2
	Trail Making, motorisk hastighet	-0,933
Kravariti et al., 2003b	CTL Control, tid per drag nivå 4	sned
	CTL Control, tid per drag nivå 5	sned
	Trail Making, motorisk hastighet nivå 2	sned
	Trail Making, motorisk hastighet nivå 3	sned
Kumra et al., 2000	Trailmaking A och B	data saknas
	Kodning (WISC)	data saknas
	Sifferrepetition (WISC)	data saknas
Rhinewine et al., 2005	Fingerknackning, höger	-0,862
	Fingerknackning, vänster	-0,652
	Grooved Pegboard, höger	-5,509
	Grooved Pegboard, vänster	-4,198
Ueland et al., 2004	Symbolletning (WISC/WAIS)	-2,245
White et al., 2006	Symbolletning (WAIS)	-1,74
	Trail Making A	-0,15
	Stroop, ord	-1,11
	Stroop, färger	-1,41
	Alpha Tree, antal rätt	-0,41
	Alpha Tree, tid	-0,69
	Alpha Curved, antal rätt	-0,7
	Alpha Curved, tid	-0,9
	Ordassociationer (MAE)	-0,95
	Fingerknackning, höger	-1,02
	Fingerknackning, vänster	-0,78
	Grooved Pegboard, höger	-1,03
	Grooved Pegboard, vänster	-1,08
	Grooved Pegboard, båda händer	-1,36
Øie & Rund, 1999	Trail Making A	-1,105
	Trail Making B	-1,172
	Symbolletning (WISC)	-1,429
	Grooved Pegboard, dominerande hand	-1,367
	Grooved Pegboard, ickedominerande hand	-2,338
Medeltal		-1,357

Uppmärksamhet/uthållighet

Studie	Test	z
Asarnow & Sherman, 1984	Visuell informationsbearbetning	data saknas
Banaschewski et al., 2000	d2	data saknas
Cornblatt et al., 1997	Continous Performance Test - IP	data saknas
Fagerlund, 2004	RVP Signal Detection	-1,47
	RVP, antal träffar	-1,47
	RVP, falska alarm	-1,47
Karatekin & Asarnow, 1999	Global frågeställning:	
	Scan score	-2
	Fixeringstid	-0,555
	Track	-0,636
	Fokal frågeställning:	
	Scan score	-1,531
	Fixeringstid	-0,174
	Track	-0,417
	Frågeställning inkluderar räkning:	
	Scan score	-1,344
	Fixeringstid	-0,05
	Track	-0,154
Karatekin & Asarnow, 1998b	Feature-present sökning:	
	Target present 1	-0,842
	Target present 6	-0,027
	Target present 12	-1,905
	Target absent 1	-0,472
	Target absent 6	-0,409
	Target absent 12	-0,545
	Feature-absent sökning:	
	Target present 1	-0,621
	Target present 6	-0,714
	Target present 12	-0,149
	Target absent 1	-1,029
	Target absent 6	-0,433
	Target absent 12	-0,767
Kenny et al., 1997	Stroop Color and Word Test	-1,176
	Sifferrepetition, distrahering	-2,387
	Paced Auditory Serial Addition Task	-1,595
	Kodning (WISC)	-1,876
Kravariti et al., 2003a	WMS-R Uppmärksamhet/koncentration	-0,728
Kravariti et al., 2003b	WMS-R Uppmärksamhet/koncentration	-0,347
Rhinewine et al., 2005	Sifferrepetition (WISC/WAIS)	-0,96
	Aritmetik (WISC/WAIS)	-1,862

	Symbolletning (WISC/WAIS)	-1,721
	Trail Making A	sned
	Contionous Performance Test - IP	-1,151
Schneider & Asarnow, 1987	Digit Symbol Substitution Test 1	-1,813
	Digit Symbol Substitution Test 2	-2,043
	L - Rey's Tangled Line Test	-0,729
	O - Rey's Tanged Line Test	-0,682
	D - Rey's Tangled Line Test	-0,621
Strandburg et al., 1994	Span of Apprehension Task	data saknas
Ueland et al., 2004	Backward Masking Test	-0,796
	Span of Apprehension Tasl	-0,536
	DS-CPT, träffar	0,205
	DS-CPT, fel	0,039
White et al., 2006	Contionous Performance Test	-1
	Trail Making A	-1,05
	Circle A Letter	-0,8
	Stroop	-1,54
	Trail Making B	-1,21
Zahn et al., 1998	Reaktionstid	data saknas
Øie et al., 1998	Dikotiskt lyssnande, högerhänta:	
	Bägge öron, höger öra	-0,115
	Bägge öron, vänster öra	-0,179
	Höger öra, höger öra	-0,143
	Höger öra, vänster öra	0,2
	Vänster öra, höger öra	0,06
	Vänster öra, vänster öra	0,026
	Dikotiskt lyssnande, vänsterhänta:	
	Bägge öron, höger öra	1,067
	Bägge öron, vänster öra	-0,043
	Höger öra, höger öra	0,234
	Höger öra, vänster öra	0,808
	Vänster öra, höger öra	0,862
	Vänster öra, vänster öra	-0,109
Øie & Rund, 1999	DS-CPT, träffar	0,443
	DS-CPT, fel	0,401
	SPAN, träffar 3 bokstäver	-1,49
	SPAN, träffar 12 bokstäver	-0,498
	Sustained Attention Test, träffar	-0,197
	Sustained Attention Test, fel	-0,725
	Dikotiskt lyssnande, höger höger	-0,073
	Dikotiskt lyssnande, vänster vänster	-0,029
Medeltal		-0,663

Arbetsminne

Studie	Test	z
Karatekin & Asarnow, 1998a	Sifferrepetition framåt (WISC)	-1
	Sifferrepetition bakåt (WISC)	-1
	Dot Test, omedelbart minne	-0,435
	Dot Test, fördröjning	-0,83
Kenny et al., 1997	Trigram Recall with Inference Test	-2,442
	Kodning (WISC)	-1,876
Kravariti et al., 2003a	WMS-R Delayed Recall	-1,519
	Executive Golf Task	-1,686
	Executive Golf Task, strategi	-0,789
	Baddeley Working Memory Task	-0,268
Kravariti et al., 2003b	WMS-R Delayed Recall	-2,129
	Executive Golf Task, nivå 6	-1,864
	Executive Golf Task, nivå 8	-1,59
	Executive Golf Task, strategi nivå 6	-0,839
	Executive Golf Task, strategi nivå 8	-0,972
	Baddeley Working Memory Task	-0,159
Ueland et al., 2004	Sifferrepetition framåt (WISC/WAIS)	-0,727
	Sifferrepetition bakåt (WISC/WAIS)	-0,761
White et al., 2006	Aritmetik (WAIS)	-1,37
	Sifferrepetition (WAIS)	-1,1
Øie & Rund, 1999	Sifferrepetition (WISC)	-0,534
	Digit Span Distractibility Test, med distraktor	-0,714
	Digit Span Distractibility Test, utan distraktor	-0,9
	Seashore Rhythm Test	-0,764
Medeltal		-1,095

Verbal inläring/verbalt minne

Studie	Test	z
Banaschewski et al., 2000	LPS-6	data saknas
Kenny et al., 1997	Selective Reminding	data saknas
	Categorical Clustering	data saknas
	Verbal List Learning, omedelbart minne	-0,37
	Verbal List Learning, fördröjning	-1,151
	WMS-R Logical Memory I	-0,645
	WMS-R Logical Memory II	-0,943
	Controlled Oral Word Retrieval Test	-0,435
	Category Instant Retrieval Test	-0,995

Kravariti et al., 2003a	WMS-R Verbal Memory	-1,766
Kravariti et al., 2003b	WMS-R Verbal Memory	-3,049
Kumra et al., 2000	WRAML Verbal Learning	data saknas
McClellan et al., 2004	CVLT	-1,6
	CVLT, fördröjning	-2,3
Rhinewine et al., 2005	CVLT	-1,782
	CVLT, fördröjning	-1,613
White et al., 2006	RAVLT, försök 1-5	-1,38
	RAVLT, försök 7	-1,44
	RAVLT, fördröjning	-1,47
	WMS-R Free Recall	-1,21
	WMS-R Delayed Recall	-1,27
Øie & Rund, 1999	CVLT, försök 1-5	-1,004
	CVLT Long-Delay Free Recall	-0,798
	CVLT Intrusions	-0,739
	CVLT Recognition	-0,333
Medeltal		-1,252

Visuell inläring/visuellt minne

Studie	Test	z
Kravariti et al., 2003a	WMS-R Visual Memory	-1,413
Kravariti et al., 2003b	WMS-R Visual Memory	-1,216
Kumra et al., 2000	Rey-Osterrieth Complex Figure	data saknas
	WRAML Visual Learning	data saknas
	Benton Judgement Line Orientation	data saknas
McClellan et al., 2004	WRAML Visual Learning	-0,9
Ueland et al., 2004	Kimura	-1,473
White et al., 2006	ROFCT, omedelbart minne	-1,05
	ROFCT, fördröjning	-1,18
	Benton Visual Retention Test - Revised	-2,09
Øie & Rund, 1999	Kimura	-1,955
	Digit Symbol Location	-1,174
Medeltal		-1,383

Resonerande och problemlösning

Studie	Test	z
Banaschewski et al., 2000	LPF-6	data saknas
Fagerlund, 2004	WCST, perseverering	-0,96
	WCST, övriga fel	-0,61
	WCST, använda kort	-1,19
	IED, EDS fel	-0,149
	IED, EDS fel %	-0,144
	IED, stadier fel	-0,693
	IED, stadier försök	-0,505
	SOC, drag per minut	-0,67
	SOC, drag i medeltal	-0,64
	Trail Making A	-2,305
	Trail Making B-A	-2,316
	Flytande fonologisk-verbal framställning	-0,875
	Flytande semantisk verbal framställning	-0,623
	Flytande figural framställning	-1,127
Kenny et al., 1997	WCST, perseverering %	-0,667
	Labyrinter (WISC)	-0,941
Kravariti et al., 2003a	3-D CTL, drag	-1,417
	3-D CTL, planeringstid före	-0,504
	3-D CTL, planeringstid medan	-0,121
	Trail Making A	-1,015
	Trail Making B	-1,311
Kravariti et al., 2003b	3-D CTL, drag nivå 4	-0,384
	3-D CTL, drag nivå 5	-1,119
	3-D CTL, planeringstid före nivå 4	sned
	3-D CTL, planeringstid före nivå 5	sned
	3-D CTL, planeringstid medan nivå 4	sned
	3-D CTL, planeringstid medan nivå 5	sned
	Alphabetical Sequencing nivå 2	sned
	Alphabetical Sequencing nivå 3	sned
	Alphanumeric Sequencing nivå 2	sned
	Alphanumeric Sequencing nivå 3	sned
Kumra et al., 2000	WCST	data saknas
McClellan et al., 2004	WCST, perseverering	-0,4
	WCST, kategorier	-0,7
	Controlled Oral Word Association	-1,4
Rhinewine et al., 2005	WCST, perseverering	sned
	Trail Making B	-2,308
Schneider & Asarnow, 1987	WCST, korrekt 1	-0,299
	WCST, korrekt 2	-0,829

	WCST, perseverering 1	-0,799
	WCST, perseverering 2	-0,657
	WCST, övriga fel 1	0,352
	WCST, övriga fel 2	-0,848
	WCST, kategorier 1	-0,133
	WCST, kategorier 2	-0,426
	WCST, förlorade set 1	-0,28
	WCST, förlorade set 2	-0,088
Ueland et al., 2004	WCST, kategorier	-2,959
	WCST, perseverering	-2,118
White et al., 2006	WCST, kategorier	-0,86
	WCST, perseverering	-0,97
	Shipley-Hartford Abstraction	-1,37
	Förståelse (WAIS)	-1,3
	Likheter (WAIS)	-1,1
	Bildkomplettering (WAIS)	-1,03
	Bildarrangemang (WAIS)	-1,1
Øie & Rund, 1999	WCST, kategorier	-1,419
	WCST, perseverering	-1,456
	Likheter (WISC)	-0,788
Medeltal		-0,93

Verbal förståelse

Studie	Test	z
Kumra et al., 2000	Verbal Comprehension	data saknas
	Peabody Picture Vocabulary Test - Revised	data saknas
	Reading Decoding (KTEA)	data saknas
Rhinewine et al., 2005	Controlled Word Association Test	-0,819
	Likheter (WISC/WAIS)	-1,3
White et al., 2006	Ordförråd (WAIS)	-1,28
	Shipley-Hartford Vocabulary	-0,96
Medeltal		-1,09

Övriga

Studie	Domän: test	z
Biswas et al., 2006	Perceptuomotorisk förmåga:	
	Nahor Benson Test	data saknas
	Bender Visuo-Motor Gestalt Test	data saknas

Kumra et al., 2000	Spatial organisering: Perceptual Organization Factor	data saknas
McClellan et al., 2004	Visuoperception och motorik: Test of Visual Motor Integration	-1,6
Rhinewine et al., 2005	Visuospatiala förmågor: Blockmönster (WISC/WAIS) Judgement Line Orientation	-1,369 -1,59
Schneider & Asarnow, 1987	Visuospatiala förmågor: Benton Judgement Line Orientation	-0,48
White et al., 2006	Visuospatiala förmågor: ROFCT, kopiering Blockmönster (WAIS) Figursammansättning (WAIS) Judgement Line Orientation	-1,19 -1,05 -1,01 -0,81
Øie & Rund, 1999	Spatial organisering: Blockmönster (WISC)	-0,746
Medeltal	Spatial förmåga	-1,09
Biswas et al., 2006	Omedelbart minne: PGI Memory Scale	data saknas
Kravariti et al., 2003a	Omedelbart (spatialt) minne: Executive Golf Task	-0,636
Kravariti et al., 2003b	Omedelbart (spatialt) minne: Executive Golf Task, nivå 6 Executive Golf Task, nivå 8	-0,871 -0,271
Medeltal	Omedelbart (spatialt) minne	-0,593
Biswas et al., 2006	Allmänt minne: PGI Memory Scale	data saknas
Kravariti et al., 2003a	Allmänt minne: WMS-R General Memory	-1,931
Kravariti et al., 2003b	Allmänt minne: WMS-R General Memory	-3,173
Medeltal	Allmänt minne	-2,552

Förkortningar:

3-D CTL Three-Dimensional Computerised Tower of London; **CTL** Computerised Tower of London; **CVLT-C** California Verbal Learning Test – Children’s Version; **D-RTL** Discontinuous Rey’s Tangled Line Test; **DS-CPT** Degraded Stimulus Continuous Performance Test; **EDS** Extradimensional Set Shifting; **IED** CANTAB Intra-Extradimensional Set Shifting Task; **IP** Identical Pairs version; **KTEA** Kaufman Test of Educational Achievement; **Kimura** Kimura Recurring Figures Test; **L-RTL** Rey’s Tangled Line Test, Longer version; **LPF** Leistungs-Prüf System; **MAE** Multilingual Aphasia Examination; **O-RTL** Original Rey’s Tangled Line Test; **RAVLT** Rey Auditory Verbal Learning Test; **ROFCT** Rey-Osterrieth Complex Figure Test; **RVP** Rapid Visual Information Processing; **SOC** CANTAB Stockings of Cambridge; **SPAN** Span of Apprehension Task; **WAIS** Wechsler Adult Intelligence Scale; **WCST** Wisconsin Card Sorting Test; **WISC** Wechsler Intelligence Scale for Children; **WMS-R** Wechsler Memory Scale – Revised; **WRAML** Wide Range of Memory and Learning Test