

THEORY OF MIND-SUBGRUPPER VED PATIENTER MED SKIZOFRENI

Vibeke Bliksted¹

Artiklen gennemgår den aktuelle viden om Theory of Mind (ToM)-vanskeligheder ved skizofreni med særligt fokus på subgrupper inden for denne patientkategori.

Kun ganske få studier har direkte sammenlignet ToM-færdigheder hos mennesker med autismspektrumforstyrrelser og patienter med skizofreni. Flere metaanalyser har forgæves forsøgt at differentiere mellem de to patientgrupper, idet begge grupper af patienter har interpersonelle vanskeligheder. Det tyder på, at man i langt de fleste studier har sammenlignet en subgruppe af højt fungerende personer med autismspektrumforstyrrelser med en subgruppe af patienter med skizofreni med et mere kronisk sygdomsforløb.

Inden for gruppen af patienter med skizofreni er der stor forskel på omfanget af ToM-vanskeligheder. Den aktuelle viden på området tyder på, at visse aspekter af negative symptomer er forbundet med mere udtalte ToM-vanskeligheder. Derimod er der ingen klar sammenhæng mellem ToM-vanskeligheder og psykotiske symptomer. Der er påvist mindre udtalte ToM-vanskeligheder hos patienter med hurtig remission. Men selv hos patienter, som tilsyneladende ikke havde ToM-vanskeligheder, har man påvist ændret hjerneaktivitet i det neurale mentaliseringsnetværk, hvilket tyder på, at patienterne er på mentalt overarbejde, når de interagerer socialt.

Den aktuelle forskning indikerer behovet for, at patienter med skizofreni bør udredes for socialkognitive vanskeligheder, herunder ToM, med henblik på at kunne tilbyde den mest optimale behandlingsindsats.

1. Indledning

Der har i de senere år været et øget fokus på udredning af socialkognitive vanskeligheder hos patienter med skizofreni. Social kognition udgør et selvstændigt domæne adskilt fra neurokognition (Mehta et al., 2013). Neurokognition er en samlet betegnelse for de forskellige aspekter af hjerneprocesser og tænkning, vi anvender, når vi for eksempel indlærer ny viden, oplagrer

¹ Specialpsykolog, ph.d., lektor. Aarhus Universitetshospital, psykiatrien i Skejby, Afdeling for Psykoser, Forskningsenheden. Aarhus Universitet, Institut for Klinisk Medicin. Aarhus Universitet, Interacting Minds Centre.

information i vores hukommelse, og når vi skal planlægge og overskue ting over tid. I Danmark har der siden 2005 været nationale anbefalinger om, at hovedparten af alle patienter med nydiagnosticeret skizofreni skal have foretaget en kognitiv testning ved en psykolog, herunder undersøgelse af patientens socialkognition (Christensen et al., 2007). Imidlertid har der været store udfordringer med at finde egnede socialkognitive test med brugbare danske normer (Bliksted et al., 2016).

Det er langtfra nyt, at man er opmærksom på vanskeligheder med social interaktion hos patienter med skizofreni. Den schweiziske psykiater Eugen Bleuler introducerede allerede i 1910 disse typer af vanskeligheder. Han karakteriserede skizofreni ved fire kernesymptomer; de såkaldte 4 A'er: Affektforstyrrelser, Ambivalens, Associationsforstyrrelser samt Autisme (Bleuler, 1983). Affektforstyrrelser henviser til blandt andet vanskeligheder med at give udtryk for sine følelser. Ambivalens henviser til problemer med at træffe en beslutning samtidig med tilstedeværelsen af modstridende impulser, så man både har lyst og samtidig ikke har lyst til for eksempel at deltage i en bestemt aktivitet. Associationsforstyrrelser omhandler patienternes meget særegne måde at se årsagssammenhænge på, som kan være svært for at andre mennesker at følge med i. Bleulers definition på autisme er imidlertid væsentlig anderledes end den nuværende forståelse af både autisme og socialkognition. Bleulers autisme-begreb var afledt af hans observationer af patienter med skizofreni. Begrebet dækkede over psykotiske patienters tendens til at trække sig fra omverdenen og bevidst fravælge social interaktion med andre mennesker til fordel for sin indre private fantasiverden.

Social kognition er et paraplybegreb for en lang række processer involveret i social interaktion. Et af de mest udtalte og velundersøgte socialkognitive deficit hos skizofreni udgøres af domænet Theory of Mind (ToM) (Bora et al., 2009; Frith, 1992; Harrington et al., 2005; Savla et al., 2013; Sprong et al., 2007). ToM omhandler evnen til at kunne sætte sig i andre menneskers sted. Det drejer sig for eksempel om aflæsning og forståelse af andre menneskers indre følelsesliv, tanker og præferencer som noget, der er adskilt fra ens egne ønsker og behov (Frith, 1992). I gængs praksis inden for socialkognitiv forskning ved skizofreni anvendes ToM synonymt med mentalisering (Frith, 1992; Green et al., 2015; Sprong et al., 2007).

Man har via hjerneskanningsstudier været i stand til at påvise, hvilke områder af hjernen der anvendes (er aktiveret) ved forskellige aspekter af social kognition (Green et al., 2015). ToM er relateret til mentaliserings-netværket, som består af den posteriore superiore temporale sulcus (pSTS), højre og venstre temporoparietale kløft (TPJ), de temporale poler, precuneus (PC) og den mediale præfrontale cortex (mPFC) (Blakemore, 2008; Castelli et al., 2000; Green et al., 2015).

En af de mest udbredte test til at måle hjerneaktivitet ved ToM er Animerede trekanter (Abell et al., 2000; Castelli et al., 2000). Animerede trekanter består af små, korte tegnefilm, hvor en stor og en lille trekant bevæger sig

rundt. Der anvendes som oftest to versioner af tegnefilm. Den ene version består af tilsyneladende tilfældige bevægelser, hvorimod den anden version afbilder en dynamisk interaktion mellem de to trekanten, hvor den ene trekant tilsyneladende forsøger at påvirke den anden trekants mentale tilstand, for eksempel ved at snyde eller drille. Animerede trekanten har været anvendt i en række funktionelle hjerneskaninger, hvor man har forsøgt at kortlægge ToM-vanskelighederne hos mennesker med skizofreni.

Fundene fra disse studier er imidlertid flertydige, og en nærlæsning af studierne viser da også, at der efter al sandsynlighed er tale om forskellige subgrupper af patienter med skizofreni, hvilket formentlig kan være en del af forklaringen på de forskelligartede fund i hjerneaktivitet. Herudover har testen været administreret forskelligt under skanninger, hvor man i nogle studier skulle besvare simple spørgsmål efter hvert filmklip, mens man i andre studier blot skulle kikke passivt på alle filmene. Nogle studier har undersøgt medicinfrige nydiagnosticerede danske patienter (Bliksted et al., 2019), mens andre studier har undersøgt japanske patienter (Koelkebeck et al., 2013), eller kun har undersøgt mænd (Das et al., 2012a; Das et al., 2012b), og/eller har undersøgt patienter med skizofreni, som har været syge og modtaget antipsykotisk medicin i en lang årrække (Martin et al., 2016).

Forskning har fundet, at ToM-vanskeligheder tilsyneladende er stabilt til stede, uanset om en patient med skizofreni er i en akut psykotisk eller i en stabil fase af sygdommen, og det samme omfang af socialkognitive vanskeligheder er fundet hos nydiagnosticerede patienter samt patienter med længerevarende sygdomsforløb (Green et al., 2012; Horan et al., 2012). Endvidere har man kunnet påvise ToM-vanskeligheder hos personer i højrisiko for at udvikle psykose, patienter med førstegangspsykososer samt hos førstegrads-slægtninge til patienter med skizofreni (Bora & Pantelis, 2013). Forskningen peger således i retning af, at ToM-vanskeligheder er et medfødt træk, som er til stede før sygdomsdebut.

Ti års opfølgning af danske patienter med nydiagnosticeret skizofreni har vist, at patienterne har meget forskellig prognose i forhold til forløbet af henholdsvis psykotiske symptomer (fx hallucinationer og vrangforestillinger) og såkaldte negative symptomer (fx ordfattigdom, initiativløshed, nedsat mimik) (Austin et al., 2015; Austin et al., 2013; Secher et al., 2014). En stor del af patienterne opnåede god behandlingseffekt i forhold til de psykotiske symptomer (47 %), mod 13 % som, ikke oplevede bedring af de psykotiske symptomer. En mindre gruppe oplevede bedring af de negative symptomer (28 %), men denne gruppe havde som udgangspunkt færre negative symptomer end de øvrige patienter. Derimod var der tilsvarende en gruppe af patienter (27 %), som ikke oplevede bedring af de negative symptomer i løbet af de ti års opfølgning. Herudover var der forskellige subgrupper af patienter, som for eksempel oplevede forsinket eller periodisk bedring (Austin et al., 2015). Resultaterne tyder på, at skizofreni kan komme til udtryk på mange måder og have vidt forskellige forløb. Det kan derfor være

problematisk, når man for eksempel undersøger ToM ud fra gennemsnittet af en gruppe af patienter med skizofreni med en antagelse om, at alle patienterne har samme niveau af ToM.

En metaanalyse af Animerede trekanter viste endvidere, at der var forskel på ToM hos patienter med nydiagnosticeret skizofreni sammenlignet med patienter, som havde haft diagnosen i en årrække (Bliksted et al., 2016). Man må forvente, at patienter med en god prognose afsluttes i behandlingssystemet. Det kan derfor ikke udelukkes, at man har undersøgt en subgruppe af patienter med mere vedvarende skizofreni-symptomer i nogle af ToM-studierne.

Forskning har påvist en tæt sammenhæng mellem omfanget af ToM-vanskeligheder og en persons daglige funktionsniveau (fx arbejdsevne og dagligdags gøremål) (Fett et al., 2011; Horan et al., 2012). Herudover har ToM vist sig at være en forklarende faktor for, hvor stor indvirkning patienternes neurokognitive vanskeligheder har på det daglige funktionsniveau (fx evnen til at købe ind, holde sin lejlighed ren og personlig hygiejne) (Galderisi et al., 2014; Oliver et al., 2018). Så alt i alt er det vigtigt med en opdateret viden om sammenhængen mellem skizofrenisymptomer og ToM-vanskeligheder.

Der er behov for en mere nuanceret viden om social kognition hos patienter med skizofreni, herunder en undersøgelse af, hvorvidt der er tale om forskellige grader af ToM-vanskeligheder hos forskellige grupper af skizofrenipatienter. Den hidtidige forskning har i høj grad fokuseret på gruppegennemsnit, men meget tyder på, at der findes forskellige subgrupper af patienter med skizofreni, som har vidt forskellige former for ToM-vanskeligheder. Formålet med denne artikel er at belyse den aktuelle viden om mulige ToM-subgrupper hos patienter med skizofreni ved at undersøge tre forsknings-spørgsmål:

- 1) Hvordan kan man skelne mellem ToM-vanskeligheder ved autismspektrumforstyrrelser (ASD) og skizofreni?
- 2) Findes der forskellige subgrupper af ToM-vanskeligheder relateret til psykotiske symptomer og negative symptomer?
- 3) Findes der patienter med skizofreni, som ikke har ToM-vanskeligheder?

2. ToM-subgrupper

2.1 Autismspektrumforstyrrelser (ASD) versus skizofreni

I det daglige kliniske arbejde, anses ASD og skizofreni for at være to vidt forskellige diagnoser. ASD anses for at være en børnediagnose, og mange patienter har bl.a. omfattende kognitive vanskeligheder, mental retardering samt omfattende sproglige vanskeligheder. Til sammenligning stilles langt de fleste skizofrenidiagnoser i starten af 20'erne, og kun ganske få børn får stillet en skizofrenidiagnose. Børn med en skizofrenidiagnose har en dårligere prognose end patienter, der får stillet skizofrenidiagnosen som voksne

(Bergen et al., 2014; Pedersen et al., 2014). Vi ved endnu forholdsvis lidt om socialkognitive vanskeligheder hos børn, der senere i livet udvikler skizofreni.

En metaanalyse undersøgte, om der var forskel på vanskelighederne ved henholdsvis visuelle ToM-test og verbale ToM-test hos personer med ASD samt patienter med skizofreni (Chung et al., 2014). Der sås en lille tendens til, at patienter med skizofreni havde større vanskeligheder med verbale ToM-test end med de visuelle ToM-test, men denne forskel var ikke statistisk signifikant. Personerne med autismespektrumforstyrrelser havde samme omfang af vanskeligheder ved begge typer af test. Man fandt imidlertid ingen forskel på de to patientgrupper ved de verbale og de visuelle ToM-test (Chung et al., 2014). Traditionelt diagnosticeres autismespektrumforstyrrelser i den tidlige barndom eller ungdom, hvorimod skizofreni oftest debuterer i starten af 20'erne. Man ville derfor intuitivt have forventet, at mennesker med autismespektrumforstyrrelser havde flest ToM-vanskeligheder, da deres vanskeligheder er opstået på et tidligere tidspunkt i livet.

I et forsøg på at få mere præcise og sammenlignelige ToM-målinger på tværs af forskellige undersøgelser valgte man i en metaanalyse udelukkende at se på de studier, som havde anvendt den førnævnte Animerede trekantertest til at måle evnen til spontan ToM-forståelse hos børn og voksne med henholdsvis autismespektrumlidelser eller skizofreni (Bliksted et al., 2016). Man fandt frem til fire studier med voksne med autismespektrumforstyrrelser (Castelli et al., 2002; Lugnegård et al., 2013; White et al., 2011; Zwickel, 2009) samt seks studier med patienter med skizofreni (Bliksted et al., 2017; Horan et al., 2009; Koelkebeck et al., 2013; Koelkebeck et al., 2010; Lugnegård et al., 2013; Pedersen et al., 2012). Imidlertid fandt heller ikke denne metaanalyse nogen forskel i ToM hos personer med ASD og patienter med skizofreni (Bliksted et al., 2016).

I en helt ny metaanalyse udvalgte man de studier, hvor der var blevet lavet en samtidig sammenligning af patienter med skizofreni og personer med ASD. Ved at sikre sig, at begge patientgrupper var testet med de samme ToM-test af de samme forskere, håbede man på at kunne finde frem til en mere præcis forståelse af ToM-vanskelighederne ved de to patientgrupper (Veddum et al., *under review*). Man fandt herved frem til i alt otte studier (Bowler, 1992; Couture et al., 2010; Craig et al., 2004; Krawczyk et al., 2014; Lugnegård et al., 2013; Martinez et al., 2019; Radeloff et al., 2014; Veddum et al., 2019). Men igen var det ikke muligt at påvise nogen forskel i ToM-vanskelighederne hos de to patientgrupper. Imidlertid viste det sig, at patienterne med skizofreni generelt var ældre og havde lavere estimeret IQ end gruppen af mennesker med ASD (Veddum et al., *under review*).

Forskningens hidtidige forgæves forsøg på at skelne mellem ToM-vanskelighederne ved ASD og skizofreni kan skyldes forskellige problemer med de hidtidige forskningsprojekter. Forudsætningen for at lave ToM-forskning hos voksne med ASD er, at disse patienter rent faktisk er i stand til at kunne

forstå og udføre ToM-testene. Man må derfor formode, at der i ovennævnte studier har været rekrutteret personer med højt fungerende autisme, hvilket kan ses ud fra det overraskende fund med højere estimeret IQ hos gruppen af patienter med ASD sammenlignet med patienter med skizofreni. Idet patienterne med skizofreni desuden var ældre end autismegruppen, kan man have mistanke om, at disse deltagere tilhørte en subgruppe af patienter med skizofreni med en dårligere prognose. Sidstnævnte bekræftes til dels af fundene fra metaanalysen af Animerede trekanter, som blev gennemgået ovenfor (Bliksted et al., 2016), som viste, at patienter med længerevarende skizofreni havde mere omfattende ToM-vanskeligheder end patienter med nydiagnosticeret skizofreni. Idet de hidtidige studier har rekrutteret deres patienter med skizofreni fra psykiatriske hospitaler, må man formode, at disse patienter har haft et behov for psykiatrisk behandling. Derved har man ikke medtaget de patienter med skizofreni, som ikke længere havde behov for en kontakt til behandlingssystemet på grund af en bedring af deres tilstand.

2.2 Psykotiske symptomer og negative symptomer

Chris Frith og kolleger præsenterede de første teorier om sammenhængen mellem forskellige former for kernesymptomer ved skizofreni og ToM-vanskeligheder. Oprindeligt bestod modellen af seks subgrupper, men senere blev den omdannet til fire subgrupper (Pickup & Frith, 2001). Teorien antog, at de fire subgrupper havde forskellig sværhedsgrad af ToM-vanskeligheder. Den første gruppe bestod af patienter domineret af negative symptomer og formelle tankeforstyrrelser og blev anset for at have de mest omfattende ToM-vanskeligheder. Negative symptomer er betegnelsen for symptomer, der er kendetegnet ved fravær af funktioner, som normalt er til stede hos raske personer. Det kan for eksempel dreje sig om manglende ansigtsmimik, sparsom evne til at udtrykke følelser, vanskeligheder med at passe arbejde og huslige pligter samt nedsat energi og initiativ. De formelle tankeforstyrrelser hører ind under psykosesymptomerne. Det drejer sig om forstyrrelser i tænkningen, som går ind og påvirker en persons evne til at tænke logisk og sammenhængende. Det kan for eksempel være store problemer med at holde fokus, hvor man i stedet associerer frit og usammenhængende, så andre mennesker kan have meget svært ved at følge ens tankegang. Den anden gruppe blev anset for at have lidt mindre udtalte ToM-vanskeligheder og bestod af patienter domineret af paranoia og tredjepersons-hørehallucinationer. Paranoia bliver ofte kaldt "forfølgelsesvanvid" i folkemunde. Det drejer sig om en tilstand, hvor personen er ukorrigerbar og helt overbevist om at føle sig forfulgt eller chikaneret, selvom personens bevisgrundlag er mangelfuldt og uforståeligt for andre mennesker. Tredjepersons-hørehallucinationer er en særlig alvorlig udgave af at "høre stemmer". Personen har her en oplevelse af at kunne høre nogle stemmer, der fører en samtale, som man ikke er en del af. Det drejer sig typisk om stemmer, som kommenterer på,

hvad man foretager sig, eller diskuterer ting, som er af personlig relevans for vedkommende.

Den tredje gruppe bestod af patienter med forskellige former for såkaldte førsterangssymptomer, såsom styringsoplevelser, tankepåføring og tankeudspredning, og denne gruppe blev anset for at have helt normal ToM. Førsterangssymptomer er en række forskellige symptomer, som man tænker er særlig karakteristisk for mennesker med en skizofrenidiagnose. Hvis man har en oplevelse af, at ens tanker, følelser og handlinger ikke styres af en selv, men derimod styres af udefrakommende kræfter, er der tale om styringsoplevelser. Symptomerne kan også omhandle oplevelser af, at tankerne i ens hoved ikke tilhører en selv, men er blevet indsat af nogle andre (tankepåføring), eller at ens tanker bliver transmitteret til omverdenen for eksempel via højtalere placeret rundt omkring i byens gader og stræder (tankeudspredning). Den fjerde gruppe bestod af patienter i remission med en normal ToM. Patienter med skizofreni kan opleve perioder, hvor symptomerne helt er forsvundet eller er til stede i meget mild grad. Denne tilstand kaldes i diagnostisk sammenhæng for remission (Pickup et al., 2001). Det skal dog bemærkes, at betegnelsen remission i det føromtaltede forskningsprojekt udelukkende var baseret på, at de pågældende patienter ikke rapporterede psykotiske symptomer eller fik konstateret observerede negative symptomer på selve testdagen. Remissionbegrebet anvendt i denne sammenhæng er således anderledes end den gængse definition på seks måneder helt uden symptomer (Andreasen et al., 2005). Frith og kollegers model for ToM-subgrupper ved skizofreni var baseret på det aktuelle sygdomsbillede. Senere forskning har imidlertid ikke kunnet reproducere disse grupper, og to metaanalyser fandt således ToM-vanskeligheder i alle Frith et al.s fire ovennævnte ToM-subgrupper, hvilket blev tolket som, at ToM-deficit er et karakteristisk træk ved skizofreni frem for afhængig af det aktuelle symptombillede (Bora et al., 2013; Bora et al., 2009; Green et al., 2012; Horan et al., 2012; Sprong et al., 2007).

Nyere forskning inden for ToM-subgrupper ved skizofreni har set på sammenhænge mellem forskellige aspekter af ToM, kognition, intelligens og psykosocialt funktionsniveau. Psykosocialt funktionsniveau omhandler en persons evne til at klare almindelige dagligdags gøremål på egen hånd. Forskningsområdet er fortsat komplekst, ikke mindst på grund af problemer med patientgrupper, som ikke er direkte sammenlignelige på tværs af studier, for eksempel på grund af forskellig sygdomsvarighed og sværhedsgrad af symptomer. Imidlertid tyder det på, at nydiagnosticerede patienter med mange kernesymptomer (positive og negative) eller mange negative symptomer også har udtalte ToM-vanskeligheder, hvorimod psykotiske symptomer i sig selv ikke nødvendigvis er ensbetydende med mange ToM-vanskeligheder (Bliksted et al., 2017). Men overordnet set er der enighed om, at patienter med skizofreni bør inddeles i forskellige ToM-subgrupper, hvoraf nogle subtyper minder om de ToM-vanskeligheder, man ser hos ASD (Vaskinn &

Abu-Akel, 2019). Men der er langt fra noget klart billede over sammenhængen mellem ToM- og skizofrene kernesymptomer, og formentlig har patienternes IQ og kognitive evner også indflydelse på disse ToM-subgrupper (Peyroux et al., 2019; Rocca et al., 2016; Vaskinn & Abu-Akel, 2019).

Der har været fremsat hypoteser om, at patienter domineret af negative symptomer især er kendetegnet ved såkaldt hypomentalisering, hvorved væsentlige detaljer i den interpersonelle interaktion overses, hvorimod særligt paranoide patienter formodes at hypermentalisere, hvorved de tillægger alt for meget privat og særegen betydning til en social interaktion (Abu-Akel & Bailey, 2000; Frith, 2004). Imidlertid tyder ny forskning på, at patienter med skizofreni kan skifte mellem begge processer frem for kun at anvende den ene ToM-proces (Bliksted et al., 2019; Bliksted et al., 2016). Sagt på en anden måde kan patienterne både overse vigtige nuancer i det sociale samspil med andre mennesker, men samtidig også have en tendens til at overfortolke en helt neutral social situation, hvor man for eksempel blot gik forbi en tilfældig person på gaden.

De senere år er der kommet en øget opmærksomhed på betydningen af de negative symptomer ved skizofreni. Man har påvist, at de negative symptomer overordnet set kan opdeles i to grupper (Diminished Expression, Avolition-Apathy), hvoraf særligt Diminished Expression er kendetegnet ved dårlig prognose og lavt socialt og kognitivt funktionsniveau (Blanchard, & Cohen, 2006; Chang et al., 2014; Chang et al., 2017; Hartmann-Riemer et al., 2015). Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen danske betegnelser for de to grupper af negative symptomer. Avolition-Apathy dækker over negative symptomer, såsom apati, initiativløshed, manglende fremdrift eller interesser. Diminished Expression er en samlet betegnelse for negative symptomer, såsom monoton tale, nedsat ansigtsmimik og gestik, nedsat emotionel gensidighed, ordknaphed og indholdsfattig tale. Sidstnævnte domæne har mange fællestræk med symptombilledet ved ASD. Ny forskning tyder på, at særligt symptomerne inden for Diminished Expression kan forudsige omfanget af ToM-vanskeligheder hos patienter med nydiagnosticeret skizofreni (Ditlevsen et al., 2019).

2.3 ToM hos patienter i remission eller tilsyneladende uden ToM-vanskeligheder

Vi ved meget lidt om de patienter med skizofreni, der ikke har ToM-vanskeligheder. De fleste undersøgelser af ToM ved skizofreni ser på den samlede gruppes gennemsnit. Ud fra ovennævnte forskning ved vi imidlertid, at der findes store forskelle i ToM-færdigheder i gruppen af patienter med skizofreni. Vi må formode, at de patienter med nydiagnosticeret skizofreni, som har en mild udgave af sygdommen og god prognose, forsvinder ud af det psykiatriske behandlingssystem. Idet langt størstedelen af forskningen rekrutterer patienter fra psykiatriske behandlingsenheder, sker der herved formentlig en skævvridning af de indsamlede forskningsdata. Selv de studier,

som hævder at rekruttere patienter i remission, har udelukkende defineret remission ud fra, hvorvidt patienten hverken rapporterede psykotiske eller negative symptomer på selve testdagen eller en måned forud for undersøgelsen. Imidlertid er de formelle definitioner på remission ved skizofreni, at man skal have været symptomfri i mindst seks måneder (Andreasen et al., 2005). Dette gør det svært at vurdere gyldigheden af fundene fra den eneste metaanalyse, som har undersøgt ToM hos patienter i remission (Sprong et al., 2007). Studiet fandt, at patienter, som havde været symptomfri den seneste måned, også havde ToM-deficit sammenlignet med raske kontrolpersoner, men ToM-vanskelighederne var mindre udtalte end hos de andre patientsubgrupper. Et studie af patienter med nydiagnosticeret skizofreni fandt højst overraskende, at patienter med få psykotiske og negative symptomer klarede sig dårligere i forhold til social kognition (herunder ToM) og neurokognition end gruppen af patienter med få negative symptomer og mange psykotiske symptomer (Bliksted et al., 2017). Ligeledes fandt et studie, hvor man sammenlignede patienter med et højt psykosocialt funktionsniveau med en gruppe dårligt fungerende patienter, at de to grupper havde ensartede ToM-vanskeligheder, men at den højt fungerende gruppe klarede sig bedre i forhold til social perception (Karpouzian et al., 2016). Et hjerneskanningsstudie anvendte en standardiseret udgave af Animerede trekanter (Barch et al., 2013) til at undersøge ToM hos en gruppe nydiagnosticerede patienter og matchede kontrolpersoner. Der var ingen forskel i ToM mellem patienter og kontrolpersoner ud fra data fra Animerede trekanter indsamlet forud for skanningerne. Men de funktionelle hjerneskanninger afslørede, at patienterne anvendte mentaliseringsnetværket i deres hjerner anderledes end kontrolpersonerne, bl.a. var der en sammenhæng mellem mængden af psykotiske symptomer og vanskeligheder med at "slukke" for mentaliseringsnetværket under de filmklip, der ikke involverede ToM, samt vanskeligheder med at afgøre, hvorvidt der var tale om et filmklip, hvor figurerne interagerede, eller et filmklip, hvor figurerne bevægede sig vilkårligt rundt uden nogen form for social interaktion (Dietz et al., *under review*). En tilsvarende mekanisme blev fundet i et andet funktionelt hjerneskanningsstudie (Bliksted et al., 2019).

De ovennævnte resultater peger på, at symptomniveauet i sig selv ikke er nogen sikker prædikator for, hvorvidt en patient med skizofreni kan forventes at have ToM-vanskeligheder eller ej.

3. Diskussion

Formålet med denne artikel var at belyse den aktuelle viden om subgrupper af ToM inden for skizofreni. Der tegner sig et billede af, at på trods af års forskning ved vi fortsat forbavsende lidt om kompleksiteten af ToM-vanskeligheder inden for denne patientgruppe. Der er ud fra den eksisterende lit-

teratur ingen klare sammenhænge mellem psykotiske symptomer, negative symptomer og omfanget af ToM-vanskeligheder. Dog ser det ud til, at tilstedeværelsen af mange negative symptomer, herunder symptomer inden for følelsesfladhed og sprogfattigdom, har en nær forbindelse med ToM-vanskeligheder, og at ToM-vanskelighederne hos denne patientpopulation minder om ToM-vanskelighederne hos autisme. Derimod er billedet mere uklart inden for psykotiske symptomer, hvor noget tyder på, at psykotiske symptomer i sig selv ikke nødvendigvis influerer på ToM. Der er sparsom viden om ToM hos patienter i remission. Men de få studier, som har undersøgt denne subgruppe af patienter, har påvist mildere former for ToM-vanskeligheder samt en anderledes måde at aktivere det neurale mentaliseringsnetværk. Dette kunne indikere, at selv patienter med minimale ToM-vanskeligheder er på mentalt overarbejde, når de skal aflæse ToM, herunder problemer med at "slukke" for ToM-fortolkningen under neutrale situationer uden social interaktion.

Der er store metodiske vanskeligheder ved den hidtidige forskning. Vi ved, at patienter med skizofreni har meget forskelligartede symptomprognoser (Austin et al., 2015). Endvidere har den hidtidige forskning anvendt vidt forskellige ToM-test, som gør det vanskeligt direkte at sammenligne resultater på tværs af studierne.

En ekspertgruppe gennemgik for nyligt de psykometriske kvaliteter ved de hyppigst anvendte socialkognitive test i skizofreniforskning og fremkom med forslag til et testbatteri, der kunne anvendes til at vurdere forskellige aspekter af socialkognitive vanskeligheder, herunder ToM (Pinkham et al., 2014). En afprøvning af det pågældende testbatteri afslørede imidlertid, at der var store metodiske udfordringer, bl.a. med anvendelse af test, der krævede at patienterne skulle selvrapporteretendens til at foretage systematiske fejlslutninger (Pinkham et al., 2015). Der er imidlertid stor forskel på, om man bruger testene i forskningssammenhæng til at undersøge forskelle mellem grupper af patienter og matchede kontrolpersoner, eller om man ønsker at bruge testene i en daglig klinisk sammenhæng til at vurdere, om en patient med skizofreni har socialkognitive vanskeligheder. Som eksempel kan nævnes, at den ToM-test (Hinting Task), som føromtalt ekspertpanel gav den højeste kvalitetsstempling, havde store problemer med loftseffekt i et dansk studie (Bliksted et al., 2014), hvilket betyder, at opgaven er så nem, at hovedparten af testpersonerne svarer rigtigt på stort set alle opgaver. Når data på den måde klumper sig sammen frem for at være spredt ud i en normalfordeling, bliver det svært at tolke den enkelte patients præstation i en klinisk sammenhæng.

4. Konklusion

På trods af alle ovennævnte metodiske udfordringer står det klart, at mange patienter med skizofreni må formodes at have ToM-vanskeligheder i en grad, som indvirker på deres dagligdag, som herunder potentielt kan interagere med negative og psykotiske symptomer samt indvirke på personens muligheder for at interagere socialt med andre mennesker. I dag bliver kun en brøkdel af alle danske patienter med skizofreni udredt for socialkognitive vanskeligheder. På trods af udfordringerne med at finde egnede ToM-test bør dette ikke afholde os fra at tilbyde patienter med skizofreni en udredning af social kognition med udgangspunkt i bedst mulige tilgængelige danske test som led i tilrettelæggelsen af den mest optimale behandling. Behandlere og pårørende skal endvidere være opmærksomme på, at det kan tænkes, at selv tilsyneladende velfungerende patienter med skizofreni er på mentalt overarbejde, når de skal afkode ToM, med en tendens til at overse nuancer af ToM (hypomentalisering) kombineret med vanskeligheder med at "slukke" for mentaliseringsnetværket i situationer uden nogen form for social interaktion (hypermentalisering). Denne viden kan bidrage til en større accept og forståelse af, at patienten med skizofreni for eksempel bedre kan overkomme korterevarende familiebesøg og samvær med medstuderende eller arbejdskolleger. Dette er vigtig viden ved planlægning af revalideringsforløb, arbejdsprøvning og lignende.

REFERENCER

- Abell, F., Happé, F., & Frith, U. (2000). Do triangles play tricks? Attribution of mental states to animated shapes in normal and abnormal development. *Cognitive Development, 15*(1), 1-16.
- Abu-Akel, A., & Bailey, A. (2000). The possibility of different forms of theory of mind impairment in psychiatric and developmental disorders. *Psychological Medicine, 30*(3), 735.
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Jr., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry, 162*(3), 441-449. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.441
- Austin, S. F., Mors, O., Budtz-Jørgensen, E., Secher, R. G., Hjorthøj, C. R., Bertelsen, M., ... Nordentoft, M. (2015). Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophrenia Research, 168*(1), 84-91.
- Austin, S. F., Mors, O., Secher, R. G., Hjorthøj, C. R., Albert, N., Bertelsen, M., ... Randers, L. (2013). Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophrenia Research, 150*(1), 163-168.
- Barch, D. M., Burgess, G. C., Harms, M. P., Petersen, S. E., Schlaggar, B. L., Corbetta, M., ... Feldt, C. (2013). Function in the human connectome: task-fMRI and individual differences in behavior. *Neuroimage, 80*, 169-189.

- Bergen, S. E., O'Dushlaine, C. T., Lee, P. H., Fanous, A. H., Ruderfer, D. M., Ripke, S., ... Corvin, A. (2014). Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: investigations of age at onset, severity, sex and family history. *Schizophrenia Research*, *154*(1-3), 48-53.
- Blakemore, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(4), 267-277. doi:10.1038/nrn2353
- Blanchard, J. J., & Cohen, A. S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(2), 238-245.
- Bleuler, E. (1983). *Lehrbuch der Psychiatrie*. Heidelberg: Springer Deutschland.
- Bliksted, V., Fagerlund, B., Weed, E., Frith, C., & Videbech, P. (2014). Social cognition and neurocognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *153*(1-3), 9-17. doi:10.1016/j.schres.2014.01.010
- Bliksted, V., Frith, C., Videbech, P., Fagerlund, B., Emborg, C., Simonsen, A., ... Campbell-Meiklejohn, D. (2019). Hyper- and Hypomentalyzing in Patients with First-Episode Schizophrenia: fMRI and Behavioral Studies. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(2), 377-385. doi:10.1093/schbul/sby027
- Bliksted, V., Ubukata, S., & Koelkebeck, K. (2016). Discriminating autism spectrum disorders from schizophrenia by investigation of mental state attribution on an on-line mentalizing task: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *171*(1), 16-26.
- Bliksted, V., Videbech, P., Fagerlund, B., & Frith, C. (2017). The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology*, *31*(2), 209-219.
- Bliksted, V. F., Jepsen, J. R., & Fagerlund, B. (2016). Opfyldelse af indikator 1b "kognitiv udredning". En praktisk anvisning. Den Danske Skizofrenidatabase. RKKP, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram.
- Bora, E., & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* *144*(1-3), 31-36 doi:10.1016/j.schres.2012.12.013
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *109*(1-3), 1-9. doi:10.1016/j.schres.2008.12.020
- Bowler, D. M. (1992). "Theory of Mind" in Asperger's Syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *33*(5), 877-893.
- Castelli, F., Frith, C., Happé, F., & Frith, U. (2002). Autism, asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, *125*(8), 1839-1849.
- Castelli, F., Happe, F., Frith, U., & Frith, C. (2000). Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage*, *12*(3), 314-325. doi:10.1006/nimg.2000.0612
- Chang, W. C., Hui, C. L., Chan, S. K., Lee, E. H., Wong, G. H., & Chen, E. Y. (2014). Relationship between diminished expression and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, *152*(1), 146-151. doi:10.1016/j.schres.2013.11.027
- Chang, W. C., Kwong, V. W., Hui, C. L., Chan, S. K., Lee, E. H., & Chen, E. Y. (2017). Relationship of amotivation to neurocognition, self-efficacy and functioning in first-episode psychosis: a structural equation modeling approach. *Psychological Medicine*, *47*(4), 755-765. doi:10.1017/s0033291716003044
- Christensen, T. Ø., Fagerlund, B., Jepsen, J. R., & Andersen, K. B. (2007). Rapport vedrørende kognitions-indikatoren i Det Nationale Indikator Projekt (NIP) for skizofreni. RKKP, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram.

- Chung, Y. S., Barch, D., & Strube, M. (2014). A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(3), 602-616.
- Couture, S., Penn, D., Losh, M., Adolphs, R., Hurley, R., & Piven, J. (2010). Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychological Medicine*, *40*(4), 569-579.
- Craig, J. S., Hatton, C., Craig, F. B., & Bentall, R. P. (2004). Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophrenia Research*, *69*(1), 29-33.
- Das, P., Calhoun, V., & Malhi, G. S. (2012). Mentalizing in male schizophrenia patients is compromised by virtue of dysfunctional connectivity between task-positive and task-negative networks. *Schizophrenia Research*, *140*(1-3), 51-58. doi:10.1016/j.schres.2012.06.023
- Das, P., Lagopoulos, J., Coulston, C. M., Henderson, A. F., & Malhi, G. S. (2012). Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophrenia Research*, *134*(2-3), 158-164. doi:10.1016/j.schres.2011.08.019
- Dietz, M., Zhou, Y., Veddum, L., Frith, C., & Bliksted, V. Aberrant effective connectivity in first-episode schizophrenia correlates with positive symptoms. *Under review*.
- Ditlevsen, J., Simonsen, A., & Bliksted, V. Predicting mentalizing deficits in first-episode schizophrenia from different subdomains of negative symptoms. *Schizophrenia Research*. 2019 Oct 28. pii: S0920.9964(19)30471-2. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.036. [Epub ahead of print].
- Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Review*, *35*(3), 573-588. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
- Frith, C. D. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum associates.
- Frith, C. D. (2004). Schizophrenia and theory of mind. *Psychological Medicine*, *34*(3), 385-389.
- Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Mucci, A., Bucci, P., ... Amore, M. (2014). The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*, *13*(3), 275-287.
- Green, M. F., Bearden, C. E., Cannon, T. D., Fiske, A. P., Helleman, G. S., Horan, W. P., ... Nuechterlein, K. H. (2012). Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 854-864. doi:10.1093/schbul/sbq171
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(10), 620.
- Harrington, L., Siegert, R., & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive Neuropsychiatry*, *10*(4), 249-286.
- Hartmann-Riemer, M. N., Hager, O. M., Kirschner, M., Bischof, M., Kluge, A., Seifritz, E., & Kaiser, S. (2015). The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *169*(1-3), 427-432. doi:10.1016/j.schres.2015.10.032
- Horan, W. P., Green, M. F., DeGroot, M., Fiske, A., Helleman, G., Kee, K., ... Nuechterlein, K. H. (2012). Social cognition in schizophrenia, part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 865-872. doi:10.1093/schbul/sbr001

- Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Wynn, J. K., Lee, J., Castelli, F., & Green, M. F. (2009). Disturbances in the spontaneous attribution of social meaning in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *39*(4), 635-643. doi:10.1017/S0033291708003838
- Karpouzian, T. M., Alden, E. C., Reilly, J. L., & Smith, M. J. (2016). High functioning individuals with schizophrenia have preserved social perception but not mentalizing abilities. *Schizophrenia Research*, *171*(1-3), 137-139.
- Koelkebeck, K., Hirao, K., Miyata, J., Kawada, R., Saze, T., Dannlowski, U., ... Pedersen, A. (2013). Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia. *Social Neuroscience*, *8*(6), 631-639.
- Koelkebeck, K., Pedersen, A., Suslow, T., Kueppers, K. A., Arolt, V., & Ohrmann, P. (2010). Theory of mind in first-episode schizophrenia patients: correlations with cognition and personality traits. *Schizophrenia Research*, *119*(1-3), 115-123. doi:10.1016/j.schres.2009.12.015
- Krawczyk, D. C., Kandalaf, M. R., Didehbandi, N., Allen, T. T., McClelland, M. M., Tamminga, C. A., & Chapman, S. B. (2014). An investigation of reasoning by analogy in schizophrenia and autism spectrum disorder. *Frontiers of Human Neuroscience*, *8*(517). doi:10.3389/fnhum.2014.0051
- Lugnegård, T., Hallerback, M. U., Hjärthag, F., & Gillberg, C. (2013). Social cognition impairments in asperger syndrome and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *143*(2), 277-284.
- Martin, A. K., Dzafic, I., Robinson, G. A., Reutens, D., & Mowry, B. (2016). Mentalizing in schizophrenia: a multivariate functional MRI study. *Neuropsychologia*, *93*, 158-166.
- Martinez, G., Mosconi, E., Daban-Huard, C., Parellada, M., Fananas, L., Gaillard, R., ... Amado, I. (2019). "A circle and a triangle dancing together": alteration of social cognition in schizophrenia compared to autism spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, *210*, 94-100. doi:10.1016/j.schres.2019.05.043
- Mehta, U. M., Thirthalli, J., Subbakrishna, D., Gangadhar, B. N., Eack, S. M., & Keshavan, M. S. (2013). Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research*, *148*(1-3), 3-11.
- Oliver, L., Haltigan, J., Gold, J., Foussias, G., DeRosse, P., Buchanan, R., ... Voineskos, A. (2018). S245. Lower-and higher-level social cognitive factors across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: relationship with neuro-cognition and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(suppl_1), S422-S422.
- Pedersen, A., Koelkebeck, K., Brandt, M., Wee, M., Kueppers, K. A., Kugel, H., ... Ohrmann, P. (2012). Theory of mind in patients with schizophrenia: is mentalizing delayed? *Schizophrenia Research*, *137*(1-3), 224-229. doi:10.1016/j.schres.2012.02.022
- Pedersen, C. B., Mors, O., Bertelsen, A., Waltoft, B. L., Agerbo, E., McGrath, J. J., ... Eaton, W. W. (2014). A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*, *71*(5), 573-581.
- Peyroux, E., Prost, Z., Danset-Alexandre, C., Brenugat-Herne, L., Carteau-Martin, I., Gaudelus, B., ... Franck, N. (2019). From "under" to "over" social cognition in schizophrenia: is there distinct profiles of impairments according to negative and positive symptoms? *Schizophrenia Research Cognition*, *15*, 21-29. doi:10.1016/j.scog.2018.10.001
- Pickup, G. J., & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine*, *31*(2), 207-220.
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. D. (2014). The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(4), 813-823. doi:10.1093/schbul/sbt081

- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., & Harvey, P. D. (2015). Social cognition psychometric evaluation: results of the initial psychometric study. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(2), 259-261.
- Radeloff, D., Ciaramidaro, A., Siniatchkin, M., Hainz, D., Schlitt, S., Weber, B., ... Freitag, C. M. (2014). Structural alterations of the social brain: a comparison between schizophrenia and autism. *PloS one*, *9*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106539>
- Rocca, P., Galderisi, S., Rossi, A., Bertolino, A., Rucci, P., Gibertoni, D., ... Maj, M. (2016). Social cognition in people with schizophrenia: a cluster-analytic approach. *Psychological Medicine*, *46*(13), 2717-2729. doi:10.1017/s0033291716001100
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(5), 979-992. doi:10.1093/schbul/sbs080
- Secher, R. G., Hjorthøj, C. R., Austin, S. F., Thorup, A., Jeppesen, P., Mors, O., & Nordentoft, M. (2014). Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(3), 617-26.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *191*, 5-13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899
- Vaskinn, A., & Abu-Akel, A. (2019). The interactive effect of autism and psychosis severity on theory of mind and functioning in schizophrenia. *Neuropsychology*, *33*(2), 195-202. doi:10.1037/neu0000499
- Veddum, L., Knudsen, C., & Bliksted, V. Have we been comparing theory of mind in high-functioning autism to patients with longer lasting schizophrenia? A review and meta-analysis. *Under review*.
- Veddum, L., Pedersen, H.L., Landert, A.S., Bliksted, V. (2019). Do patients with high-functioning autism have better social cognition than schizophrenia patients? A case-control study. *Nordic Journal of Psychiatry*, *73*(1), 44-50. doi:10.1080/08039488.2018.1554697
- White, S. J., Coniston, D., Rogers, R., & Frith, U. (2011). Developing the Frith-Happé animations: a quick and objective test of theory of mind for adults with autism. *Autism Research*, *4*(2), 149-154. doi:10.1002/aur.174
- Zwikel, J. (2009). Agency attribution and visuospatial perspective taking. *Psychonomic Bulletin & Review*, *16*(6), 1089-1093. doi:10.3758/pbr.16.6.1089