

KAN MAN TALE OM SKIZOFRENI I REMISSION UDEN OGSÅ AT TALE OM (SOCIAL)KOGNITION?

Thea Reinholdt Jacobsen¹

Baggrund: Skizofreni er omkostningsfuld for det ramte individ såvel som for samfundet. I forbindelse med en debat om, hvorvidt man skal kunne erklæres rask fra psykiatriske diagnoser, efterspørges fra politisk side en definition af diagnosen skizofreni i remission.

Metode: Via søgning i PubMed, PsycINFO og Embase er fem reviews, indeholdende kritisk analyse af og forskning baseret på The Remission in Schizophrenia Working Groups (RSWG)-konsensuskriterier, inkluderet i nærværende litteraturstudie.

Resultater: Remission er en midlertidig tilstand, defineret ved symptomreduktion i kernesymptomer; såsom vrangforestillinger og hørelshallucinationer. RSWG-kriterierne er valide og anvendelige i forskning og klinisk praksis. Remissionsrater varierer på tværs af studier (17-88 %). Tidlig behandlingsrespons, sværhedsgraden af symptomer ved baseline, præmorbidt funktionsniveau, varighed af ubehandlet psykose og medicincompliance udgør prædiktorer for remission. Remission er associeret med øget funktionsniveau, men ikke ensbetydende hermed.

Diskussion: På baggrund af massiv evidens diskuteres det, hvorvidt det giver mening at tale om remission uden samtidig at inkludere kognition og socialkognition, der i modsætning til kernesymptomerne korrelerer højt med funktionsniveau.

1. Indledning

Skizofreni har mange omkostninger, både for den person, sygdommen rammer, såvel som for den omgivne familie og samfundet. Ifølge de seneste tal fra Statens Institut for Folkesundhed diagnosticeres hvert år ca. 3.500 nye tilfælde i Danmark, og ca. 43.000 mennesker lever med skizofreni. Hvert år koster skizofreni den danske stat 8.260 mio. kr., hvor langt det mest tungtvejende omkostningselement udgøres af produktionstab som følge af permanent tabt arbejdsevne (5.650 mio. kr.), mens den resterende del (2.610 mio. kr.) går til behandling og pleje (Flachs et al., 2015).

¹ Cand.psych, aut, AUH Psykiatrien. Kontakt: Tlf: +45 20 66 39 47, E-mail: theahn@rm.dk

I takt med at især de medicinske behandlingsmuligheder er blevet udviklet og forbedret, er man inden for de seneste årtier blevet opmærksom på, at personer med skizofreni er en langt mere heterogen patientgruppe end tidligere antaget med meget forskelligartede sygdomsforløb, der typisk fluktuerer mellem forskellige stadier, og den tidligere opfattelse af, at skizofreni er en kronisk sygdom, synes hvis ikke fejlagtig, så med et behov for væsentlig nuancering. Nyere dansk forskning baseret på opfølgingsstudier af incidentte skizofrenipatienter efter første episode viser således stor varians mellem symptomforløb, hvor positive symptomer (i form af fx hallucinationer og vrangforestillinger målt ved global scores fra Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)) overordnet set tenderer til at stabilisere sig over tid, og 47 % over en tiårs periode bliver så godt som symptomfrie. 13 % synes dog ikke at respondere på behandling, 15 % har på trods af midlertidig bedring svære tilbagefald, og 13 % har episodiske tilbagefald. Negative symptomer (fx følelsesaffladigelse og apati målt ved global scores fra Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)) synes derimod mere vedvarende og med mindre variation over tid, hvor kun 28 % viser vedvarende symptombedring, 26 % har tilbagefald, og hele 27 % synes ikke at respondere på behandling (Austin, et al., 2015).

I slutningen af 2018 fremlagde SF forslag til folketingsbeslutning om indførelse af retten til at blive erklæret rask for sin psykiatriske diagnose ud fra argumentet om, at disse giver anledning til forskelsbehandling på bl.a. arbejdsmarkedet. I debatten blev i særdeleshed skizofreni brugt som konkret eksempel. I forbindelse med at spørgsmålet også har været oppe at vende i den offentlige debat, har både politikere og journalister henvendt sig til psykiatrien mhp. at få defineret diagnosen skizofreniform remission som en form for rettesnor for, hvornår patienter rent diagnostisk kan erklæres raske.

Med dette som udgangspunkt vil jeg i nærværende artikel undersøge følgende:

Hvad forstår vi ved skizofreniform remission, og er man rask, når man er i remission?

1.1 Baggrundsteori

1.1.1 Introduktion til remissionsbegrebet

I erkendelse af den store heterogenitet af sygdomsforløb hos patienter med skizofreni indførte man for første gang i ICD-10 og DSM-IV (og siden DSM-5) forløbsdiagnoser for derved i højere grad forskningsmæssigt og diagnostisk at kunne beskrive og specificere lidelsens forløb over tid (World Health Organisation, 1993).

1.1.1.1 ICD-10

I ICD-10 specificeres den aktuelle tilstand i sygdomsforløbet ved at tillægge den pågældende skizofrenidiagnose et fjerde ciffer. I håndbogen eksisterer diagnoserne kun som en diagnosekode, fx F20.x5 og en tilhørende sproglig

betegnelse “komplet remission”, uden yderlig specifikation eller tilhørende diagnosekriterier (World Health Organization, 1994). I ICD-10s forskningsversion (World Health Organisation, 1993) er flere forløbsdiagnoser beskrevet med en ganske kort tekst, dog ligeledes uden kriterier. Dette gælder dog ikke diagnoserne inkomplet og komplet remission, der fortsat kun står angivet med kode med den begrundelse, at diagnoserne netop primært er beregnet til forskning! For bl.a. remission og nogle få andre diagnoser henvises videre til *Lexicon of Psychiatric and Mental Health Terms* (World Health Organization, 1994), som dog desværre ikke uddyber yderligere ift. netop remission. Ej heller bliver det klart, hvordan inkomplet og komplet remission adskiller sig fra hinanden. Dog får vi én vigtig oplysning ift. varighed, nemlig at ingen af forløbsdiagnoserne kan stilles, uden at patienten har været observeret i mindst et år (World Health Organisation, 1993). Remission kan således tidligst opnås, et år efter at diagnosen er stillet.

1.1.1.2 DSM-5

I DSM-5 udgør de forskellige forløbsbeskrivelser ikke selvstændige diagnoser, men man benytter i stedet betegnelsen *specifikator* (eng. specifier). Her sondres der mellem partiel og fuld remission efter hhv. første episode og multiple episoder. *Partiel remission* defineres som “... en tidsperiode efter en forudgående episode, hvori der ses vedvarende forbedringer, og i hvilken de kriterier, som definerer lidelsen, kun er delvis opfyldt”, og *fuld remission* defineres som “... en tidsperiode efter en forudgående episode, hvori der ikke forekommer nogen symptomer, som er specifikke for lidelsen”. Som I ICD-10 kan nævnte specifikatorer ligeledes først anvendes efter et års varighed af sygdommen (American Psychiatric Association, 2013, p. 99-100). Fuld remission betegner altså en periode efter en tidligere episode, hvor ingen kernesymptomer (fx hallucinationer eller apati) er til stede, mens der ved partiel remission fortsat gerne må være symptomer til stede, dog ikke i en grad så diagnosekriterierne for akut episode opfyldes. Selv om varighed er noget vagt defineret ved *en periode* og dermed giver spillerum for en ganske bred fortolkning heraf, så indikerer det dog samtidig, at der er tale om et afgrænset tidsrum, på baggrund af hvilket man også kan tillade sig at tolke, at der ikke nødvendigvis er tale om en vedvarende tilstand og således er risiko for tilbagefald.

Ud fra vore aktuelle diagnosesystemer er det altså ganske vanskeligt at besvare spørgsmålet om, hvordan vi skal forstå og definere skizofreniform remission, og ikke mindst hvordan man, inden for forskning, med hvilket formål diagnosen oprindeligt blev sat i verden, skal kunne registrere og beskrive dette stadie af sygdomsforløbet.

1.1.2 Konsensuskriterierne for Skizofreni i REMISSIon

I 2005 publicerede Nancy Andreasen og The Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG) artiklen: “Remission in Schizophrenia: Proposed

Criteria and Rationale for Consensus”, netop med det formål, ud fra konsensusbaserede kriterier, at operationalisere definerede kriterier for remission. I artiklen defineres remission som:

“... en tilstand, hvor patienten har oplevet en forbedring i kernekarakteristika og symptomer i et omfang, så alle eventuelt stadig forekommende symptomer har en så lav styrke, at de ikke længere influerer adfærden på nogen betydningsfuld måde, og er under den tærskelværdi, som typisk anvendes for at begrunde en oprindelig diagnose som skizofreni” (Andreasen et al., 2005, p. 442).

Der er store ligheder mellem denne og førnævnte DSM-5-definition, og der er da heller ingen tvivl om, at man ved tilblivelsen af DSM-5, der først udkom i 2013, har lænet sig op ad RSWG-definitionen.

For at kunne operationalisere denne definition identificerede RSWG med udgangspunkt i tidligere remissionstudier og faktoranalyse tre psykopatologi-dimensioner: *negative symptomer*, *psykose* og *disorganisering*. Disse har ikke tilfældigt også store overlap med DSM’s generelle diagnosekriterier for skizofreni og genfindes også i de mest validerede og anvendte assessment-redskaber inden for skizofreni, nemlig Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) og Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) og Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), som dermed også blev udvalgt som anbefalede instrumenter til remissionsvurdering. Specifikke items på de forskellige skalaer blev valgt ud fra konsensus til at repræsentere de tre ovennævnte dimensioner:

PANSS: P1 Vrangforestillinger, G9 Usædvanligt tankeindhold, P3 Hallucinatorisk adfærd, P2 Begrebsmæssig disorganisering, G5 Manierethed og poseren, N1 Dæmpet affekt, N4 Passiv/apatisk social tilbagetrukkethed, N6 Mangel på Spontanitet og flow i samtaler.

SAPS: Globale scorerer for henholdsvis Vrangforestillinger, Hallucinationer, Sproglige tankeforstyrrelser, Bizar adfærd; SANS: Globale scorerer for henholdsvis Affektaffladning, Apati og initiativløshed, Anhedoni og social tilbagetrækning og sprogfattigdom (globale scorerer i SANS og SAPS er baseret på en samlet vurdering ud fra en række enkelte symptomer).

BPRS: 8 Grandiositet, 11 Mistænksomhed, 15 Usædvanligt tankeindhold, 12 Hallucinatorisk adfærd, 4 Begrebsmæssig disorganisering, 7 Manierethed og poseren og 16 Dæmpet affekt. Det anbefales, at BPRS suppleres med SANS-kriterier.

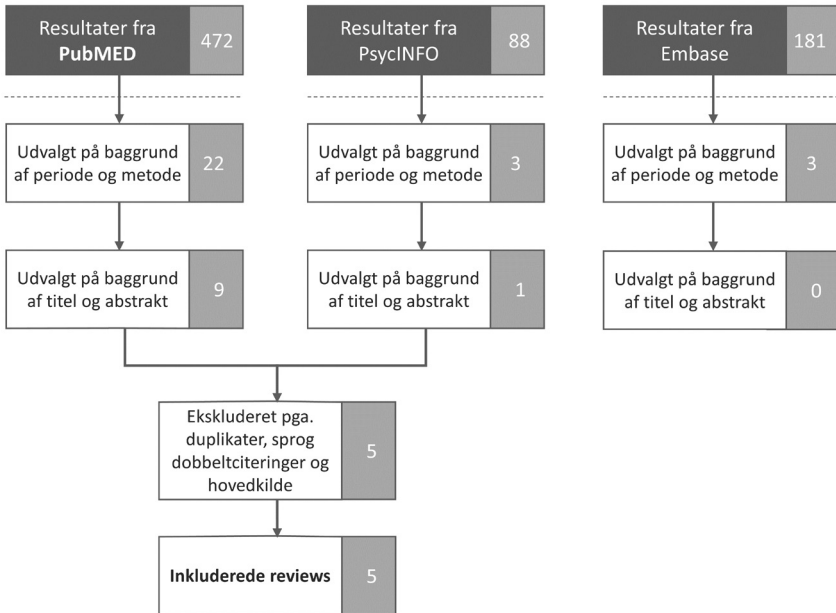
Ift. *sværhedsgrad* besluttede man ligeledes ud fra en konsensus, at en score på mild eller mindre (PANNS ≤ 3 ; SANS & SAPS ≤ 2 ; BPRS ≤ 3) simultant på alle items var repræsentativ for symptomatisk remission af lidelsen. Ift. *varighed* var der i arbejdsgruppen konsensus om, at patienten ikke måtte have haft symptomer, som oversteg førnævnte sværhedsgrad, i min. *6 måneder* før remissionsdiagnosen kunne stilles, og patienten betragtes som værende i remission.

Både definition og remissionskriterier er siden blevet internationalt anerkendt og anvendt i både kliniske og forskningskredse. Men hvad ved vi så om remissionskriteriernes anvendelighed og skizofreniform remission i det hele taget, her knap 15 år efter konsensus-kriteriernes tilblivelse?

2. Metode

2.1 Søgestrategi

Med henblik på at identificere relevante studier er der foretaget søgninger i følgende databaser: PubMed, PsycINFO og Embase. Der er anvendt følgende søgeord “remission criteria” AND “schizophrenia”, hvilket gav 472 hits i PubMed, 88 hits i PsycINFO og 181 hits i Embase. Søgninger er herefter yderligere afgrænset ift. udgivelsesår, hvor der er søgt i perioden 2005-2019, hvor RSWG-kriterierne har været tilgængelige, samt ift. metode, hvor systematiske reviews og metaanalyser er udvalgt. Selektion efter indledende søgning er sket på baggrund af titel og abstract. Hvis enten titel og/eller abstract afslørede, at der var tale om analyse eller review af selve RSWG-kriterierne og forskning baseret herpå, blev de inkluderet. En artikel blev fravalgt, da den var skrevet på hollandsk. Efter gennemlæsning blev yderligere to reviews fravalgt (Van Os, et al., 2006; Leucht, Davis, Engel, Kissling, & Kane, 2009), da det viste sig, at resultaterne af disse reviews var inkluderet og refereret i senere publikationer (AlAqeel & Morgolese, 2012; Lambert, Karow, Leucht, Schimmelfmann, & Naber, 2010).



3. Resultater

Fem reviews levede op til søgekriterierne. Disse varierer både i omfang og fokus, men indeholder alle analyser af RSWG's remissionskriterier og forskning baseret herpå.

Der er generelt konsensus om, at kriterierne er valide og brugbare (Lambert et al., 2010; Emsley, Chiliza, Asmal, & Lehloeny, 2011; Gorwood & Peuskens, 2012) og i forskning udgør et godt redskab til at måle behandlingseffekt (Emsley et al., 2011), samt i klinikken kan anvendes til at opstille realistiske behandlingsmål samt monitorere fremskridt og behandlingseffekt (Emsley et al., 2012).

Remissionsrater ligger på tværs af reviews mellem 17-88 % (Lambert et al., 2010; Emsley et al., 2011; AlAqeel & Morgolese, 2012). Ved sondring mellem første episode (dvs. nydiagnosticerede) og multiple episoder (dvs. patienter, der har opnået remission, men siden har haft et eller flere tilbagefald) er remissionsraten højere ved første episode end ved multiple episoder (AlAqeel & Morgolese, 2012; Lambert et al., 2010), omend AlAqeel & Morgolese (2012) fandt, at der ikke var nogen statistisk signifikant forskel mellem disse, samt at remissionsraten ved patienter med multiple episoder steg over tid, mens det modsatte gjorde sig gældende ved første episode-patienter. Det store spænd i remissionsraterne afspejler formentlig gruppens heterogenitet (AlAqeel & Morgolese, 2012), samt at en del studier, på trods

Tabel 1: Resultattabel

Kilder	Studier N=	Remission rate	RSWG-validitet / anvendelse	Prædiktører for remission	Recovery	Andre fund
Leucht & Lasser (2006)	8	N/A	Mere forskning med RSWG-kriterier nødvendig	Medicinsk behandling	Recovery inkluderer remission, men bør også tage højde for funktionelle aspekter, såsom kognitivt og socialt funktions-niveau samt livskvalitet	N/A
Lambert et al. (2010)	> 50	45 %-75 % Højere rater ved første episode end ved flere episoder	Mindre stringente end tidl. kriterier, men valide og brugbare	<ol style="list-style-type: none"> 1) Varighed for ubehandlet psykose 2) Højere præmorbidit funktionsniveau 3) Lavere sværhedsgrad af symptomer ved startepisode 4) Højere funktionsniveau ved startepisode 5) Medicincompliance 6) Tidlig forbedring af funktionsniveau 	<p>Remission er et trin på vejen, men ikke det samme som recovery</p> <p>Korrelerer ikke med funktionelt outcome til. fx social og kognitiv funktion og livskvalitet</p> <p>Remission er ikke ensbetydende med, at patienterne klarer sig godt. Der er ikke fundet relation mellem remission og kognitiv præstationsevne</p>	N/A
Emsley et al. (2011)	13	17-88 % Remission er en midlertidig tilstand	Kriterierne er lette at anvende Kan anvendes til at måle resultatet af behandling og definere behandlingsmål	<ol style="list-style-type: none"> 1) Tidlig behandlings-respons 2) Sværhedsgrad af symptomer ved baseline 3) "Velbefindende" ved baseline 	<p>Remission siger ikke noget om funktionel status og livskvalitet. Vi mangler kvantificerbare mål for dette mhp. også at udvikle operationaliserede mål for recovery</p>	N/A
AlAqel og Morgolese (2012)	27	Første episode: 17-78 % Multiple episoder: 16-62 % – Ingen statistisk forskel Remission er en midlertidig tilstand	Kriterierne vurderes valide Kan anvendes til at opsætte realistiske mål og monitorere fremskridt i behandlingen	<ol style="list-style-type: none"> 1) Præmorbidit funktionsniveau 2) Mildere symptomer ved baseline (især negative) 3) Tidlig behandlingsrespons 4) Kortere varighed af ubehandlet psykose 	N/A	N/A
Gorwood og Peuskens (2012)	181	N/A	Kriterierne vurderes valide Kan anvendes til at opsætte realistiske mål og monitorere fremskridt i behandlingen	N/A	<p>Man sonderer mellem symptom-remission og funktional remission</p>	<p>Remission har indflydelse på funktionel kapacitet, men der er ikke fundet direkte korrelation i alle studier. Der er brug for mere forskning</p>

af at de angiver at have anvendt RSWG's remissionskriterier, især ikke har overholdt varighedskriteriet, hvilket gør dem vanskelige at sammenligne, og der lader til at være en tendens til, at mere stringente kriterier giver lavere remissionsrater (Lambert et al., 2010).

I tre reviews har man undersøgt prædiktorer for remission (AlAqeel & Morgolese, 2012; Lambert et al., 2010; Emsley et al., 2011). I alle tre reviews findes det, at tidlig behandlingsrespons samt sværhedsgraden af patientens symptomer ved baseline (især negative symptomer) har betydning for remission. Det samme gælder præmorbidit funktionsniveau og varighed af ubehandlet psykose (AlAqeel & Morgolese, 2012; Lambert et al., 2010). Medicincompliance (Lambert et al., 2010; Leucht & Lasser, 2006), herunder også depotbehandling (Risperidon), samt anvendelse af 2.-generations antipsykotika, er associeret med højere remissionsrater (AlAqeel & Morgolese, 2012).

Remission er, som DSM-5-kriterierne indikerer, en midlertidig tilstand (AlAqeel & Morgolese, 2012; Emsley et al., 2011). En stor del af studierne sondrer således mellem remission og recovery og anser remission som et vigtigt trin på vejen til, men ikke det samme som, recovery, som forventes at være længerevarende og i højere grad inkluderer aspekter som kognitivt, socialt og arbejdsmæssigt funktionsniveau tillige med livskvalitet (Leucht & Lasser, 2006; Lambert et al., 2010; Emsley et al., 2011; Andreasen et al., 2005).

Mens remission formentlig er forbundet med nogen bedring i symptom- og funktionsniveau (Gorwood & Peuskens, 2012; Lambert et al., 2010), viser flere studier, at remission ikke korrelerer med funktionsniveau ift. fx social og kognitiv funktion samt livskvalitet. I særdeleshed arbejdsevne og -status skønnes at være relateret til andre faktorer, som er uafhængige af remissionsstatus, ligesom patientens funktionelle status ved remission i høj grad også er relateret til patientens præmorbidit funktionsniveau (Lambert et al., 2010).

4. Diskussion

Overordnet ser det ud til, at Nancy Andreasen og RSWG's remissionskriterier og definition har vundet indpas i forskningslitteraturen som et brugbart instrument til at identificere og beskrive denne del af sygdomsforløbet hos patienter med skizofreni samt til at måle behandlingseffekt af forskellige interventionsformer. Ligeledes synes der også at være konsensus om, at remissionsbegrebet, kriterierne herfor samt den forskning, der er lavet på baggrund heraf, udgør vigtige elementer i den kliniske behandling ift. at opstille realistiske mål for behandlingen samt at inducere håb hos både patient og pårørende. RSWG-kriterierne synes således at have cementeret deres eksistensberettigelse.

Vigtigt er det dog at holde sig for øje, at remission, som RSWG definerer det, stadig *kun* er en beskrivelse af og udtryk for symptomreduktion inden for de af konsensusgruppen udvalgte tre psykopatologi-dimensioner: Psykose, Disorganisering og Negative symptomer. Endvidere er det vigtigt at være opmærksom på, at de 8 SANS/SAPS items, man har udvalgt, er global ratingscores, som reelt forudsætter, at man gennemgår samtlige 59 items, hvor ingen score må overstige ≤ 2 (let) i en periode på seks måneder, før remissionsdiagnosen kan stilles. Disse synes således langt mere stringente end vurdering ved PANSS-kriterierne. Interessant er det også, at *let* ved nogle SAPS-symptomer ikke nødvendigvis henviser til sværhedsgraden af symptomet, men hyppigheden heraf, hvorved man reelt kan have ganske svære psykotiske symptomer og stadig betegnes som værende i remission.

Selv om der lader til at være sammenhænge, så siger diagnosen reelt ikke noget om patientens subjektive velbefindende eller funktionsniveau. Når en remissionsdiagnose stilles, er det altså som udtryk for, at patientens symptomer nu ikke længere opfylder kriterierne for den oprindelige skizofrenidiagnose og ikke har gjort det i de seneste forudgående seks måneder. Set i lyset af den nyeste danske forskning, der viser, at hhv. positive og negative symptomer er fluktuerende over tid og responderer forskelligt på behandling, og særligt negative symptomer for en stor dels vedkommende er vedvarende over længere perioder (Austin, et al., 2015), synes også varighedskriteriet på seks måneder vanskeligt at opfylde. Andre symptomer, som ikke indgår i diagnosekriterierne eller anvendte symptomskalaer, vægter således ikke. Man kan fx således fortsat godt være både depressiv, stofmisbrugende eller suicidal og samtidig være i skizofreniform remission. At være i remission betyder således heller ikke nødvendigvis, at man ikke længere har et behandlingsbehov eller kan have andre vanskeligheder, der kræver forskellige former for støtte eller skånehensyn.

Selv om de fleste undersøgelser viser, at remission korrelerer positivt med funktionsniveau, herunder bl.a. at remitterede patienter har højere funktionsniveau end ikke-remitterede, så viser undersøgelser også, at op til 60-90 % af de remitterede patienter fortsat har nedsat funktionsniveau (Gorwood & Peuskens, 2012; Lambert et al., 2010), at remissionsraten falder signifikant, når man anvender mere stringente definitioner, der inkluderer funktionelle behandlingsresultater (AlAqeel & Morgolese, 2012), samt at i særdeleshed erhvervs- og arbejdsmæssig status er determineret af andre faktorer end symptomremission (Lambert et al., 2010).

På den ene side kan man (i hvert fald med ICD-10 i hånden) rettelig argumentere for, at diagnoser per definition kun skal være deskriptive, ift. om symptomerne er til stede eller ej, og ikke sige noget om konsekvenserne af symptomerne, som fx socialt og arbejdsmæssigt funktionsniveau eller livskvalitet (Cooper & Sartorius, 2013; World Health Organization, 1994). Flere har således også argumenteret for, at disse, frem for at indgå i remissionsdiagnosen, snarere tilhører recoverybegrebet, som over de seneste årtier har

vundet indpas især i sundhedssektoren. Et begreb, der, af bl.a. Liberman, Kopelowicz, Ventura og Gutkind (2002), beskrives som en tilstand, der inkluderer symptomreduktion, men som er mere langvarig end remission, og som også i højere grad forholder sig til patientens generelle funktionsniveau, herunder evne til at klare sig i hjemmet uden støtte, at kunne indgå på arbejdsmarkedet og at evne at indgå i socialt samvær på hyppig basis (Liberman et al., 2002; Leucht & Lasser, 2006). Selv om man altså har forsøgt at definere begrebet, synes det dog fortsat, som paraplybegreb, vanskeligt operationaliser- og målbart i en grad, så det kan anvendes forskningsmæssigt og på sigt måske diagnostisk (Emsley et al., 2011; Andreasen et al., 2005; Gorrwood & Peuskens, 2012).

På den anden side findes der en faktor, der i modsætning til konsensuskriterierne har klar korrelation med funktionsniveau og arbejdsevne, som har vist sig at være af et sådant omfang og signifikans for det samlede symptom-billede, at den ikke kan sidde overhørig og

– kunne man argumentere for – derfor burde indgå i de samlede diagnosekriterier, herunder også remissionskriterierne, men som kun ganske få af disse reviews har berørt, nemlig kognitive forstyrrelser.

4.1 Kognition som den tredje symptomkategori

Allerede i 1997 blev det påvist, at op mod 73 % af alle patienter med skizofreni har betydelige kognitive forstyrrelser. “normale” (Palmer, et al., 1997), og i dag ved vi, at ca. 90 % har deficits på mindst ét kognitivt domæne, og at ca. 75 % har nedsatte funktioner på mindst to domæner (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Heaton, et al., 2001; Fioravanti, Bianchi, & Cinti, 2012). Siden er der endvidere blevet sat spørgsmålstegn ved, om de resterende 10 % faktisk har været uberørte, eller om de også har haft kognitivt fald, sammenholdt med deres til gengæld formodede høje præmorbid funktionsniveau. Undersøgelser har således vist, at en subgruppe af tilsyneladende raske unge, med normalbegavelse, som senere udvikler skizofreni, oplever intellektuelt forfald på helt op til 10 IQ-point, som ikke ses ved andre psykiske lidelser, som fx depression, bipolar lidelse og angst (Reichenberg, et al., 2005). Samme undersøgelser viser desuden, at lavere kognitivt funktionsniveau fra barndommen og op i ungdommen er associeret med øget risiko for skizofreni. Disse fund understøttes endvidere af nyere forskning fra det danske High Risk and Resilience Study VIA 7, der viser, at børn af familier med høj risiko for skizofrenispektrumlidelser (FHR-SZ), det vil sige børn af en eller to forældre med skizofreni, har udbredte kognitive skader, som ikke genfindes hos børn af forældre med bipolar lidelse, hvilket understøtter hypotesen om, at kognitive vanskeligheder udgør en selvstændig symptomkategori i skizofreni og mulig endophenotype (Hemager, et al., 2018). Dette står i skærende kontrast til den i øvrigt meget kortfattede omtale af kognition i ICD-10's psykoseafsnit, hvor det således fremgår, at “intellektuelle kapaciteter er sædvanligvis bevaret, om end visse kognitive defekter kan udvikle

sig i tidens løb” (World Health Organization, 1994, p. 65), hvilket her godt 20 år efter må siges at være decideret fejlagtigt. Understøttende for hypotesen om, at kognitive forstyrrelser udgør en selvstændig symptomdimension på lige fod med negative og positive symptomer, er desuden, at de kognitive forstyrrelser kun er svagt relateret til negative symptomer og stort set uafhængige af positive symptomer (Keefe, et al., 2006) og netop ofte går forud for disse symptomer og således ikke kan ses som en konsekvens heraf, måske snarere tværtimod. Langt de fleste patienter med skizofreni er ramt på tværs af kognitive domæner, om end varierende i sværhedsgrad (Heinrichs & Zakzanis, 1998), og de kognitive forstyrrelser lader desuden til at være stabile i årene før og efter sygdomsdebut (Hoff, Svetina, Shields, Steward, & DeLisi, 2005) og har kun sparsom effekt af neurokognitiv træning (Sundhedsstyrelsen, 2015). Endvidere er der som indledningsvis nævnt ganske stor evidens for, at netop kognition – i sammenligning med andre symptomer – forudsiger den funktionelle udvikling på langt sigt (Green, Kern, & Heaton, 2004).

4.1.1. Socialkognition

Hvor *forarbejdningshastighed, opmærksomhed, arbejdshukommelse, verbal indlæring og hukommelse, visuel indlæring og hukommelse, eksekutive funktioner, intelligens og socialkognition* (Bliksted, Jepsen, & Fagerlund, 2016) tidligere har været opfattet under en samlet paraply af kognitive domæner, er man inden for de seneste år blevet opmærksom på, at social kognition og neurokognition formentlig udgør to distinkte kognitive faktorer (Mehta, et al., 2013). Begrebet *social kognition* dækker i sig selv over underdomænerne *Theory of Mind (ToM), Social perception, Attribueringsstil, Emotionsforarbejdning* samt *social viden* (Penn, Sanna, & Roberts, 2008), som ligeledes har vist sig at være reduceret på tværs af domæner, uden tegn på udvikling eller forbedring over tid (Green, et al., 2012). Særligt ToM er stærkt associeret med og kan bedre forudsige de funktionelle udviklingsmuligheder mht. arbejde, evne til at klare sig alene og social funktion (Horan, et al., 2012; Fett, Viechtbauer, Penn, van Os, & Krabbendam, 2011). Endvidere har især ToM en medierende (forklarende) effekt på, hvor meget kognition influerer på det generelle funktionsniveau (Oliver, et al., 2018; Galderisi, et al., 2014).

Imidlertid tyder det på, at forskellige aspekter af social kognition korrelerer i forskellig grad med psykotiske symptomer, negative symptomer samt funktionsniveauet (Mancuso, Horan, Kern, & Green, 2011).

4.1.2 Assessment

Aktuelt foreligger både internationale (Kern, Green, Neuchterlein, & Deng, 2004; Pinkham, et al., 2013) og nationale (Christensen, Fagerlund, Jepsen, & Andersen, 2007; Bliksted, Jepsen, & Fagerlund, 2016) anbefalinger for assessment af kognitive og socialkognitive funktioner. Assessment, som i

modsatning til vurdering af negative og positive symptomer, der i høj grad beror på hhv. observationer og patientens selvrapportering, kan måles og afrapporteres med relativt stor objektiv nøjagtighed (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2003).

4.2 Remission og kognition

Der findes altså ganske massiv og omfattende evidens for, at kognitive forstyrrelser udgør en selvstændig symptomdimension ved skizofreni på lige fod med de resterende kernesymptomer, som ikke kan bortforklares som konsekvenser af lidelsen, men formentlig snarere skal ses som helt grundlæggende for vores forståelse af denne. Med denne bevisbyrde i hånden synes det svært at argumentere mod, at kognitive forstyrrelser bør indgå som kernesymptom i skizofrenikriterierne og dermed også i remissionskriterierne. Ved inklusion af kognitive og socialkognitive forstyrrelser må man på baggrund af ovenstående forvente et væsentligt fald i remissionsrater. Til gengæld vil det give et mere realistisk billede af patientens reelle symptomer, kliniske tilstand og funktionsniveau.

I dagens Danmark, hvor en stor del af de offentlige ydelser, fx bostøtte og forskellige typer overførselsindkomster, oppebæres af diagnoser, kan man, på baggrund af indledende nævnte debat omkring, hvorvidt man skal kunne fjerne psykiatriske diagnoser, have en bekymring for, at mennesker, der får fjernet skizofrenidiagnosen, også mister de offentlige ydelser og skånehensyn, der knytter an hertil. Ydelser, som måske netop har været medvirkende årsag til, at patienten har opnået denne tilstand. Når politikere efterspørger definitioner af remissionsdiagnoser som retningsgivende for, hvornår en patient er rask, eller at sygdommen er så velbehandlet, at diagnosen dermed skal kunne fjernes, kan man endvidere have den bekymring, at kravene for at bibeholde offentlig ydelse skærpes væsentligt, fx med nye arbejdsprøvnin-ger etc. til følge. Hvis man i en sådan situation kun skeler til de positive og negative symptomer og ikke tager hensyn patientens neuro- og socialkognitive funktionsniveau, der med stor sandsynlighed er reduceret, vil der være væsentlig risiko for, at patienterne ikke vil kunne magte opgaven, opleve øget stress, som igen øger risikoen for tilbagefald til primærdiagnose og i værste fald nye omkostningsfulde indlæggelser.

I Den Danske Skizofrenidatabases praktiske anvisning for opfyldelse af indikator 1b "kognitiv udredning" anbefales det derfor også, at mindst 90 % af alle patienter med incident skizofreni får foretaget en udredning af kognitive symptomer inden for de første to år (Bliksted, Jepsen, & Fagerlund, 2016), som netop kan være retningsgivende ift. både behandling, kommunal bostøtte, uddannelse og arbejde. Så længe ICD-10 og DSM-5 anvendes, anbefales det derfor, at alle patienter udredes kognitivt forudgående evt. arbejdsprøvnin-ger.

4.2.1 ICD-11 og DSM-6

I skrivende stund arbejder man på ICD-11, som aktuelt forventes at træde i kraft i regi af WHO i 2022 (DPS' diagnoseudvalg, 2019). Her lader det til, at remissionskriterierne bliver tydeligere defineret, og at disse (fraset tidskriteriet) har stor lighed med DSM-5-kriterierne, der både indeholder remissionsdiagnoser for enkelte og multiple episoder. Fuld remission efter første episode defineres således ved, at alle diagnostiske kriterier ikke har været opfyldt i mindst en måned, og ingen klinisk signifikante symptomer er til stede. For fuld remission ved multiple episoder gælder det desuden, at der har været mindst to episoder med partiel eller fuld remission af tre måneders varighed, mellem perioder med symptomer svarende til primærdiagnose (GCP.Network, 2019). Kognitive symptomer ser fortsat ikke ud til at indgå som kernesymptom i skizofrenidiagnosen, men figurerer – trods alt – som en *kvalifikator* (eng. *qualifier*), der kan rates som: ikke til stede, mild, moderat eller svær, ud fra medfølgende guidelines. Det er desuden anført, at ratingen bør afspejle sværhedsgraden af symptomet over den seneste uge, inden for pågældende kognitive domæner: forarbejdningshastighed, opmærksomhed/koncentration, orientering, dømmekraft, abstraktion, verbal eller visuel læring eller arbejdshukommelse. Det fremgår endvidere, at disse ratings ideelt set bør være baseret på lokalt validerede, standardiserede neuropsykologiske assessments. Da disse ikke kan forventes at være tilgængelige i alle psykiatriske settings, angives det dog, at dette ikke er en nødvendig forudsætning for at kunne angive rating inden for dette domæne. Formålet med kognitive ratings (og ratings inden for andre kvalifikatorer) er at understøtte videreformidling af patientens aktuelle tilstand til andre professionelle samt understøtte valg af behandling (GCP.Network, 2019). Det må formodes, at kvalifikatorer også kan tillægges forløbsdiagnoser, hvorved der faktisk bliver mulighed for at beskrive kognitive symptomer ved remission. Med den viden, vi har om kognitive forstyrrelser ved skizofreni i dag, kan det dog undre, at ratingen (om end med anbefalinger om andet) vurderes at kunne laves ved observation alene, og at observationerne alene skal være baseret på den sidste uges tilstand. Hvorvidt ICD-11 bliver indført i Danmark, er stadig uvist (DPS' diagnoseudvalg, 2019). Hvornår DSM-6 udkommer, er ligeledes uvist.

5. Konklusion

Patienter i skizofreniform remission er ikke raske. Skizofreniform remission definerer en afgrænset periode i sygdomsforløbet, hvor positive og negative symptomer er på et niveau, hvor de ikke længere kvalificerer til den fulde diagnose, og de ikke påvirker adfærden signifikant. Med hjælp fra RSWG's konsensuskriterier er der over de seneste 15 år foretaget massiv forskning inden for skizofreniform remission. Resultaterne heraf viser, at tidlig be-

handlingsrespons, sværhedsgrad af baselinesymptomer, præmorbidt funktionsniveau, varighed af ubehandlet psykose og medicincompliance er prædiktivt for remission, om end der fortsat er nogen usikkerhed omkring forventede remissionsrater (17-88 %). Selv om remission overordnet set er forbundet med bedring i funktionsniveau ift. baseline, ses der fortsat hos en stor del af patienterne (60-90 %) generelt forsænket funktionsniveau, hvor især arbejds- og erhvervsmæssig status er determineret af andre faktorer end remission. Med udgangspunkt i ganske omfattende national og international forskning argumenteres der for, at kognitive og socialkognitive forstyrrelser bør inddrages som kernesymptomer på lige fod med de resterende kernesymptomer mhp. at opnå et mere dækkende symptombillede.

REFERENCER

- AlAqeel, B., & Morgolese, H. C. (2012). Remission in Schizophrenia: Critical and Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry*, 6, 281-297.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5*. Arlington V.A.: American Psychiatric Association.
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (March 2005). Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *American Journal of Psychiatry*, 441-449.
- Austin, S. F., Mors, O., Budtz-Jørgensen, E., Secher, R. G., Hjorthøj, M. B., Jeppesen, P., ... Nordentoft, M. (2015). Long-term trajectories of positive and neagive symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophrenia Research*, 84-91.
- Bliksted, V., Jepsen, J. M., & Fagerlund, B. (2016). *Opfyldelse af indikator 1b "Kognitiv udredning"*. *En praktisk anvisning*. Den Danske Skizofrenidatabase.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological tests: A review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology Review*, 4, 181-197.
- Christensen, Ø. T., Fagerlund, B., Jepsen, J. R., & Andersen, K. B. (2007). *Rapport vedrørende kognitions-indikatoren i Det Nationale Indikator Projekt (NIP) for skizofreni*.
- Cooper, J. E., & Sartorius, N. (2013). *A Companion to the Classification of Mental Disorders*. Oxford: Oxford University Press.
- DPS' Diagnoseudvalg (02. 04 2019). *Nyt fra Dansk Psykiatrisk Selskabs Diagnoseudvalg*. Hentet fra Dansk Psykiatrisk selskab: <https://www.dpsnet.dk/nyt-fra-dansk-psykiatrisk-selskabs-diagnoseudvalg/>
- Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L., & Lehloeny, K. (2011). The Concept of remission and recovery in Schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 24, 114-121.
- Fett, A. J., Viechtbauer, W., 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 and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573-588.
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metaanalysis of the scientific evidence. *BMC psychiatry*, 12(1), 64.

- Flachs, E. M., Eriksens, L., Koch, M. B., Ryd, J. T., Dibba, E., Skov-Ettrup, L., & Juel, K. (2015). *Sygdomsbyrden i Danmark – Sygdomme*. Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. Sundhedsstyrelsen.
- Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Mucci, A., Bucci, P., ... Maj, 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.
- GCP.Network (02. 04 2019). *6A20Schizophrenia*. Hentet fra GCP.Network, World Health Organization: <https://gcp.network/en/private/icd-11-guidelines/categories/disorder/schizophrenia>
- GCP.Network (02. 04 2019). *Symptom Qualifier Scales for Schizophrenia and Other Primary Psychotic Disorders*. Hentet fra GCP.network, World Health Organization: <https://gcp.network/en/private/icd-11-guidelines/categories/disorder/symptom-qualifier-scales-for-schizophrenia-and-other-primary-psychotic-disorders>
- Gorwood, P., & Peuskens, J. (2012). Setting new standards in schizophrenia outcomes: Symptomatic remission 3 years before versus after the Andreasen criteria. *European Psychiatry, 27*, 170-175.
- Green, M. F., Bearden, C. E., Cannon, T. D., Fiske, A. P., Helleman, G. S., Horan, W. P., ... Neruchterlein, K. H. (2012). Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phases of Illness. *Schizophrenia Bulletin, 38*(4), 854-864.
- 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.
- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marbotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Archives Of General Psychiatry, 58*, 24-32.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Neuropsychology, 12*(3), 426-445.
- Hemager, N., Plessen, K. J., Thorum, A., Christiani, C., Ellersgaard, D., Spang, K. S., ... Jepsen, J. R. (2018). *Assessment of Neurocognitive Functions in 7-Year-Old Children at Familial High Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder: A Danish High Risk and Resilience Study VIA 7*. JAMA psychiatry.
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Steward, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*(78), 27-34.
- 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.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Harvey, P. D., Davis, S. M., Palmer, B. W., Gold, J. M., ... Lieberman, J. A. (2006). Baseline Neurocognitive Deficits in the CATIE Schizophrenia Trial. *Neuropsychopharmacology, 33*, 2033-2046.
- Kern, R. S., Green, M. F., Neuchterlein, K. H., & Deng, B.-H. (2004). NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition i schizophrenia. *Schizophrenia Research, 72*, 11-19.
- Lambert, M., Karow, A., Leucht, S., Schimmelmann, B. G., & Naber, D. (2010). Remission in schizophrenia: Validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 year later. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 10*, 393-407.
- Leucht, S., & Lasser, R. (2006). The Concepts of Remission and Recovery. *Pharmacopsychiatry, 161*-170.

- Leucht, S., Davis, J. M., Engel, R. R., Kissling, W., & Kane, J. M. (2009). Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119, 7-14.
- Liberman, R. P., Kopelowicz, A., Ventura, J., & Gutkind, D. (2002). Operational criteria and factors to recovery from schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 14, 256-272.
- Mancuso, F., Horan, W. P., Kern, R. S., & Green, M. F. (2011). Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 143-151.
- Mehta, U. M., Thirthalli, J., Subbakrishna, D. K., 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, 3-11.
- Oliver, L., Haltigan, J., Gold, J., Foussias, G., DeRosse, P., Buchanan, R., ... Voineskos, A. (2018). S.245 Lower- and higher-level social cognitive factors across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: Relationship with neurocognition and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 44(suppl_1), 422-422.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Kuck, J., Braff, D., Paulsen, J. S., Harris, M. J., ... Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 437-446.
- Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2008). Social cognition in schizophrenia: An overview. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 408-411.
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. D. (2013). The social cognition psychometric evaluation study: Results of the expert survey and RAND panel. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 813-823.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M. A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., ... Davidson, M. (2005). Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1291-1304.
- Sundhedsstyrelsen. (2015). *National Klinisk Retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb – vedvarende symptomer, misbrug eller mangelfuld behandlingstilknøytning*. København: Sundhedsstyrelsen.
- Van Os, J., Burns, T., Cavallaro, R., Leucht, S., Peuskens, J., Helldin, L., ... Kane, J. M. (2006). Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 91-95.
- World Health Organisation (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. Switzerland: WHO Library Cataloguing in Publication Data.
- World Health Organisation (1994). *Lexicon of Psychiatric and Mental Health Terms*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organisation (1994). *WHO ICD-10. Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser: Klassifikation og diagnostiske kriterier*. København: Munksgaard.