

## HJERNE OG SKIZOFRENI

Ralf Hemmingsen

*Skizofreni udvikles typisk over adskillige år. Symptomerne vedrører i reglen selv-bevidstheden og erkendelsesevnen. Der kan opstilles testbare hypoteser om sammenhængen mellem nervesystemets udvikling, kognitivt fysiologiske undersøgelsesresultater og forløbet af skizofreni. Med udgangspunkt i en arvelig/tidlig exogen biologisk fejl kan sygdomsprocessen forstås via sekundære patogene mekanismer på det neuroplastiske, det kliniske og det sociale niveau.*

**Klinisk skizofreni**

Ved skizofreni kan alle aspekter af bevidsthedslivet og samspillet med omgivelserne være forstyrret. Det kliniske billede af skizofreni er meget heterogent, både hvad angår sygdomsforløbet og den aktuelle kliniske tilstand. Trods denne heterogenitet forekommer de skizofrene patienter at være forstyrrede på en genkendelig måde. Samtidigt tyder klinisk epidemiologiske undersøgelser på, at flertallet af skizofrene patienter gennemløber et ret karakteristisk tidsforløb af sygdommen (Häfner et al 1995).

Ved skizofreni foreligger en fundamental usikkerhed hvad angår mening og anvendelse af endog simple begreber og patienterne kan opleve tvivl hvad angår den personlige identitet. Dette manifesterer sig ved transitivisme, rådvildhed, ambivalens og autisme, som udtryk for patientens forstyrrede selverkendelse, såvel som hans svigtende evne til at opfatte og anvende sociale konventioner på en meningsfyldt måde i interaktionen med andre.

Tidligt i den skizofrene proces foreligger mindre, men forstyrrende og foruroligende ændringer i tænkning, perception og følelsesliv. Særligt karakteristisk er i de tidlige faser, en ofte periodisk fornemmelse af svigtende eller gennemtrængelige jeg-grænser (Ich Störungen). Det kan dreje sig om psykisk eller fysisk fornemmelse af afgrænsningen til omverdenen, fornemmelsen af, at tankerne eller bevidsthedsstrømmen ændrer sig,

usikkerhed på egen-viljens kontrol med tænkning og handleliv. Gradvis udvikler der sig mere gennemgribende usikkerhed og fordrejning vedr. tænkning, oplevelse, dømmekraft, følelsesliv og evne til at planlægge. Patienten kommer ofte i en tilstand af truende usikkerhed og perpleksitet (Wahnstimmung). Efterhånden danner der sig mere fast strukturerede sindssygelige fænomener, f.eks. hørehallucinationer, styrings- og påvirkningsfølelser, vrangforestillinger og svært situationsutilpasset følelsesliv. Intuitivt betraget virker skizofreni som en »top-down« forstyrrelse, hvor selvbevidsthed, dømmekraft og basal forståelse af mening, såvel som målrettet planlægning og koordination af de mentale funktioner er forstyrret. Der forekommer at være en udtalt dissonans mellem bevidsthedens forskellige funktionsområder. Dette kan klinisk siges at stå i modsætning til den ensartede retningsforstyrrelse af alle de mentale funktioner, der foreligger ved organiske psykoser.

Ved delirium er således alle aspekter af de mentale funktioner, dvs. perception, tænkning, hukommelse og følelsesliv samtidigt forrykkede, i samme retning: Delirium kan være excitatorisk, hypervigilant med en syndflod af sammenvævede hallucinationer, mistolkninger, vrangforestillinger, psykomotorisk hyperaktivitet, angst og øget hastighed af bevidsthedsstrømmen. Alternativt kan delirium være lethargisk, hypovigilant med et præg af sløvede bevidsthedsfunktioner. Ved delirium er den subjektive erkendelse af egen identitet ikke forstyrret væsentligt, dvs. patienten oplever sig fortsat som et integert individ, hvis egen-vilje kan planlægge, og evt. gennemføre kamp eller flugt, i forhold til den (sansbedrageriske) yderverden. Den delirøse patient oplever sig som en samlet person i konfrontationen med en naivistisk, tegnefilmslignede oplevelse af den fluktuerende omverden. Deliret kan karakteriseres som en »bottum-up« forstyrrelse med et forskudt opmærksomhedsniveau og et fragmenteret input fra det perceptuelle hukommelseslager.

## **Bevidsthed og psykose**

I de seneste år har der udviklet sig en betydelig interesse for bevidstheden og dens biologiske grundlag. David Chalmers (1995) opdelte bevidsthedsspørgsmålet i »The easy problem«, der vedrører det biologiske grundlag for mental aktivitet, og »The hard problem«, der vedrører dannelsen af selvbevidsthed og eksistensfølelse.

Vi skal især koncentrere os om »The easy Problem«, altså sammenhængen mellem konkrete psykopatologiske fænomener og hjernens funktion. Det kan imidlertid være af interesse, at strejfe spørgsmålet om i hvilket omfang sindssygdommene også er relaterede til »The hard Problem«, altså spørgsmålet om at opleve sig som en unik eksisterende person.

Betragter vi de klassiske organiske psykoser ved de dementielle til-

stande og ved delirium, er identitets- og eksistensfølelsen meget resistent imod organisk udløst destruktion. Kun ved meget svært fremskredne demenstilstande kan man have indtryk af, at patienten mister selvbevidstheden, omend evnen til at beskrive egen identitet, kan være læderet på et noget tidligere tidspunkt. Så længe man overhovedet kan kommunikere med den demente patient, har man fænomenologisk indtryk af, at oplevelsen af grænsen mellem selvet og omverdenen er bevaret. Ved fremadgribende hukommelsestab (anterograd amnesi) efter hjernelæsioner, iltmangel mv. synes eksistensoplevelsen ligeledes bevaret, ligesom identitetsoplevelsen består, selvom indragelse af nye erfaringer i hukommelseslageret ophørte, i forbindelse med traumat. Der kan således opstå en stigende diskrepans imellem identitetsoplevelsen og den aktuelle kontekst, men ikke en ødelæggelse af den subjektive fornemmelse af identitet.

Ved det akutte organiske psykosyndrom (delirium) er det karakteristisk, at orienteringsevnen hvad angår omverdenen påvirkes. Dette er blandt andet en følge af de massive hallucinatoriske fænomener, der er knyttet til deliret. Derimod foreligger som nævnt ikke tab af identitet og eksistensfølelse.

Ved de dissociative bevidsthedsforstyrrelser (tidligere betegnet reaktive psykoser med bevidsthedsforstyrrelser) kan foreligge tab af identitetsoplevelsen, men næppe af eksistensoplevelsen. De pågældende oplever sig fortsat som unikke afgrænsede personer, men de kan have mistet erkendelsen af hvilken person de er, dvs. at de bevidsthedsmæssigt er afskåret fra deres biografiske kontekst.

Ved affektive psykoser er der bevaret erkendelse af identitet og eksistens, men der kan foreligge pinefulde psykotiske forskydninger i vurderingen af selvet og dets værdi.

Ved infantil autisme kan man fænomenologisk have indtryk af, at patienten faktisk har en svært ændret eksistensoplevelse, præget af en massiv omverdensbunden konkrethed. Samtidig kan man have indtryk af, at identitetsoplevelsen mest har karakter af et formelt karakteristikum. Den med autisme følgende kommunikationsforstyrrelse, gør det vanskeligt at få et detaljeret indblik i de pågældende patienters oplevelsesverden, men man kan have indtryk af svært forstyrrede ændringer i selvets afgrænsning. Autistiske patienter kan have vanskelighed med at benytte personlige pronominer og kan f.eks. sige »du«, når de tilsyneladende mener »jeg«. Man kan have indtryk af, at de pågældendes markante invaliditet med hensyn til indlevelse i andre også afspejler en svækket eller svigtende evne til at opleve sig selv som individ.

Hos skizofrene patienter er forholdene yderst komplekse. I nogle tilfælde oplever patienterne, at deres krop og tanker er styret eller invaderet af fremmede magter og kræfter, fysisk eller mentalt, og det subjektive selv kan opleves som en slags »rest«, der hårdnakket kæmper mod invasionen, som altså har overtaget hovedparten af krop og sind. I andre

tilfælde kan patienterne foretage en kognitiv korrektion, f.eks. når en hørehallucineret patient, ved hjælp af synsindtrykket, bliver i tvivl om sansbedragets realitetspræg. En patient udtalte f.eks.: »Jeg stod i en forretning, og kunden ved siden af mig sagde: 'En lille fed idiot, hende A'. Hun (patienten A) duer ikke til noget, duer ikke til noget«. Patienten kunne se, at den anden kunde var en velklædt herre, der stod og talte med ekspedienten. Hun forlod forretningen, i stedet for at blive vred.

Det fremgår af ovenstående, at realitetssvigtet ved sindssygdomme kan have grader og specielt at det vedrører forskellige aspekter af det meget diffuse begreb »bevidsthed«. Bevidsthed benyttes om i alt fald 4 fænomener:

- 1) Vågenhedsgrad.
- 2) Bevidsthedsstrømmen.
- 3) Selv-bevidsthed.
- 4) Erkendelse (analytisk eller intuitiv).

Vågenhedsgrad og aktuell bevidsthedsstrøm synes mest gennemskueligt at være relateret til hjernens biologi. Det er bl.a. disse aspekter, der hovedsagelig og primært rammes ved organisk udløst sindssygdom, f.eks. delirium som beskrevet ovenfor.

Selv-bevidsthed og erkendelse ligger tættere på »The hard Problem«, og disse aspekter af bevidstheden er stærkt involveret ved skizofreni og autisme, bl.a. i form af transitivistiske fænomener og perpleksitet.

Det er herefter meget tænkeligt, at undersøgelse af skizofreni også kommer tæt på at være en undersøgelse af »The hard Problem«.

Nu er forholdet mellem krop/hjerne og bevidsthed dialektisk, og ingen kan sige om det hos en velfungerende rask person er hjernen der driver bevidstheden eller bevidstheden, der driver hjernen. Hos skizofrene patienter er symptomerne imidlertid udtryk for en friktion mellem disse to, og derfor kan studiet af »friktionsvarmen« (symptomerne og deres biologiske grundlag) måske bidrage til bedre forståelse af hvordan dialektikken forløber, også hos raske.

## Neurobiologi og skizofreni

Den prototypiske skizofrenis årelange udviklingsforløb giver i sig selv anledning til at overveje, om skizofreni er en udviklingsforstyrrelse grundlagt under centralnervesystemets modning. Denne synsvinkel skærpes af at der, foruden diskrete kognitive adfærdsmæssige og emotionelle forstyrrelser tidligt i sygdomsudviklingen, også foreligger tegn på neurologiske forstyrrelser (Rubin et al. 1994a). Neuro-udviklingsteorien underbygges også af andre typer data: Genetisk risiko for skizofreni interagerer med fødselskomplikationer, således at de pågældende højri-

siko-personer som voksne har øgede væskefyldte hulrum i hjernen sammenlignet med lavrisiko-tilfælde (Cannon & Mednick 1993). Det er fornylig påvist, at forekomsten af neurologiske forstyrrelser hos første-gangsindlagte skizofrene patienter ligeledes interagerer med genetisk risiko og forekomsten af fødselskomplikationer (Madsen et al 1997). Miljøeffekten med hensyn til skizofrenirisiko synes at gøre sig gældende meget tidligt i individets udvikling: Det er påvist, at dichorione monozygote tvillinger havde en konkordansrate for skizofreni på 11%, medens monochorione monozygote tvillinger havde en konkordansrate på 60% (Davis et al 1995). Meget tidlige exogene faktorer må således være aktive for at forklare en sådan forskel hos genetisk identiske tvillinger.

Betragtes mere specifikke neurobiologiske ændringer kan det fremhæves, at Pakkenberg (1993) og Selemon et al. (1995) har påvist øget neurontæthed i hjernebarken hos skizofrene patienter. Der er også fundet tegn på nedsat koncentration af synapser i præfrontal cortex hos skizofrene (Keshavan et al 1994). Den nævnte type histologiske forandringer kan give sig udslag i form af lokal fejlfunktion, men kan teoretisk set også afspejle sig gennem en dysfunktionerende konnektivitet imellem forskellige hjerneregioner. I så fald ville man forvente ændringer også i den hvide hjernesubstans (de lange udløbere), men dette spørgsmål er af tekniske grunde endnu ikke klart belyst.

Uanset fortolkningen af de foreliggende histologiske fund er det, på det makroskopiske niveau, en kendsgerning, at skizofrene patienter, som gruppe betragtet, har let reduceret volumen af hjernebark allerede ved tidspunktet for første indlæggelse. Skizofrene patienter har, som gruppe betragtet, også et substanstab af hjernevæv i de dybe dele af hjernen (øgede væskefyldte hulrum). (Chua & McKenna 1995).

## Kognitiv fysiologi

Sigmund Freud (1895) efterlyste en videnskabeligt baseret psykologi, dvs. en neurobiologisk baseret psykologi. På nuværende tidspunkt, ca. 100 år senere, kan den funktionelle billeddannelse, under mentalt arbejde, siges at opfylde Sigmund Freuds drømme om en biologisk viden-skab om bevidsthedsfunktionen.

Allerede i et banebrydende arbejde fra 1974 påviste Ingvar & Franzén (1974), at sværhedsgraden af produktive skizofrenisymptomer korrele-rede positivt med den regionale blodgennemstrømning i hjernens præ-frontale cortex. Dette er siden bekræftet hos patienter med debuterende skizofreni og i klinisk veldefinerede grupper af kroniske patienter (Rubin et al 1994b).

Nylige undersøgelser med PET og SPECT skanning har givet et mere detaljeret indblik i de kortikale funktionsforstyrrelser ved skizofreni. Det er karakteristisk, at disse forstyrrelser vedrører interregionale aktive-

- ringsmønstre og ikke kun et enkelt afgrænset område af hjernebarken:
- Der foreligger såvel et afsvækket præfrontalt aktiveringsrespons som en manglende evne til at dæmpe den striatale aktivitet under løsning af mentale opgaver. Dette kan tolkes som udtryk for såvel svækkelse af hjernebarkens organiserende funktion, som en rigid, dvs. umodulerbar funktion af det striato-thalamiske filter, der normalt er påvirkelig for kortiko-strialt feed-back (Rubin et al 1994b).
  - Voluntær ordgeneration og forestillet verbal perception giver anledning til et forskelligt aktiveringsmønster hos skizofrene patienter og hos raske. De receptive områder for verbalt sprog i temporallappen er aktive under den første tilstand hos skizofrene og de midttemporale områder, der monitorerer indre tale, fungerer med afsvækket aktivering under sidstnævnte tilstand hos skizofrene patienter med udtalt tilbøjelighed til auditive hallucinationer. Under tilstedeværende verbale og visuelle hallucinationer har PET-studier vist aktivering af de relevante sekundære sanseområder i hjernebarken. Herved er det påvist, at involuntære oplevelser med sansekvalitet har et biologisk modstykke i aktivering af de relevante områder af sansekortex uden aktivering af præfrontal cortex (altså ingen viljestyret strukturering). Der er heller ikke aktivering af de primære sanseområder for syn og hørelse, jvf. at der ved hallucinationerne ikke foreligger nogen ekstern sansepåvirkning (McGuire & Frith 1996).

De nævnte undersøgelser af hallucinationer giver væsentlig indirekte støtte til Antonio Damasio's (1990) teori om retroaktiv aktivering af distribueret information i hjernebarken, som mekanisme for hukommelse og rekonstruktion af bevidsthedsstrømmens indhold. Damasio's teori går i sin essens ud på, at sanseinformation lejes og forbliver i de relevante sansebarkområder, der svarer til synssans, høresans og følesans. Ved genkaldelse tilbageaktiveres de relevante barkområder, som led i en distribueret aktivitet, der koordineres af frontal cortex og som forudsætter intakt funktion af hippocampus, som »gater« indlejringen i langtidshukommelsen og/eller retroaktivt af det lejrede informationsindhold.

### Patogenetiske teorier

Hvis man accepterer, at prædisposition og tidlige patogenetiske mekanismer i forbindelse med skizofreni har sine første manifestationer i fosterliv og omkring fødslen, må man gøre sig nogle tanker om de processer, der udspiller sig i tiden frem til det kliniske sygdomsgennembrud efter puberteten. Feinberg (se Keshavan et al 1994) antog, at skizofreni er resultat af en defekt programmering af den synaptiske elimination i adolescensen. Sammenholdes dette med Damasio's teori om erfaring som di-

stribueret information i det vidtstrakte kortikale netværk, kan man forestille sig en årelang interaktion mellem prædisposition, tidlige patogenetiske faktorer og opbygningen af information i det kortikale netværk. Man kunne betegne denne teori som en hypotese om »sekundær interaktiv kausation«. Den genetiske og tidlige exogene prædisposition til skizofrenispektrum lidelserne antages efter denne teori, at ytre sig ved en forstyrret programmering af proliferation og elimination (pruning) af neokortikale synapser i de første 10-15 leveår. Denne proces kan være regionalt heterogen afhængig af den exacte genetiske profil og den kan være influeret af tidlige exogene faktorer, herunder intrauterine påvirkninger. Den afvigende opbygning af cerebral konnektivitet i barndommen udløser en tiltagende utilpasset og idiosynkratisk interaktion med andre. Dette medfører stadig større svigt i den sociale præcision og stadig mere bizart prægede og perplekse interaktioner med andre. Den sekundære interaktive kausation udspiller sig på flere niveauer:

- Den årelange »autistiske« oplagring af informationsmateriale i det kortikale netværk efterlader et fejlfungerende mønster, hvad angår hierarki og prioriteter i tilbageaktivering i netværket, dvs. en sekundær patogenetisk udvikling på det *neuroplastiske niveau*. Dette må ses i lyset af den meget massive opbygning af synapser i de første 2-3 leveår, og den tilsvarende massive elimination af synapser i 7-15 års alderen (Phelps et al 1991). Tilsvarende er, på det strukturelle niveau, påvist ændringer i synapsetætheden, som følger den samme tidskurve. Der foreligger således en massiv dynamisk udvikling i synapsemønstrene før puberteten og herved kan »fejl« i den distribuerede information blive multipliceret kraftigt op. Sekundært sensitiveres det dopaminerge system (Glenthøj et al 1993), og herved læderes grundlaget for moduleret prioritering af informationsstrømmen til kortex.
- På det *kliniske niveau* udvikles forstyrrelser i begrebsbrugen med tiltagende svigt i den sociale tilpasningsevne og en defekt (transitivistisk) konstruktion af Selvet, dvs. sekundær patogenese på det kliniske niveau. Denne proces synes at fortsætte efter sygdomsudbruddet. Der er således tegn på, at varigheden og sværhedsgraden af senere psykotiske faser afhænger af den initiale ubehandlede periode med psykosesymp-tomer og af hvor hurtigt den første psykotiske fase bringes til afslutning (McGlashan & Johannesen 1996).
- De subkliniske svigt i social tilpasning i barndom og tidlig adolescens kan udsætte individet for ophobning af risikofaktorer som generelt associerer til negativt *socialt forløb*, f.eks. kriminalitet og stofmisbrug. De pågældende personer rammes af en social deroute, som følge af den selektive effekt af den tunge belastning med sociale risikofaktorer. De pågældende afviger mere fra deres forældres sociale status end andre

socialt belastede personer, f.eks. »almindelige kriminelle«. Desuden er de skizofrent prædisponerede mere sårbare for effekten af stofmisbrug. Dette berører også den øgede risiko for bizar og aggressiv adfærd med deraf følgende yderligere social stigmatisering (Sestoft 1997).

På det neurobiologiske niveau er man aktuelt ude af stand til, på overbevisende måde, at dokumentere de netop bekræftede patogenetiske hypoteser. Det er ikke klarlagt, hvilken abnormitet der optræder først (neokortikal, thalamisk, mesolimbisk, subkortikal eller kombinationer heraf).

Imidlertid stemmer de foreliggende data overens med en primær neokortikal forstyrrelse af det neurale netværk og dets kommunikanter til andre hjerneregioner. En sådan forstyrrelse kan udgøre det patogenetiske bindeled imellem:

1. Abnorm kortikal elimination af synapser.
2. Forstyrret aktiveringskapacitet af præfrontal cortex.
3. Forstyrret evne til viljestyret planlægning.
4. Kortikal fejlfunktion under mental aktivitet.
5. Attenueret thalamisk funktion.
6. Kliniske symptomer forværres af dopaminerge agonister.
7. Det tidsmæssige forløb af prototypisk skizofreni.

Når man skal danne en hypotese om tidsforløbet af disse fænomener er det selvfølgelig muligt at forestille sig sekvensen i omvendt rækkefølge. Dette er imidlertid vanskeligt at forene med data om tidlig skizofreni, f.eks. kortikal aplasi og den snigende udvikling, der især præges af negative symptomer. Hvis en dopaminerg åbning af det thalamiske filter giver anledning til overbelastning med information, som den primære forstyrrelse ville man formode, at der initialt i sygdomsforløbet skulle foreligge en mere spektakulær produktiv psykopatologi. Den nævnte kortikale hypotese kan i dag testes ved brug af billeddannende teknikker anvendt i longitudinelle undersøgelser af børn og unge med debuterende psykopatologi.

## Konklusion

Sammenhængen mellem tænkning, identitet og biologi i dag kan diskuteres på et mere konkret grundlag end før. Forskningen belyser hjernens udvikling, interaktion med omverdenen, og selve hjernens arbejde. På skanninger kan som nævnt skelnes mellem viljes-handlinger, sansning, forestillet sansning og indre monolog, og man kan dokumentere hjernens regionale aktivitet ved hallucinationer, tvangstanker og drømme. Endelig kan man se, hvordan hjernen samler et helhedsbillede til præsentation i bevidstheden.



Udviklingen er således meget lovende mht at forstå elementer af det biologiske grundlag for bevidsthed. Det gælder i øvrigt også den *legemlige klangbund*, som gør at mennesket råder over intuition og intentionality, dvs er et bevidst, oplevende væsen (Bechara et al 1996). Afgørende er at mennesket gennemløber en årelang opbygning af det cortikale netværk i hjernen, der hviler på *repræsentationer af kropstilstande integreret med det formelle indhold i hukommelseslageret*. Biologisk skizofreniforskning kan belyse mekanismer bag disse for bevidsthedens funktion ganske fundamentale forhold.

Men udviklingen kalder på en *neo-dualistisk* markering: Et billede af hjernens aktivering under tænkning er *ikke* et billede af en tanke, og forståelse af det biologiske grundlag for vilje og oplevelse er *ikke* forståelse af menneskelig integritet dvs. af sjælen, forstået som den bevidste identitetsoplevelse og dermed bevidsthedens *individuelle indhold*.

Biologisk skizofreniforskning vedrører »The easy Problem«, og berører »The hard Problem«. Vi ved imidlertid ikke, om afklaringen af det første i sidste ende fører til svaret på det sidste.

#### LITTERATUR

- BECHARA, A., TRANEL, D., DAMASIO, H., DAMASIO, A.R. (1996): Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 6: 215-225.
- CANNON, T.D., MEDNICK, S.A. (1993): The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: three decades of progress. *Acta Psychiatr Scand*, suppl 370: 33-47.
- CHALMERS, D. (1995): »Facing up the problem of consciousness«. *Journal of Conscious Studies*, 2: 200-219.
- CHUA, S.E., MCKENNA, P.J. (1995): Schizophrenia -a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *Br J Psychiatry*, 166: 563-582.
- DAMASIO, A.R. (1990): Synchronous activation in multiple cortical regions: a mechanism for recall. *Seminars in the Neurosciences*, 2: 287-296.
- DAVIS, J.O., PHELPS, J.A., BRACHA, H.S. (1995): Prenatal development of monozygotic twins and concordance for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21: 357-366.
- FREUD, S. (1895): *Udkast til en videnskabelig psykologi*. København. Hans Reitzel 1980. (Oversat efter »Entwurf einer Psychologie«).
- GLENTHØJ, B., MOGENSEN, J., LAURSEN, H., HOLM, S., HEMMINGSEN, R. (1993): Electrical sensitization of the meso-limbic dopaminergic system in rats: A pathogenetic model for schizophrenia. *Brain Research*, 619: 39-54.
- HÄFNER, H., NOWOTNY, B., LÖFFLER, W., HEIDEN, W., MAURER, K. (1995): When and how does schizophrenia produce social deficits? *Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 246: 17-28.
- INGVAR, D.H., FRANZEN, G. (1974): Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 50: 425-462.
- KESHAVAN, M.S., ANDERSON, S., PETTIGREW, J.W. (1994): Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The feinberg hypothe-

- sis revisited. *J Psychiat Res*, 28: 239-265.
- MADSEN, A., VORSTRUP, S., HEMMINGSEN, R. (1997): Clinical and neurological deterioration in schizophrenia: A prospective 5 years follow up of first admission cases. 6th World Congress of Biological Psychiatry. Nice, June 1997. *Biol Psychiatry*, 42,1S: 280s.
- MCGLASHAN, T.H., JOHANNESSEN, J.O. (1996): Early detection and intervention with schizophrenia: Rationale. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 201-222.
- MCGUIRE, P.K., FRITH, C.D. (1996): Disordered functional connectivity in schizophrenia (Editorial). *Psychological Medicine*, 26: 663-667.
- PAKKENBERG, B. (1993): Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry*, 34: 768-772.
- PHELPS, M.E., BARRIO, J.R., HOFFMANN, E.J., HUANG, S.C.H., CHUGANI, H.T. (1991): PET: A biochemical image of the brain at work. In: *Brain Work and Mental activity, Alfred Benzon Symposium 31*, 32-49. Eds. Lassen NA, Ingvar DH, Raichle ME, Friberg L. Munksgaard, Copenhagen.
- RUBIN, P., VORSTRUP, S., HEMMINGSEN, R., ANDERSEN, H.S., BENDSEN, B.B., STRØMSØ, N., LARSEN, J.K., BOLWIG, T.G. (1994a): Neurological abnormalities in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder at first admission to hospital: Correlations with computerized tomography and regional cerebral blood flow findings. *Acta Psychiatr Scand*, 90: 385-390.
- RUBIN, P., HOLM, S., MADSEN, P.L., FRIBERG, L., VIDEBECH, P., ANDERSEN, H.S., BENDSEN, B.B., STRØMSØ, N., LARSEN, J.K., LASSEN, N.A., HEMMINGSEN, R. (1994b): rCBF distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder: a SPECT study. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 53: 57-75.
- SELEMON, L.D., RAJKOWSKA, G., GOLDMAN-RAKIC, P.S. (1995): Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 805-818.
- SESTOFT, D. (1997): *Skizofrene varetægtsfængslede: Psykiatrisk anamnese, social baggrund og kriminalitet*. København. Schultz Grafisk A/S.