

Frontal dysfunktion ved skizofreni

Hvilke neuropsykologiske ligheder og forskelle ses hos patienter med skizofreni over for patienter med præfrontale hjerneskader på udvalgte eksekutive funktioner, og kan de to patientgrupper overhovedet sammenlignes på denne måde?

Totalt antal tegn
(med mellemrum og fodnoter): 168.159
Svarende til antal normalsider: 70,1

Caroline Skat Martens
Studienummer: 20123245

Josefine Frehr Olesen
Studienummer: 20123275
Aalborg Universitet

10. Semester
Psykologi
Kandidatspeciale

Professionsprogram:
Neuropsykologi og
Kognitiv neurovidenskab

Vejleder:
Christina Mohr Jensen
31. maj 2017

Abstract

This Master thesis set out to investigate a tendency in the scientific literature concerning the executive dysfunctions which are present in schizophrenic patients (Simonsen & Møhl, 2010, p. 294). These dysfunctions are often attributed to dysfunction in the frontal lobes of the brain, even though the premises is only directly investigated in a handful of studies comparing the executive function of schizophrenic patients to patient with actual frontal dysfunction, such as a prefrontal lesion (Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 922). The thesis therefore attempts to make a neuropsychological comparison of executive functions in patients with schizophrenia and patients with dysfunction of the frontal lobes, namely patients with frontal lobe lesions.

Schizophrenia is a serious psychiatric illness, which is typically accompanied by an array of psychotic symptoms, but often also cognitive problems, like executive dysfunction (World Health Organization, 2005, pp. 65-67). Prefrontal brain lesions are, on the other hand, typically caused by some kind of trauma. Their symptomatology can be relatively restricted to involve executive functioning, although it depends to some degree on the localization of the damage (Barkley, 2012, p. 24; Gade, 1997, p. 42f).

Executive functions are mostly described as supervisory functions, which help to govern behaviour and thought (Brown, 2006, p. 37). The term is, however, wide and poorly defined (Barkley, 2012, p. 3; Gade, 1997, p. 436), which creates an issue, in that practitioners may not be referring to the same thing, when they use the term. This contributes to the confusion about the possible similarities in neuropsychological performance between schizophrenia patients and patients with actual frontal dysfunction. Therefore, the present thesis concentrates on only a subset of executive functions, which are defined through the neuropsychological tests used to make the comparison. This concerns primarily planning abilities, strategic thought, and flexibility in the mind-set (meaning for example the ability to change the strategy if necessary).

The problem is addressed through two systematic literature reviews. Review 1 investigates the existing studies, which compare the executive functions of the two groups of patients in question. These studies were few and of limited quality, which is why a second review was deemed in place. Review 2 investigates the existing lit-

erature that compares one of the included patient groups to a healthy control sample. This way, a qualitative comparison of the performance of the two types of patients could be done.

Overall, executive dysfunctions related to planning, strategic thought and mental flexibility seem to be present relatively consistent through the sample of scientific studies included in the two reviews of this thesis. This points to that there may be some neuropsychological similarities between the two patient groups investigated in the present reviews. However, through the different types of executive tests it is often shown that schizophrenia patients exhibit a larger or more extensive cognitive deficit than patients with frontal brain damage.

The comparison of the two patient groups was, however, limited by the small number of studies, which included patients with frontal brain damage, why a certain conclusion about this problem remains to be further investigated.

Furthermore, a discussion is presented in this thesis about, whether or not it makes sense to compare the two patient groups, as they are very different in aetiology and symptomatology. Even if they do exhibit similar neuropsychological performance, how do we know that they have the same basic origin? Addressing such questions are considered important, as a parallel regarding schizophrenia and frontal brain dysfunction should be based on stronger empirical evidence than is the case. To be able to use such a comparison in practice, we first need to disentangle it.

Indholdsfortegnelse

Abstract	2
1. Indledning.....	7
1.1. Problemafgrensning	8
1.2. Problemformulering	9
1.3. Begrebsafklaring	10
1.4. Overview	11
2. Teori	12
2.1. Skizofreni.....	12
2.1.1. Historisk	12
2.1.2. Diagnostisk	12
2.1.3. Kognitive påvirkninger	13
2.1.4. Neurobiologisk.....	14
2.2. Præfrontal kortex og præfrontale hjerneskader	15
2.2.1. Neuroanatomi.....	15
2.2.2. Funktionelle overvejelser.....	16
2.2.3. Symptomatologi.....	16
2.3. Eksekutive funktioner	17
2.3.1. Udvikling	17
2.3.2. Begrebet	17
2.3.3. Kliniske implikationer	18
2.3.4. Forbindelse til præfrontal kortex	19
2.3.5. Eksekutive tests.....	19
2.4. Kognitive funktioner – et hierarki	20
2.5. Opsummering.....	21
3. Metode.....	23
3.1. Systematisk litteraturreview - om metoden.....	23
3.1.1. Formål	23
3.1.2. Proces	23
3.1.3. Databaser	24
3.2. Specialets proces	24
3.2.1. Formål	24
3.2.2. Systematisk litteratursøgning	25

3.2.3. Databaser	29
3.2.4. Eksklusionskriterier	30
3.2.5. Skemaer til artikler.....	31
3.2.6. Skemaet til kvalitetsvurdering	32
Eksekutive tests	32
3.2.7. Intra- extra Dimensional Set Shift	32
3.2.1. Stockings of Cambridge test	34
3.2.1. Tower of London test.....	35
3.2.2. Wisconsin Card Sorting Test	37
3.3. Opsummering.....	38
4. Resultater	39
4.1. Review 1 - Sammenligningsstudier	39
4.1.1. IED	43
4.1.2. SoC.....	43
4.1.3. ToL.....	45
4.1.4. WCST	47
4.1.5. Kvalitetsvurdering	47
4.2. Review 2 - Separate studier	66
4.2.1. IED	66
4.2.2. SOC.....	66
4.2.3. ToL.....	68
4.2.4. WCST	71
4.3. Kvalitetsvurdering	85
5. Diskussion	93
5.1. Neuropsykologiske ligheder og forskelle	93
5.1.1. SZ over for FS.....	93
5.1.2. Opsummering.....	99
5.2. Kvalitetsvurdering af tekster	100
5.2.1. Kvalitetsvurdering, Review 1	100
5.2.2. Kvalitetsvurdering, Review 2	102
5.2.3. Opsummering.....	105
5.3. Sammenligningsgrundlag.....	106
5.3.1. Afspejler lighederne mellem de to patientgrupper samme neuropsykologiske problemer?.....	107

5.3.2. Hvor høj grad af konsistens er der inden for hver af patientgruppernes neuropsykologiske funktion?	114
5.3.3. Hvilke neuroanatomiske strukturer bidrager til de eksekutive dysfunktioner hos de to patientgrupper?	119
5.3.4. Opsummering.....	121
5.4. Kritisk refleksion	122
5.4.1. Styrker og svagheder i design	122
5.4.2. Eksekutiv- og præfrontal funktion	126
5.4.3. Opsummering.....	130
6. Konklusion.....	131
7. Perspektivering	134
8. Referenceliste	135
9. Pensumopgørelse.....	149

Bilag 1: Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale, Original

Bilag 2: Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale, Revised

1. Indledning

Den store udfordring ved at undersøge og behandle patienter med lidelsen skizofreni er især sygdommens mangeartede udtryk. Symptomatologien varierer bredt og overlapper ofte med andre psykiatriske lidelsers symptombillede. Ligeledes findes en række neurologiske lidelser, som kan komme til udtryk på en måde, der ligner det skizofrene. Skizofreni er en alvorlig sindslidelse, som kan forstyrre patientens tankeprocesser, involvere hallucinationer og medføre nedsættelse af kognitive funktioner eller social isolation (World Health Organization, 2005, pp. 65-67). Det er en sygdom, der ofte har vidtrækkende konsekvenser for det menneske, som rammes. Ønsket om at kunne helbrede og afhjælpe skizofreni og patienternes pårørende bedst muligt, har tilvejebragt en stor forskningsmæssig interesse for sygdommen. I forsøget på ikke kun at forstå en given lidelse som professionel fagperson, men også at kunne formidle alvorligheden heraf til lægmænd, bruges ofte metaforer eller modeller. Dog formår modeller sjældent at omfavne hele sandheden, og nogle detaljer må vige for, at modellens overskuelighed bevares. Skizofrenipatienter udviser ofte dysfunktioner i forhold til de særligt avancerede kognitive evner, navnlig de såkaldte eksekutive funktioner (Simonsen & Møhl, 2010, 294). Et funktionstab som dette er omfattende for patienten, hvorfor forståelsen heraf er vigtig. En veletableret antagelse i litteraturen består i at sammenligne skizofrenipatienters eksekutive dysfunktioner med dysfunktion i frontallapperne (Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 922). En hjerneskades alvorlighed betvivles sjældent, og der kan argumenteres for, at psykiatriske lidelser er mere forbundet med stigmatisering i forhold til somatiske lidelser. Det kan derfor ved første øjekast synes som en gevinst i forhold til at opnå forståelse for skizofrenipatienters funktionstab, hvis disse kan forstås som værende sammnelignelige med for eksempel hjerneskadedes tab. Dette forklarer formentlig også, hvorfor metaforen eksisterer i forskningslitteraturen, og egentlig kun er undersøgt direkte i lille grad (Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 922), hvilket uddybes i dette speciale.

Det er ønsket at invitere læseren ind i litteraturen, der beskæftiger sig med skizofreni- og præfrontalt hjerneskadede patienters eksekutive dysfunktioner for at afdække, hvorvidt der kan være tale om frontal dysfunktion hos skizofrenipatienter.

Den mangelfulde forskning på området gør dog sammenligningen vanskelig, hvorfor det ligeledes kan undre én, om der overhovedet er basis for at sammenligne de to patientgrupper neuropsykologisk.

1.1. Problemafgrænsning

De sidste par årtier har der været stor forskningsmæssig fokus på de kognitive dysfunktioner, som skizofrenipatienter (SZ patienter herfra) udviser. Dette område har fanget interesse i forbindelse med den praktiske del af psykologistudiet, samt arbejdsmæssige erfaringer fra psykiatrien, fordi patientgruppen er hårdt ramt af lidelsen, og fordi den kommer til udtryk på så forskelligartede måder. Særligt eksekutive dysfunktioner er prævalente hos denne typer patienter, selv hos dem, der ikke oplever generelle kognitive vanskeligheder (Elliott, McKenna, Robbins & Sahakian, 1998, pp. 59-65; Kremen, Seidman, Faraone & Tsuang, 2008, pp. 190-192; Leeson et al., 2011, p. 774f; Potter & Nestor, 2010, pp. 583-584; Weickert et al., 2000, p. 907).

I forbindelse med et tidligere projekt, blev det observeret i en del studier, at der grundet eksistensen af eksekutive dysfunktioner hos SZ patienter ofte drages parallel mellem de eksekutive dysfunktioner, der ses hos disse patienter og frontale dysfunktioner, for eksempel som dem der ses hos frontalt hjerneskadede patienter (FS patienter herfra) (Badcock, Dragović, Waters & Jablensky, 2005a, p. 17; Bozikas, Kosmidis, Kiosseoglou & Karavatos, 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580). Dette virker umiddelbart udbredt på trods af, at kun ganske få studier findes, hvor de to patientgrupper sammenlignes (Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 922), og selv i disse studier er resultaterne ikke entydige. Dette kan give et indtryk af, at der eksisterer et ”hul” i vores viden om de specifikke neuropsykologiske ligheder og forskelle i eksekutiv funktion mellem de to patientgrupper. Derfor opstod idéen om at foretage et review, hvorved dette ”hul” kunne blive belyst systematisk. Hvis det skal undersøges, om SZ patienter har en frontal dysfunktion, som kan måles neuropsykologisk, må de sammenlignes med en patientgruppe med bekræftet frontal dysfunktion. FS patienter tænkes at udgøre en god sammenligningsgruppe til dette formål. Det skyldes, at de ofte har en målbar læsion, som antages at være skyld i de neuropsykologi-

ske dysfunktioner, som udvises. Det drejer sig oftest om eksekutive vanskeligheder (Breedlove & Watson, 2013, pp. 591).

Begrebet eksekutive dysfunktioner er bredt, og definitionen er varierende mellem studier og forskere såvel som praktikere. Det blev derfor besluttet at fokusere på en række udvalgte funktioner på baggrund af, hvad der af faglig litteratur karakteriseres som nogle af de hyppigst anvendte neuropsykologiske tests (Gurd, Kischka & Marshall, 2010, p. 358f). De er udvalgt for at holde specialets fokus på specifikke dysfunktioner såvel som for at sikre validiteten for grundlaget af den sammenligning, der finder sted. Disse tests er udviklet til at være sensitive over for de dysfunktioner, der udvises af FS patienter, og bruges også hyppigt på SZ patienter (Breedlove & Watson, 2013, p. 499; Cambridge Cognition Ltd., 2017, Intra-extra Dimensional Set Shift; Gurd et al., 2010, p. 89; p. 306f; pp. 705-708; Levaux, 2007, p. 111). Disse tests har dog nogle begrænsninger, og det kan diskuteres, hvor god specificitet de har i forhold til præfrontal- og eksekutiv dysfunktion (Andersen, Jacobs & Andersen, 2008, p. 179; Barkley, 2012, p. 9; p. 20).

Forskeres måde at definere og belyse fænomener og begreber kan flyde over i klinisk praksis og få indflydelse på den måde patienter forstås og behandles på. Hvis det viser sig, at forskningens grundlæggende antagelser er forkerte kan dette lede til fejlfortolkninger af patientens adfærd og dermed også forkert behandling. Tænker man på skizofrene patienter som præfrontalt hjerneskadede eller som havende præfrontale dysfunktioner uden at have evidens fra direkte eller indirekte sammenligninger af neuropsykologiske data på de to patientgrupper, kan det risikeres, at dysfunktioner misforstås. En parallel mellem de to patientgrupper bør bygge på egentlige sammenligninger, som kun findes i begrænset omfang på nuværende tidspunkt, og ikke på løse associationer draget mellem patientgruppernes performance uden egentlig at lave en systematisk sammenligning.

1.2. Problemformulering

På baggrund af de ovenstående overvejelser og problematikker opstod følgende problemformulering:

Hvilke neuropsykologiske ligheder og forskelle ses hos patienter med skizofreni over for patienter med præfrontale hjerneskader på udvalgte eksekutive funktioner, og kan de to patientgrupper overhovedet sammenlignes på denne måde?

1.3. Begrebsafklaring

- **Skizofreni** = I dette speciale menes der med begrebet skizofreni, at patienterne opfylder godkendte diagnostiske kriterier for lidelsen (DSM/ICD). Forskellige subtyper af skizofreni (paranoid, hebefren og så videre) inkluderes alle, men patienter med andre psykoselidelser, som nogle gange inkluderes i undersøgelser i samme gruppe som skizofrenipatienter (skizoaffektiv lidelse, skizotypi og så videre), ekskluderes.
- **Præfrontal hjerneskade** = Det initiale fokus blev bestemt til at være dorso-lateralt placerede præfrontale hjerneskader af forskellig ætiologi, men dette viste sig for snæver en målgruppe til, at et systematisk litteraturreview var muligt. Herfor inkluderes også andre patienter med for eksempel orbitofrontalt eller mediant placerede præfrontale læsioner. Der inkluderes desuden patientgrupper med varierende lateralisering af skader. Der refereres i specialet til præfrontal hjerneskade i denne brede forstand, men der tages stilling til, hvorvidt dette har haft konsekvenser for specialet.
- **Eksekutiv dysfunktion** = Eksekutive funktioner er en bred betegnelse, hvorfor dette speciale fokuserer på specifikke eksekutive funktioner, som er forbundet med de udvalgte neuropsykologiske tests, hvilket omfatter: kognitiv fleksibilitet/shifting, problemløsning, planlægning, inhibering og strategisk tænkning.
- **Forkortelser**
 - SZ = skizofreni
 - FS = frontal hjerneskade
 - IED = intra- ekstra dimensional set-shifting
 - SoC = Stockings of Cambridge
 - ToL = Tower of London
 - WCST = Wisconsin Card Sorting Test

1.4. Overview

I det følgende præsenteres en gennemgang af specialets indhold for at skabe et overblik over, hvordan den ovenforstående problemformulering er forsøgt afdækket.

Først fremgår et teoretisk afsnit, der indeholder redegørelser for de to udvalgte lidelser, SZ og FS, hvor blandt andet lidelsernes symptomatologi og neurobiologi fremlægges. Denne del af specialet indeholder også redegørelser for, hvad eksekutive funktioner defineres som samt en fremstilling af kognitive funktioner som værende inddelt i et hierarkisk system.

Herpå følger et metodeafsnit, der har fokus dels på den teoretiske gennemgang af, hvordan et systematisk litteraturreview udføres, dels på den proces, der specifikt tilhører dette speciales reviews.

Resultaterne fra de to foretagne reviews præsenteres i et afsnit for sig, hvor hvert review gennemgås separat og efterfølges af en systematisk kvalitetsvurdering af de inkluderede studier.

Herefter undersøger diskussionsafsnittet de neuropsykologiske ligheder og forskelle mellem SZ patienter og FS patienter ved at diskutere begge reviews resultater – både i forhold til hinanden og i forhold til den viden, der fremlægges i teoriafsnittet. Også kvaliteten af de inkluderede artikler diskuteres. Sammenligningsgrundlaget mellem de to patientgrupper adresseres i forhold til, hvorvidt lighederne mellem de to patientgrupper afspejler samme neuropsykologiske problem, den interne konsistens blandt patientgrupperne og i forhold til de neuroanatomiske strukturerer, der er involveret i lidelserne.

Denne diskussion følges af en kritisk refleksion, der har fokus på styrker og svagheder i den brugte metodologi. Herefter følger en kritisk diskussion af begrebet eksekutive funktioner samt de neuropsykologiske tests, der er udvalgt som sammenligningsgrundlag for de to patientgrupper.

Konklusionen giver et overblik og specialets fund i forhold til problemformuleringen, og specialet afsluttes med en perspektivering, der retter sig imod mulighederne for at undersøge problemformuleringen empirisk.

2. Teori

I det følgende redegøres indledningsvist for de to lidelser, som er fokusområdet for specialet, navnlig skizofreni og præfrontal hjerneskade. Det gøres for at give læseren et indblik i, hvilke typer af symptomatologi og vanskeligheder, der typisk forbindes med de to lidelser. Herefter redegøres der for begrebet eksekutive funktioner, hvor både en definition og eksisterende problematikker omkring betegnelsen forefindes. Dette er gjort, fordi en forståelse af begrebet og dets begrænsninger er bærende for at forstå rationalet bag specialet. Ydermere indgår en beskrivelse af det hierarki, som tænkes at eksistere mellem de kognitive funktioner hos mennesker. Det er inddraget, fordi det kan give et perspektiv på, hvordan kognitive vanskeligheder kan tænkes at hænge sammen og er ordnet i forhold til hinanden. Dette er relevant for de neuropsychologiske ligheder og forskelle mellem de to patientgrupper, fordi der antages en hierarkisk ordning af kognitive funktioner, med eksekutive funktioner i toppen. Det kan pege på, at forskellige underliggende dysfunktioner måske kan udmønte sig i lignende performance på samme test.

2.1. Skizofreni

2.1.1. *Historisk*

En af de første, der lavede en systematisk beskrivelse af den lidelse, der i dag kendes som skizofreni var Emil Kraepelin. Han beskrev lidelsen under betegnelsen ”Dementia Praecox”, som efter hans overbevisning var: ... ”a series of states, the common characteristic of which is a peculiar destruction of the internal connections of the psychic personality” (Kraepelin, 1919, p. 3). Senere blev lidelsen kendt under Eugen Bleulers betegnelse, skizofreni, som kan oversættes til en *splittelse af sindet* [eng. splitting of the mind] (Moskovitz & Heim, 2011, p. 473).

2.1.2. *Diagnostisk*

I dag stilles psykiatriske diagnoser typisk på baggrund af symptomer og diagnostiske manualer (Simonsen & Møhl, 2010, pp. 203-206), hvor den mest brugte manual i dansk psykiatri, samt en række andre lande, er ICD-10. I ICD-10 stilles diagnosen skizofreni ved tilstedeværelsen af følgende symptomer, som ikke må have organisk

ætiologi, og skal have været til stede i mindst en måned (World Health Organization, 2005, pp. 65-67):

- Mindst et førsterangssymptom:
 - Tankepåvirkninger
 - Tredje-persons hørehallucinationer
 - Styringsoplevelser
 - Legemlige påvirkningsoplevelser
 - Vedvarende bizarre vrangforestillinger
- Og/eller mindst to af følgende:
 - Vedvarende hallucinationer med vrangforestillinger uden affektivt indhold
 - Sproglige tankeforstyrrelser
 - Kataton adfærd
 - Negative symptomer

2.1.3. *Kognitive påvirkninger*

I Kraepelins første beskrivelser af lidelsen lagde han, foruden de adfærdsmæssige og emotionelle ændringer hos patienterne, vægt på kognitive dysfunktioner, som han mente karakteriserede lidelsen (Jablensky, 2010, p. 272f). Dette inkluderede for eksempel forstyrrelser i opmærksomhed, og det der i dag ville blive betegnet som eksekutive funktioner (Kraepelin, 1919, pp. 5-73). I ICD-10 beskrives til gengæld en relativt bevaret bevidsthed og intellektuel kapacitet hos patienter med SZ (World Health Organization, 2005, p. 65). Det beskrives dog, at nogle kognitive defekter kan opstå i tidens løb (ibid.), men disse er ikke på nuværende tidspunkt en klar del af de diagnostiske overvejelser ved SZ. Kognitive dysfunktioner kan opstå hos >50 % af patienter med SZ, og Disse menes ikke udelukkende at kunne skyldes symptomer eller medicin (Jablensky, 2010, p. 280f). Selvom der endnu ikke findes en enkelt neuropsykologisk test, der klart adskiller patienter fra raske kontrolpersoner, er der trods alt fundet nogle specifikke dysfunktioner hos patienterne, blandt andet på de eksekutive funktioner (ibid.).

2.1.4. *Neurobiologisk*

Frontallapperne og præfrontal kortex er generelt hjerneområder, der menes at have implikationer for sygdommen, om end med nogen indflydelse fra anormaliteter i andre regioner (Alloza et al., 2016, p. 26f; Andersen, 2010, pp. 30-32; Breedlove & Watson, 2013, pp. 498-500; Frith, 1996, p. 619f; Kubota et al., 2015, p. 808f). Breedlove og Watson (2013, pp. 498-500) beskriver, at SZ patienter udviser en form for hypofrontalitet under kognitive opgaver, hvilket skyldes at frontale dendritter har en reduceret densitet af synapser. Ydermere har en teori kendt som “the disconnection hypothesis” foreslået, at mange af de problemer der ses ved SZ kan attribueres til en funktionel mangelfuld forbindelse mellem frontallapperne, der primært beskæftiger sig med handling, og mere posteriore hjerneområder, der primært beskæftiger sig med perception (Frith, 1996, p. 625). Sådanne teorier implicerer frontallapperne i sygdommen, selvom de eksakte mekanismer for sygdommen fortsat er uopklarede. Generelt er der blevet vist kognitive dysfunktioner hos SZ patienter på næsten alle områder fra simpel perception til kompliceret eksekutiv funktion, hvilket peger på en mere omfattende og spredt dysfunktion i det centrale nervesystem (Andersen, 2010, p. 31; Bozikas et al., 2006, p. 141).

Forskning med brug af billeddannelsesteknikker har efterhånden demonstreret spredte dysfunktioner i hjernen hos SZ patienter. Der er rapporteret om deficits i både grå- (Andersen, 2010, p. 52f; Christensen, 2006, p. 66f; Kubota et al., 2015, p. 803; Rais et al., 2012, p. 1847; Zipursky, Reilly & Murray., 2013, p. 1365) og hvid substans strukturer (Alloza et al., 2016; Andersen, 2010, p. 52f; Rais et al., 2012, p. 1847; Zipursky et al., 2013, p. 1365) hos SZ patienter. Generelt vurderes disse reduktioner i masse at være på omkring 2-6 % med nogle områder der viser større reduktion, for eksempel temporallapperne, thalamus og præfrontal kortex (Christensen, 2006, p. 60).

Neurotransmitteranormaliteter er også forbundet med SZ. Det involverer særligt dopamin, enten på baggrund af højere sensitivitet eller øget sensitivitet for denne transmitter hos SZ patienter (ibid., pp. 58ff). Forbindelsen til denne transmitter skyldes både en øget densitet af dopaminreceptorer, der findes hos SZ patienter, men også medicinen der anvendes til behandling af SZ, som inhiberer dopaminerg aktivitet (ibid.). Dog er det blevet foreslået, at andre neurotransmitteranormaliteter også kan være involveret i sygdommen, for eksempel GABA, serotonin og glutamat (ibid.).

Ventrikulær forstørrelse på grund af forhøjet mængde af intrakranial cerebrospinal væske er også blevet konsekvent demonstreret hos nogle SZ patienter (Bredlove & Watson, 2013, pp. 495-500; Christensen, 2006, p. 60ff; Kubota et al., 2015, p. 803; Rais et al., 2012, p. 1847; Zipursky et al., 2013, p. 1365).

Afslutningsvis menes sygdommen også at involvere en genetisk komponent. Denne antagelse skyldes undersøgelser der involverer tvillingestudier og 1. gradsslægtninge til SZ patienter, som deler nogle af de biologiske markører og kognitive problemer der findes hos SZ patienter (Christensen, 2006, p. 70). Endvidere forefindes en øget risiko for at udvikle sygdommen, hvis et eller flere familiemedlemmer har sygdommen (ibid.). Dog er den genetiske komponent endnu ikke fuldt forstået, og det er højst usandsynligt, at sygdommen skyldes anormaliteter forbundet med et enkelt gen (ibid.).

2.2. Præfrontal kortex og præfrontale hjerneskader

2.2.1. *Neuroanatomi*

Menneskehjernens cerebrale hemisfærer er inddelt i fire lapper, hvoraf det anteriore område benævnes frontallapperne (Gade, 1997, p. 40). Frontallapperne udgør næsten en tredjedel af den samlede hjernemasse hos mennesket, men på trods af områdets størrelse har forståelsen af frontallappernes funktion historisk set været begrænset - og er det til dels stadig den dag i dag (Ehlers, 2000, p. 24; Gade, 1997, p. 400). Frontallapperne adskiller sig fra de resterende hjernelapper ved, at de ikke modtager direkte information fra omverdenen eller kroppen, men kun gennem posteriore hjerneområder (Gade, 1997, p. 401).

Hjernelapperne er yderligere inddelt i funktionelle områder, som er forbundet med specifikke funktioner (ibid., pp. 401-403). Frontallapperne omfatter for eksempel motorisk kortex og det præmotoriske område, som tilhører bagerste del af frontallapperne anteriort til den centrale sulcus (ibid.). Den resterende del af frontallapperne kaldes præfrontal kortex (ibid.). Udelukkende dette område uddybes yderligere i det følgende, da det netop er patienter med skader i dette hjerneområde, der har særlig

interesse for dette speciale, og som traditionelt forbindes med eksekutive dysfunktioner (ibid.).

2.2.2. Funktionelle overvejelser

Præfrontal kortex forbindes traditionelt med avancerede kognitive funktioner som regulering, kontrol og planlægning af adfærd, selvopfattelse, realitetskontrol og bevidst opmærksomhed (Gade, 1997, p. 400). Disse funktioner og andre superviserende mekanismer, der styrer, kontrollerer og forvalter tanke såvel som handling betegnes bredt eksekutive funktioner (Gade, Gerlach, Starrfelt & Pedersen, 2009, p. 180). Det er tvivlsomt om udelukkende frontal og præfrontal kortex er styrende for de eksekutive funktioner, hvorfor denne betegnelse måske er vildledende (ibid., p. 177).

Kliniske undersøgelser af patienter med sådanne læsioner afslører kompleksiteten i denne type hjerneskade, hvor tab på avancerede kognitive funktioner, de eksekutive funktioner, er fremtrædende, men hvor hukommelse og intelligens ofte er velbevaret (Breedlove & Watson, 2013, p. 590). FS patienter der bedes udføre en række simple ærinder, vil ofte være ude af stand til at gennemføre disse uden at være nødt til at starte forfra, have mislykkede forsøg eller blive forvirrede (ibid., p. 590f). Patienter med frontale læsioner har ofte problemer med ”shifting” og har tendens til at perseverere i alle former for aktivitet (ibid.). Med perseveration menes, at en handling gentages på en tvangspræget måde, selvom den ikke har noget formål (ibid.). Overordnet er den motoriske hastighed væsentligt nedsat, og evnen til at udtrykke emotioner og mimik kan ligeledes være reduceret (ibid.).

2.2.3. Symptomatologi

Præfrontal kortex kan opdeles i tre områder: orbitofrontal, dorsolateral og mediofrontal kortex (Breedlove & Watson, 2013, p. 591; Ehlers, 2000, p. 78; Gade, 1997, p. 403; Gade et al., 2009, p. 176). Orbitofrontal kortex er betegnelsen for undersiden af den præfrontale kortex (Breedlove & Watson, 2013, p. 591; Gade et al., 2009, pp. 176f; Gade, 1997, pp. 403-406). Patienter med skader i denne del af PFC beskrives som apatiske og er karakteristiske ved deres stimulusdrevne adfærd, nedsatte indsigt i sociale spilleregler, de distraheres nemt og er emotionel labile (Breedlove & Watson, 2013, p. 591; Gade et al., 2009, pp. 176f; Gade, 1997, pp. 403-406). Den mediofrontale kortex omfatter den paralimbiske struktur gyrus cingularis anterior, der er

forbundet med motivation og målrettet adfærd (ibid.). Anterior, uden skarp funktionel afgrænsning, er den mediale præfrontale cortex, der har vist sig, at spille en rolle i emotioner, social kognition og i 'selvet' (ibid.). Patienter med skader i denne del af PFC beskrives som værende disinhiberede, uden evne til hæmning, og har karaktertræk som begrænset spontanitet, forringet verbalt output (herunder mutisme), begrænset motorisk adfærd, urininkontinens, sensoriske tab og øget respons-latenstid (ibid.). På ydersiden findes ventrolateral og dorsolateral præfrontal cortex. Disse områder er mere forbundet med de posteriore områder i hjernen, der har med kognition at gøre, end til de limbiske strukturer. Disse strukturer er væsentlige for eksekutive funktioner, og patienter med skader i denne del af PFC beskrives som dyseksekutive. Deres karakteristika er ofte forringet bedømmelsesevne, forringet planlægningsevne, forringet indsigt og tidsmæssig organisation, begrænset motorisk programmering og forringet egenomsorg (ibid.).

2.3. Eksekutive funktioner

I dette afsnit findes en kort gennemgang af begrebet eksekutive funktioner. Afsnittet har til formål at vise, at selvom begrebet bruges flittigt af både forskere og klinikere, så er det vagt defineret, hvilket illustreres af Barkleys (2012, pp. 5-7) liste med eksempler på forskellige definitioner af eksekutive funktioner fra forskellige forfattere.

2.3.1. *Udvikling*

Ses eksekutive funktioner i et livsstilsperspektiv, viser tilegnelse og senere tab af deres effektivitet en klokkeformet udvikling (Anderson, Jacobs & Anderson, 2008, p. 26). Det betyder, at eksekutive funktioner modnes gradvist helt op til voksenalderen, og derefter hæmmes gradvist gennem effekterne af normal aldring. Denne udviklingskurve er grunden til, at aldersgruppen i dette speciale afgrænses til at inkludere individer mellem 18 og 60 år.

2.3.2. *Begrebet*

De eksekutive funktioner er et samlet begreb for en række specifikke kognitive funktioner, deriblandt: Strategisk planlægning, organisering, målsætning, adfærdsmonitorering, problemløsning, inhibering, arbejdshukommelse og kognitiv fleksibilitet (Anderson et al., 2008, p. 25; Gade, 1997, p. 436), men der kan identificeres flere. Hvis

et bredt udsnit af professionelle på området adspørges drejer dette sig om op mod 33 forskellige funktioner (Barkley, 2012, p. 8). Specifikke funktioner knyttes til begrebet eksekutive funktioner uden, at der gives egentlige grunde, og der stilles sjældent spørgsmål til denne praksis (ibid.). Det illustrerer den brede vifte af funktioner, som begrebet menes at dække over, og understreger manglen på en sammenhængende teori, der knytter sig til begrebet (Barkley, 2012, p. 3; Gade, 1997, p. 436).

Barkleys (2012, p. 173ff) egen definition af eksekutive funktioner udspringer af en antagelse om, at eksekutiv funktion er tæt knyttet til selv regulering. Han definerer begrebet som:

The use of self-directed actions so as to choose goals and to select, enact, and sustain actions across time toward those goals usually in the context of others ... often relying on social and cultural means for the maximization of one's longer-term well-fare as the person defines that to be.

Barkley, 2012, p. 175f

2.3.3. Kliniske implikationer

I praksis er det problematisk at arbejde med så bred en definition, hvorfor undersøgelsen af de specifikke funktioner bag den generelle beskrivelse også har sin berettigelse. Det skyldes, at de patienter, der typisk udviser eksekutive dysfunktioner, ikke alle har det samme symptombillede (Barkley, 2012, p. 24; Gade, 1997, p. 42f). Derfor er klinikere og forskere nødt til at arbejde med de adskilte eksekutive funktioner, for bedst muligt at tilpasse behandling eller undersøgelse til de dysfunktioner, som patienten udviser.

Eksekutive dysfunktioner kan i dagligdagen betyde for en patient, at de for eksempel ikke kan strukturere deres daglige gøremål, de distraheres let af ydre stimuli, eller mister evnen til at skifte strategi eller tænke en simpel opgave om, hvis noget ikke går som planlagt (Ehlers, 2000, pp. 72-77). Foruden det beskrives sådanne patienter næsten altid som apatiske, og nogle har en manglende erkendelse af, hvad skadens konsekvenser indebærer (ibid.). Disse egenskaber gør patienterne særligt svære at hjælpe, idet de kan mangle motivation til at medvirke til rehabiliteringen, eller være uforstående over for, hvorfor interventioner er nødvendige.

Der eksisterer forskellige definitioner af begrebet eksekutive funktioner (Barkley, 2012, pp. 5-7), hvilket viser den manglende konsensus omkring, hvad begrebet dækker over, selv blandt de forskere og klinikere, der arbejder med emnet. Denne udvikling er problematisk, da pointen med et bestemt psykologisk begreb netop er at sætte et navn på en bestemt proces eller et sæt af processer, og dermed sikre, at psykologiske professionelle så vidt muligt taler om det samme, når begrebet anvendes teoretisk og i praksis. Er det ikke tilfældet, så kan der opstå misforståelser mellem klinikere, som kan føre til forskellige, og måske modstridende, fortolkninger af, hvad en patient fejler, og dermed den type behandling der er behov for. Forskning på området kan endvidere producere modstridende eller forvirrende resultater, hvis der ikke er konsensus om, hvilke processer der hører under et bestemt begreb, og vidt forskellige processer kan dermed risikeres at blive undersøgt under det samme begreb.

2.3.4. *Forbindelse til præfrontal kortex*

Fordi begrebet er uspecifikt, påpeger Barkley (2012, p. 2), at forskere må huske at se eksekutive funktioner som en psykologisk konstruktion, og ikke noget objektivt. Der er en tendens blandt forskere til at lave en ligestilling mellem eksekutive funktioner og præfrontale funktioner (Anderson et al., 2008, p. 59f; Barkley, 2012, p. 1), hvilket også er en observation, der har inspireret dette speciale. Det er traditionelt præfrontal kortex, der beskrives som hovedområdet for eksekutiv funktion (Anderson et al., 2008, p. 59; Ehlers, 2000, p. 72; Gade, 1997, p. 436). Andre netværk og områder sandsynligvis også er involverede (Gade et al., 2009, p. 177). Når eksekutiv funktion i begrebsmæssig sammenhæng sidestilles med præfrontal funktion, kan det lede til, at andre lidelser med lignende kognitive dysfunktioner på udvalgte tests, men uden egentlige præfrontale læsioner, beskrives som havende frontal dysfunktion. Det er problematisk, når anormaliteter hos for eksempel SZ patienter ligeledes kan tænkes at skyldes dysfunktioner i andre netværk, men som måske udmønter sig i lignende performance på neuropsykologiske tests.

2.3.5. *Eksekutive tests*

Tests som traditionelt menes at måle eksekutive funktioner, og som anvendes på FS hjerneskadede patienter, er blevet vist at have relativt dårligt reliabilitet (Barkley, 2012, p. 20), og mangle den nødvendige specificitet i forhold til præfrontale kogniti-

ve funktioner (Anderson et al., 2008, p. 60; Barkley, 2012, p. 9). Desuden er det også blevet fremlagt, at de funktioner, der vurderes gennem de neuropsykologiske tests rettet mod eksekutive funktioner ikke svarer til den måde, hvorpå funktionerne spiller ind i patientens daglige liv (Anderson et al., 2008, p. 179; Barkley, 2012, p. 191). Eksekutive funktioner er essentielle for at få en hverdag til at fungere, men de er vanskelige at teste, og ikke mindst rehabilitere (Anderson et al., 2008, p. 72). De tests der traditionelt forbindes med eksekutive funktioner tester som regel et udsnit af specifikke funktioner som problemløsning, ræsonnering, abstrakt tænkning og evne til at skifte strategi (Gade, 1997, p. 410). Barkley (2012, p. 3) foreslår, at eksisterende teorier omkring de eksekutive funktioner i store træk udspringer af de neuropsykologiske tests, der anvendes til at måle dem. Dette er problematisk, taget de ovenstående kritikpunkter i betragtning, hvilket muligvis også er skyld i, at der endnu ikke eksisterer en samlet og bredt accepteret definition af eksekutive funktioner.

2.4. Kognitive funktioner – et hierarki

De funktioner, der betegnes som eksekutive, regnes for at være de højeste kognitive funktioner (Gade, 1997, p. 400ff). Eftersom de eksekutive funktioner forstås bredt, som nogle, der kan modulere kognitive processer på lavere niveauer, muliggøres en forståelse af de kognitive funktioner som værende inddelt i et hierarki (ibid., p. 436). De eksekutive funktioner udvikles sidst af de kognitive funktioner (ibid., p. 404f). Denne sene udvikling er blevet påvist, blandt andet i et studie, der gav indblik i de udviklingsmæssige forandringer i eksekutive funktioner blandt børn og unge – i dette tilfælde: ræsonnements- og opmærksomhedsregulering (Somsen, 2007, p. 664f). Børn og unge, der deltog i studiet udførte en test, der er udviklet til at være særlig sensitiv over for menneskers eksekutive funktionsniveau (ibid.). Testen kræver en veludviklet evne til at kunne regulere egen opmærksomhed, hvilket de yngste børn var signifikant dårligere til sammenlignet med de unge, der var ældre (ibid.). Yngre børns fejlfyldte performance på denne type tests begrundes med en umoden udvikling af opmærksomhedsreguleringen, hvilket vil sige, at de er ude af stand til at tænke fleksibelt (ibid.). I takt med, at børn bliver ældre vil de udvikle mere effektive strategiske evner og samtidig få bedre evner til at tænke fleksibelt (ibid.). Studier med fokus på hjernens udvikling rapporterer, at præfrontal volumen øges langsomt, grundet progressiv myelinisering frem mod og ind i teenage-årene (ibid., p. 665).

Denne forståelse af hjerneanatomiens udvikling set i sammenhæng med yngre børns manglende udvikling af specifikke eksekutive funktioner, sammenlignet med unge, tænkes at afspejle en udviklingsmæssig forskel i de kognitive funktioner (ibid., p. 664f). De strukturelle ændringer i hjernen, som gradvist avancerer menneskers kognitive funktioner, tænkes derfor ikke kun at afspejle en modning, men muligvis også en hierarkisk inddeling af disse kognitive funktioner (Anderson et al., 2008, p. 26).

På trods af, at definitionen af eksekutive funktioner varierer, vil de fleste forskere være enige om, at termen bør referere til hjerne kredsløb, der prioriterer, integrerer og regulerer andre kognitive funktioner (Brown, 2006, p. 36). Det vil sige, at alle neurale kredsløb i hjernen ikke er skabt lige, og nogle har til opgave at koordinere og integrere kognitive funktioner fra hjernen – de eksekutive funktioner rangerer herved over de grundlæggende kognitive funktioner (ibid., p. 37). Brown (2006, p. 37) bruger selv en metafor for dette hierarki, hvor de eksekutive funktioner forstås som dirigenten, der har til opgave at styre hele symfoniorkesteret, hvor orkesteret bliver et billede på de ”laverestående” eller mere grundlæggende kognitive funktioner (ibid.).

Det kognitive hierarki er væsentligt at adressere i forbindelse med en neuropsykologisk sammenligning mellem de to patientgrupper. Når de eksekutive funktioner forstås som øverst i et tænkt hierarki, kan dysfunktioner på mere grundlæggende eller generelle kognitive funktioner udmønte sig i, at den ramte patient udviser dysfunktioner på eksekutive tests relativt til den raske population. Derimod kan en ”ren” eksekutiv dysfunktion også give det sammen neuropsykologiske mønster på sådanne tests. Det er dermed ikke sikkert at for eksempel FS- og SZ grupperne har de sammen underliggende neuropsykologiske problemer, selv hvis deres performance på eksekutive tests skulle ligne hinanden.

2.5. Opsummering

I dette afsnit findes en beskrivelse af de inkluderede patientgruppers lidelser, SZ og FS. SZ blev etableret som en psykiatrisk lidelse, karakteriseret ved en række psykotiske symptomer og med nogle mulige kognitive og neurobiologiske udtryk (World Health Organization, 2005, pp. 65-71). FS introduceres ligeledes med henblik på, at give indsigt i forskelligt placerede læsioners betydning for lidelsens manifestering (Breedlove & Watson, 2013, p. 591; Ehlers, 2000, p. 78; Gade, 1997, p. 403; Gade et

al., 2009, p. 176). FS kan opstå på baggrund af mange forskellige traumer på det centrale nervesystem og kan komme kognitivt til udtryk på mange forskellige måder (ibid.). En af de mest almindelige dysfunktioner er af eksekutiv karakter (Breedlove & Watson, 2013, pp. 591). Herefter præsenteres begrebet eksekutiv funktion, hvor det fremlægges, at begrebet muligvis er for bredt og vagt defineret til at være klinisk anvendeligt (Barkley, 2012, pp. 1-10). De eksekutive funktioner hos denne gruppe regnes for at være de kognitive funktioner, der styrer og integrerer andre funktioner på lavere niveau (Gade, 1997, p. 400), hvorfor en fremstilling af de kognitive funktioners tænkte hierarki også præsenteres. De eksekutive funktioner tænkes at være placeret øverst i et kognitivt hierarki, hvilket betyder (Gade et al., 2009, p. 177f), at der kan forekomme en ”ren” eksekutiv dysfunktion. På den anden side kan disse funktioner også påvirkes af mere diffuse eller grundlæggende kognitive dysfunktioner, hvorfor grundlaget for denne type vanskeligheder kan variere mellem forskellige patientgrupper (ibid).

En del af dette speciales undren drejer sig om, hvorvidt de eksekutive dysfunktioner, der observeres ved SZ- og FS patienter er sammenlignelige. Dette skyldes den parallel mellem SZ patienters eksekutive funktioner og frontal dysfunktion, som drages i nogle andre studier, der blev inkluderet i et tidligere projekt (Badcock et al., 2005a, p. 17; Bozikas et al., 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580). Baseret på de ovenstående beskrivelser af de to lidelser kan der stilles spørgsmålstejn ved, om de to patientgrupper udviser lignende dysfunktioner, da de umiddelbart er ret forskellige i forhold til ætiologi og symptomatologi.

3. Metode

3.1. Systematisk litteraturreview - om metoden

3.1.1. *Formål*

Et litteratur review er en systematisk og grundig søgning efter alle typer af publiceret litteratur, der har til formål at identificere så mange referencer som muligt med relevans for det specifikke emne, der undersøges (Ridley, 2008, p. 29). Et systematisk litteraturreview giver en oversigt over forskningen på et givent område og kan fungere som en metode til at sammenfatte eller syntetisere denne videnssum (Johannsen & Pors, 2013, p. 11). Når der skabes overblik over litteraturen på et givent område kan der opnås baggrundsviden for videre undersøgelser, skabe overblik for at gennemskue og adressere ubesvarede spørgsmål eller uafklarede områder, diskutere eller underbygge teorier og koncepter og introducere relevant terminologi eller bidrage med definitioner (Ridley, 2008, p. 16). Disse opremsede eksempler repræsenterer også formålet med dette speciales reviews.

3.1.2. *Proces*

Systematikken er afgørende for et litteraturreview, og det er vigtigt at føre en grundig optegnelse af de trin, man gennemgår i processen (Ridley, 2008, p. 40). Processen starter ved, at danne et overblik, og opnå en bred forståelse af det område, der ønskes undersøgt, hvilket også var dette speciales udgangspunkt. Den problemstilling, der ønskes undersøgt, er afgørende for de videre valg: jo flere problemstillinger og jo mere specifik og dybtgående disse skal adresseres, desto mere tid og flere ressourcer er nødvendigt (Johannson & Pors, 2013, p. 18). Herefter udvælges nøgleord, som udgør basis for den systematiske søgning. Nøgleordene skal bedst muligt beskrive indholdet, der ledes efter, hvor alternative formuleringer og synonymer også overvejes (Ridley, 2008, pp. 38-39).

I denne proces bruges Boolean logik, som er et system af symboler og ord, der anvendes til at kombinere nøgleordne til en søgestreng (ibid., p. 40ff), og som også

blev anvendt til at formulere dette speciales to separate søgestrengene, som præsenteres i det følgende.

3.1.3. *Databaser*

Søgningen udføres i relevante databaser (Johannson & Pors, 2013, p. 61), og de fundne referencer er udgangspunktet for specialets reviews. Herefter filtreres søgningsresultater, hvor strategien for afgrænsningen beskrives, og hver gang der foretages frasorteringer, noteres dette i et flowchart (ibid., pp. 18-19). Et flowchart er en grafisk oversigt over et reviews udvikling fra det fulde antal referencer, der matcher søgningen, til den endelige syntese af referencer, der inkluderes i reviewet (Johannson & Pors, 2013, p. 75; Ridley, 2008 p. 61). Når studierne er fundet, skal de beskrives, hvor formålet er, at sortere studierne i klynger efter indhold – dette kaldes mapping (Johannson & Pors, 2013, p. 19). Stillingtagen til studiernes transparens, nøjagtighed, metodevalg, nytte dimension, etik, tilgængelighed og specificitet kan finde sted på flere givne tidspunkter i processen, men bør inkluderes i en kvalitets- og relevansvurdering (ibid., p. 54). Afslutningsvis sammenfattes resultaterne endeligt.

3.2. Specialets proces

3.2.1. *Formål*

Dette review har til formål at bidrage med en klarificering af den tendens som kan observeres i forskningen, at der antages en lighed mellem de eksekutive dysfunktioner, som findes hos SZ patienter og frontal dysfunktion, der for eksempel ses hos FS patienter (Badcock et al., 2005a, p. 17; Bozikas et al., 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580). Den antagelse stammer sandsynligvis fra en tendens til at sætte lighedstegn mellem præfrontal dysfunktion og eksekutiv dysfunktion i neuro-videnskaben (Barkley, 2012, p. 28).

Med review som metode sås det som en mulighed at lave en indirekte sammenligning mellem de to patientgrupper i forhold til udvalgt eksekutive funktioner på baggrund af hyppigt brugte eksekutive tests. Grundet specialets omfang, varighed og begrænset adgang til både testmaterialer og patientgrupper har det ikke været muligt

at udføre en direkte sammenligning af patientgrupperne i form af et direkte empirisk studie. Det har ligeledes ikke været muligt at fremskaffe for eksempel testmanualer til inkluderede eksekutive tests, da disse ikke forefindes på de adspurgte biblioteker i Danmark uden brugerbetaling. Skulle disse fremskaffes fra udlandet, ville dette strække sig ud over tidshorisonten for specialet, hvis det overhovedet kunne lade sig gøre.

Det er forhåbningen, at disse reviews kan være anvendelige i forskningen såvel som praksis i forhold til at sætte et nyt perspektiv på forståelsen af ligheder og forskelle mellem udvalgte eksekutive dysfunktioner hos FS patienter og SZ patienter. Derudover skal reviewene fungere som en opfordring til at tænke mere kritisk over den ækvivalens, der er forbundet med anvendelsen af begreberne eksekutive funktioner og præfrontale funktioner særligt hos de patientgrupper som ikke har påviselige læsioner i PFC, som for eksempel SZ patienter.

3.2.2. *Systematisk litteratursøgning*

De to foretagne reviews vil i det følgende og gennemgående i specialet blive refereret til som henholdsvis *Review 1* og *Review 2*. Review 1 beskæftiger sig med sammenligningsstudierne, mens Review 2 undersøger en af de to patientgrupper separat i forhold til en rask kontrolgruppe.

Review 1

Interessen for at foretage dette kvalitative systematiske litteraturreview, udsprang af forskeres tendens til at drage paralleller mellem SZ patienter og frontal dysfunktion uden at lave direkte sammenligninger mellem den neuropsykologiske performance hos SZ patienter og patienter med bekræftet frontal dysfunktion, for eksempel FS patienter (Badcock et al., 2005a, p. 17; Bozikas et al., 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580). For at undersøges problemstillingen blev det besluttet, at de undersøgelsesgrupper der havde interesse var patienter med SZ, patienter med FS, og at disse skulle sammenlignes med raske kontrolpersoner for at bestemme, om patienterne udviste en relativ eksekutiv dysfunktion. Der blev foretaget en systematisk litteratursøgning på sådanne sammenligningsstudier i databaserne PsycInfo, Pubmed og Embase. Der

blev arbejdet ud fra tre forskellige blokke i søgningen, hvoraf den ene relaterer sig til SZ, den anden relaterer sig til FS, mens den sidste blok omhandler de valgte tests. Dette skete efter en indledende indsats for at sætte sig ind i nøgleord forbundet med specialiets emne, således at, søgeresultater ikke blev ekskluderet på grund af variationer i sproget. Søgestrengen lød:

“Schizophrenia”

AND

“prefrontal lesion” OR “prefrontal lesions” OR “prefrontal TBI” OR “prefrontal traumatic brain injury” OR “prefrontal traumatic brain injuries” OR “prefrontal brain damage” OR “prefrontal brain damages” OR “prefrontal damage” OR “prefrontal damages” OR “prefrontal lobe lesion” OR “prefrontal lobe lesions” OR “prefrontal lobe damage” OR “prefrontal lobe damages” OR “dorsolateral lesion” OR “dorsolateral lesions” OR “dorsolateral brain damage” OR “dorsolateral brain damages” OR “dorsolateral TBI” OR “dorsolateral traumatic brain injury” OR “dorsolateral traumatic brain injuries” OR “dorsolateral damage” OR “dorsolateral damages” OR “frontal lesion” OR “frontal lesions” OR “frontal TBI” OR “frontal traumatic brain injury” OR “frontal traumatic brain injuries” OR “frontal brain damage” OR “frontal brain damages” OR “frontal damage” OR “frontal damages” OR “frontal lobe damage” OR “frontal lobe damages” OR “frontal lobe lesion” OR “frontal lobe lesions”

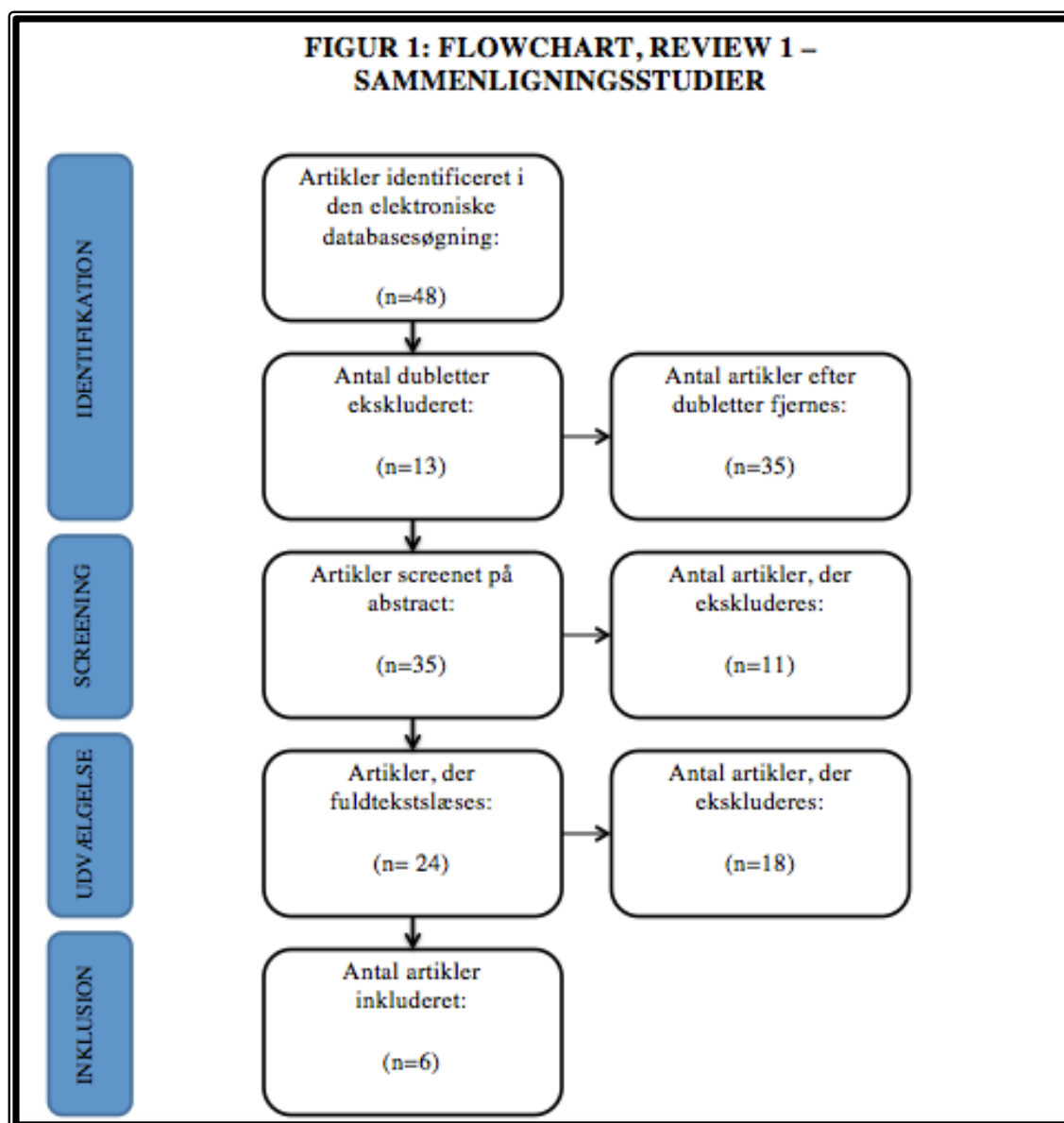
AND

“Wisconsin card sorting test” OR “WCST” OR “Wisconsin card sorting” OR “Wisconsin card sort” OR “tower of London” OR “TOL” OR “stockings of Cambridge” OR “SOC” OR “one touch stockings of Cambridge” OR “one-touch stockings of Cambridge” OR “OTS” OR “IED” OR “Intra-extra dimensional set shift” OR “intra extra dimensional set shift” OR “intra-extra dimensional set shifting” OR “intra extra dimensional set shifting”

Søgningen gav i alt 48 resultater, som alle blev behandlet i reference-håndterings software programmet RefWorks. Efter gennemgang for dubletter efterlod dette 35 artikler. Efter screening af titel og abstract blev yderligere 24 artikler sorteret fra, fordi de ikke var relevante for den aktuelle sammenligning, hvilket gav 11 artikler til fuldtekstslæsning. Efter ekskludering af studier, der ikke var tilgængelige på enten dansk, norsk, svensk eller engelsk, samt studier der ikke var relevante for problem-

formuleringen, stod 6 studier tilbage, som undersøges i Review 1. Et flowchart over processen findes i Figur 1.

Da specialet er interesseret i at undersøge ligheder og forskelle i neuropsykologisk performance mellem de to patientgrupper er det vigtigt at vide, hvilke undersøgelser, der allerede eksisterer på området. Dette er for at sikre, at relevante perspektiver der kan belyse den valgte problemformulering ikke overses. Det er målet, at opnå dette gennem Review 1.



Review 2

Review 2 blev i udgangspunktet foretaget med henblik på at finde neuropsykologiske data på de valgte patientgrupper i separate studier, da det tænkes at give en større

pulje af studier, der undersøger problemstillingen. Derefter var det hensigten at sammenligne neuropsykologiske data for de to patientgruppe kvalitativt for at afdekke eventuelle neuropsykologiske ligheder og forskelle i henhold til problemformuleringen.

Den indledende proces i forhold til formulering af en søgestreng og patientgrupperne som havde interesse var sammenlignelige med processen for Review 1. I denne søgning blev de to første blokke af de førnævnte søgeblokke kombineret, for at studier, der undersøger de valgte patientgrupper separat kunne inkluderes. Søgestrengen lød:

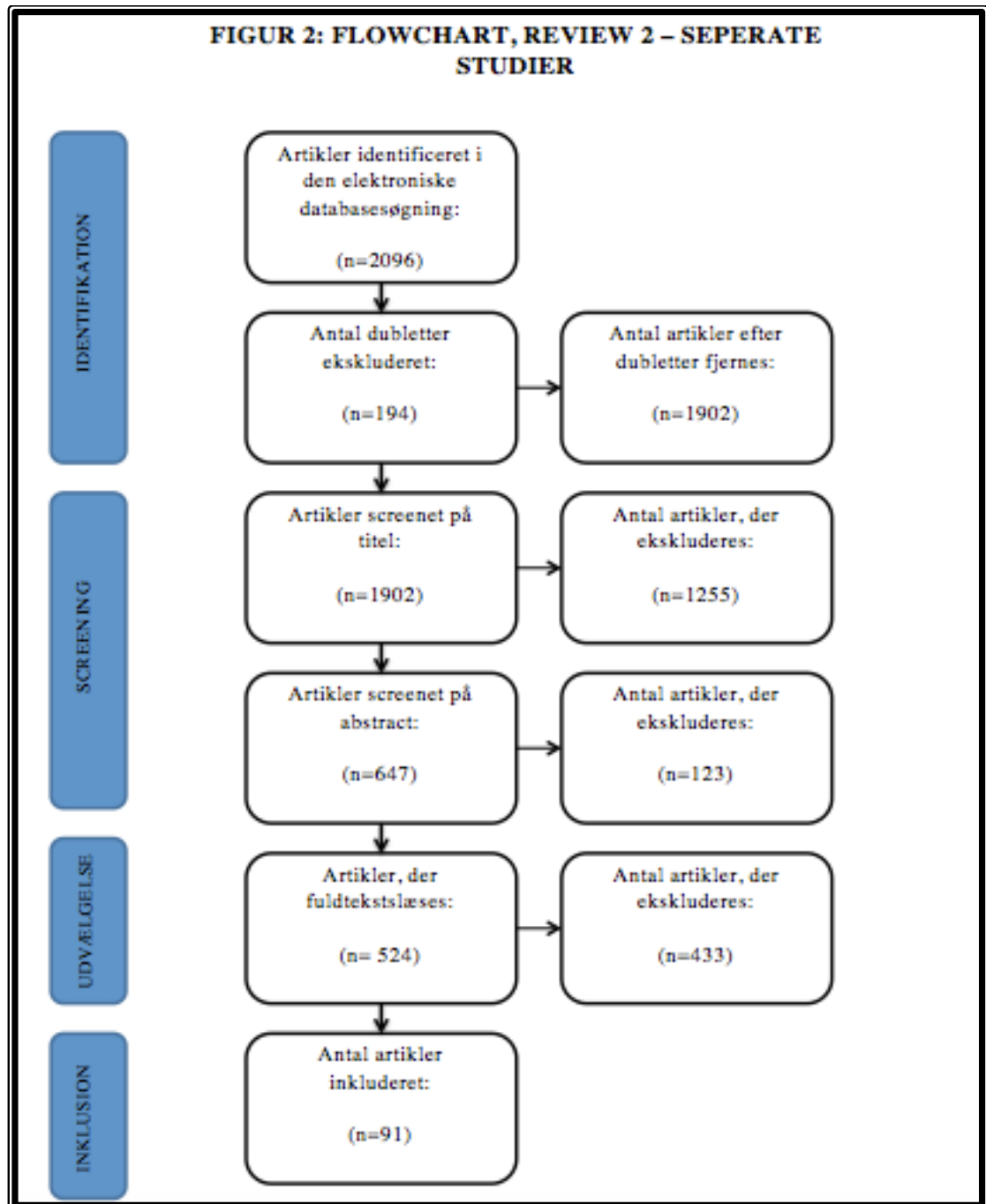
“Schizophrenia” OR “prefrontal lesion” OR “prefrontal lesions” OR “prefrontal TBI” OR “prefrontal traumatic brain injury” OR “prefrontal traumatic brain injuries” OR “prefrontal brain damage” OR “prefrontal brain damages” OR “prefrontal damage” OR “prefrontal damages” OR “prefrontal lobe lesion” OR “prefrontal lobe lesions” OR “prefrontal lobe damage” OR “prefrontal lobe damages” OR “dorsolateral lesion” OR “dorsolateral lesions” OR “dorsolateral brain damage” OR “dorsolateral brain damages” OR “dorsolateral TBI” OR “dorsolateral traumatic brain injury” OR “dorsolateral traumatic brain injuries” OR “dorsolateral damage” OR “dorsolateral damages” OR “frontal lesion” OR “frontal lesions” OR “frontal TBI” OR “frontal traumatic brain injury” OR “frontal traumatic brain injuries” OR “frontal brain damage” OR “frontal brain damages” OR “frontal damage” OR “frontal damages” OR “frontal lobe damage” OR “frontal lobe damages” OR “frontal lobe lesion” OR “frontal lobe lesions”

AND

“Wisconsin card sorting test” OR “WCST” OR “Wisconsin card sorting” OR “Wisconsin card sort” OR “tower of London” OR “TOL” OR “stockings of Cambridge” OR “SOC” OR “one touch stockings of Cambridge” OR “one-touch stockings of Cambridge” OR “OTS” OR “IED” OR “Intra-extra dimensional set shift” OR “intra extra dimensional set shift” OR “intra-extra dimensional set shifting” OR “intra extra dimensional set shifting”

Søgningen gav totalt 2096 artikler fra de tre udvalgte databaser, hvilket blev reduceret til 1902 artikler efter dubletter blev fjernet. Fundne artikler blev delt i to, hvorefter hver halvdel blev screenet for relevans på titel. Det reducerede artikelmængden yderligere, og 647 artikler screenes herefter på abstract. Denne proces efterlod et samlet antal på 524 studier til fuldtekstslæsning. Efter frasortering af irrelevante og

utilgængelige tekster, fremkom et samlet antal artikler på 91, som inkluderes i dette review. Fremgangsmåden for review to er desuden fremstillet grafisk i et flowdiagram (Figur 2).



3.2.3. Databaser

De valgte databaser er alle tilgængelige gennem Aalborg Universitetsbiblioteks online redskaber, hvilket taler for deres kvalitet. De tre databaser er valgt på baggrund af

specialets interesseområder, som primært befinder sig inden for psykologi og neurovidenskab.

PsycINFO

PsycINFO er en database over psykologisk relevante tekster (American Psychological Association, 2017, PsycINFO – Quick Facts). Databasen er udarbejdet af American Psychological Association, hvilket understøtter dens relevans for dette speciale. Databasen opdateres to gange ugentligt (ibid.), hvilket sikrer, at nyudgivne artikler hurtigt er tilgængelige. Der er desuden mulighed for at vælge et søgekriterium omkring peer-review, hvilket er med til at sikre artiklernes validitet og overordnede relevans.

PubMed

PubMed tilhører MEDLINE databaserne (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2017, PubMed Help), som er en informationskilde, der inkluderer akademisk orienterede artikler fra anerkendte tidsskrifter. Databasen orienterer sig primært mod medicinsk forskning (ibid.), hvilket er relevant i denne sammenhæng grundet de neurovidenskabelige interesser i dette speciale.

Embase

Embase er produceret af Elsevier (Elsevier, 2017, Get the Most Relevant Biomedical Evidence), som er en af verdens mest omfattende udgivere af biomedicinsk litteratur (ibid.). Databasen opdateres dagligt (ibid.), hvilket sikrer, at nyudgivet litteratur hurtigt kan tilgås. Embase er primært en database, der er orienteret imod biomedicinske problemstillinger (ibid.), hvilket er relevant grundet dette speciales neurovidenskabelige interesser.

3.2.4. Eksklusionskriterier

I det følgende gennemgås de kriterier, som er opstillet for artiklernes inklusion i det systematiske review.

Det er et krav for inklusion, at studier sammenholder patienternes neuropsykologiske performance med en rask kontrolgruppe, og at resultater fra minimum en af de fire udvalgte neuropsykologiske tests anvendes.

Det blev besluttet, at studier inkluderes uanset om SZ patienterne er testet i forbindelse med deres første psykotiske episode eller om de har oplevet flere psykotiske episoder.

Studier blev ikke ekskluderet, hvis patienterne var medicinerede under testen.

Endvidere blev det besluttet i forhold til FS patienter, at skadens omfang og alvorlighed ikke skulle begrænses i første omgang, grundet det relativt mindre udbytte af søgningen i forhold til studier med SZ patienter.

Det blev besluttet både at inkludere studier, der undersøger patientgrupperne under indlæggelse og i ambulante forløb. Endvidere inkluderes både studier der tester patienterne i de akutte faser og efter stabilisering i første omgang.

I forhold til begge patientgrupper blev det besluttet at ekskludere studier som:

- Ikke skelner mellem valgte patienter og andre patientgrupper (for eksempel skizoaffectiv ved SZ eller temporal skade ved FS)
- Inkluderer deltagere med aktuelt stofmisbrug
- Inkluderer deltagere med komorbide sygdomme/tilstande/skader
- Inkluderer deltagere under 18 år, inkluderer deltagere over 60 år

Yderligere generelle krav til inklusion omfatter, at teksterne:

- Er tilgængelige som fuld-tekst
- Er tilgængelige på dansk, norsk, svensk eller engelsk
- Er udgivet efter år 1990
- Ikke allerede er inkluderet i Review 1

3.2.5. Skemaer til artikler

Disse skemaer blev udarbejdet for at skabe et mere overskueligt billede af de inkluderede artikler. I skemaerne gives en kort opsummering af hver enkelt tekst, samt forfatter/årstal, design, deltagere, neuropsykologiske mål og resultater. Disse præsenteres i specialets resultatafsnit. Efter hver enkelt artikel var blevet gennemgået, blev informationerne med det samme indtastet i skemaet for at sikre, at vigtige detaljer ikke gik tabt. Oversigten blev herefter anvendt til at adressere den overordnede problemformulering på en systematisk måde.

Grundet specialets fokus er det udeladt fra skemaet, hvis studiet inkluderer andre neuropsykologiske tests end de fire valgte, som præsenteres i det følgende afsnit. Det skyldes, at kun disse var af interesse for det pågældende speciale. Inklusion af for mange informationer, som alligevel ikke adresseres yderligere, vurderes at forvirre læseren mere end det gavner.

3.2.6. *Skemaet til kvalitetsvurdering*

For at sikre, at de inkluderede studier belyser emnet på et tilstrækkeligt grundlag er det vigtigt at tage stilling til den anvendte metodologi og fremgangsmåde som anvendes af forfatterne. På denne måde kan der tages stilling til, om studierne vurderes af høj kvalitet i forhold til de systematiske reviews, eller om studiet er af dårlig kvalitet, og at der herfor bør tages forbehold for de konklusioner, der nås. For at adressere denne problemstilling, så systematisk og ensartet som muligt, blev et kvalitetsvurderingsskema udviklet med udgangspunkt i *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale* til case-kontrol studier (se original version i Bilag 1). Skalaen blev tilpasset de kvalitets-problematikker, der vurderedes at kunne opstå i dette speciale. De opstillede kvalitetskriterier findes i fuld længde i Bilag 2.

Skalaen anvendes ved, at studierne vurderes individuelt på en række items der adresserer forskellige aspekter af kvalitet eller gennemsigtighed. I tilfælde af, at studiet opfylder de opstillede krav markeres dette med en eller to stjerner. Jo flere bokse, der indeholder en eller to stjerner i skemaet, jo højere vurderes kvaliteten.

En kvalitetsvurdering blev foretaget for hvert af de inkluderede studier i begge reviews.

Eksekutive tests

3.2.7. *Intra- extra Dimensional Set Shift*

Oprindelse

IED, eller Intra- extra dimensional set-shift, er en delprøve fra CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) (Cambridge Cognition Ltd., 2017, Intra-extra Dimensional Set Shift). Batteriet blev originalt udviklet på Cambridge

University i 1986, og tænkes at tilsvare den klassiske Wisconsin Card Sorting Test (Levaux, 2007, p. 104f), som præsenteres nedenstående.

Specifikke eksekutive funktioner

Testen menes at vurdere nogle af de eksekutive funktioner, som er forbundet med fronto-striatale netværk (Cambridge Cognition Ltd., 2017, Intra-extra Dimensional Set Shift). Den er ifølge testens udvikleres hjemmeside (ibid.) tænkt at skulle afspejle evner i forhold til:

- Visuel diskriminering
- Opmærksomheds set-formation
- Set-shifting
- Fleksibilitet af opmærksomhed

IED menes desuden at være sensitiv over for kognitive ændringer ved SZ (ibid.), og det påpeges, at den er blandt de hyppigst brugte CANTAB deltests i skizofreniforskningen (Levaux, 2007, p. 108).

Administrering

Testen foregår ved, at deltageren præsenteres for enten simple stimuli (hvide streger eller farvede former) eller compound stimuli (hvide linjer der ligger over farvede former). Deltageren præsenteres fra start for to simple stimuli og skal vælge, hvilken der er korrekt, hvorefter der gives feedback (rigtigt/forkert). Efter 6 rigtige i træk ændres reglen for, hvilken der er rigtig, og deltageren går videre til næste niveau. Først er skiftet intra dimensionalt (for eksempel farvede former er stadig den eneste relevante stimulus) og senere ekstra dimensionalt (for eksempel der skiftes fra farvede former til hvide linjer som rigtig). Kan et niveau ikke gennemføres på under 50 forsøg afsluttes testen (Cambridge Cognition Ltd., 2017, Intra-extra Dimensional Set Shift).

Variable

De variable som nævnes i tekster inkluderet i dette speciale er:

- Forsøg til at opnå kategori (Hvor mange forsøg det tager deltageren af løse et niveau i testen)

- Frafald (Hvis deltageren ikke kan løse et niveau i testen med det maksimalt tilladte antal træk, frafalder vedkommende)
- Antal fejl (Det samlede antal fejl på et niveau i testen)
- Fejl op til ED shift (Antallet af fejl inden opgaven kræver ekstra dimensional set-shifting)
- Fejl ved ED shift (Antallet af fejl når opgaven kræver ekstra dimensional set-shifting)
- Stadier opnået (Antallet af niveauer, der løses)

3.2.1. *Stockings of Cambridge test*

Oprindelse

Testen er en del af CANTAB batteriet, som kort blev beskrevet i det foregående afsnit (Cambridge Cognition Ltd., 2017, Stockings of Cambridge). SoC er en computeriseret test, der er inspireret af Tower of London testen som præsenteres i et følgende afsnit.

Specifikke eksekutive funktioner

Testen undersøger (Cambridge Cognition Ltd., 2017, Stockings of Cambridge):

- Spatial planlægning
- Motorisk kontrol

Som en del af det fulde CANTAB batteri, men også som enkeltstående tests er SoC, hyppigt anvendt ved vurdering af eksekutive funktionsforstyrrelser hos SZ patienter (Levaux, 2007, p. 111).

Administrering

Skærmopsætningen er en kombination af tre farvede bolde i tre net øverst i billedet, som er modellen, der skal konstrueres, og ligeledes en kombination af net og bolde nederst, der er udgangspunktet for manipulation. I SoC kan deltageren manuelt flytte rundt på kuglerne ved at klikke på dem og på de net, de skal overflyttes til således, at de til slut danner den rigtige model. Deltageren sidder med fingeren på en trykknop indtil han har en løsning, hvorefter knappen slippes, og boldene flyttes på skærmen (Cambridge Cognition Ltd., 2017, Stockings of Cambridge).

Variable

De variable som nævnes i tekster inkluderet i dette speciale er:

- Perfekte løsninger (Antal opgaver løst med det min. krævede antal træk)
- Overflødige træk (Træk som gøres ud over det, der er det min. krævede antal)
- Løsninger med max. tilladt antal træk (Opgaver der er løst med, et på forhånd fastsat, max. antal træk)
- Udførelsestid (Tid før skærmen berøres efter at trykknappen er sluppet)
- Indledende udførelsestid (Den gennemsnitlige tid fra opgavens start og den rigtige placering af den første bold)
- Efterfølgende udførelsestid (Den gennemsnitlige tid fra første bold berøres til den rigtige placering af den sidste bold)
- Indledende tænketid (Tid fra opgaven præsenteres til skærmen røres første gang, minus indledende udførelsestid)
- Efterfølgende tænketid (Tiden mellem rigtigt valg af den første bold og rigtig placering af den sidste bold, minus efterfølgende udførelsestid)

3.2.1. *Tower of London test*

Oprindelse

Testen blev udviklet af Shallice med inspiration fra en type af asiatiske puslespil (Gurd et al., 2010, p. 89).

Specifikke eksekutive funktioner

Testen undersøger ifølge Gurd et al. (2010, p. 89; p. 705):

- Planlægningssevne
- Handlingseffektivitet
- Impulshæmning
- Anvendelsesstrategi
- Opmærksomhed

Testen er et hyppigt anvendt instrument i neuropsykologiske vurderinger, og testen benyttes til screening for FS såvel som ved vurdering af eksekutive funktionsforstyrrelser hos SZ patienter (ibid., p. 89; p. 705).

Administrering

Testmaterialet indeholder tre farvede kugler med hul i midten som skal arrangeres på tre pinde, af varierende længde. En kombination af de farvede kugler placeret på pindene udgør en model, der fremvises, hvorefter det er testdeltagerens opgave at gengive samme model. Testdeltagerens udgangspunkt er en anden kugle-konstellation, og den korrekte kombination skal laves med så få træk som muligt. Derudover skal kuglerne håndteres enkeltvis og må ikke placeres andre steder end på pindene (Gurd et al., 2010, p. 89).

Variable

De variable som nævnes i tekster inkluderet i dette speciale er:

- Total score (En sammenlagt score, som afspejler performance generelt)
- Performance score (En score der udregnes på baggrund af antal træk og antal forkerte responser)
- Perfekte løsninger (Antal opgaver som er løst med den min. nødvendige antal træk)
- Antal løste opgaver (Antallet af opgaver som blev løst)
- Udførelsestid (Den gennemsnitlige tid fra opgavens start og den rigtige placering af den sidste kugle)
- Planlægningstid (Tiden mellem opgaven præsenteres og rigtig placering af den sidste bold, minus udførelsestid)
- Antal træk (Det antal træk som blev krævet for at løse en opgave)
- Antal fejl (Antallet af fejl begået i opgaverne)
- Antal rigtige (Antallet af rigtige træk, som er taget i en opgave)
- Nøjagtighed (Et mål for, hvor nøjagtigt deltageren løser en opgave)
- Total tid (Tidsmål for hele testens varighed)
- Indledende tid (En samlet score som udregnes ved hjælp af indledende udførelses- og tænketid)
- Indledende tænketid (Tid fra opgaven præsenteres til skærmen røres første gang, minus indledende udførelsestid)
- Efterfølgende tænketid (Tiden mellem rigtigt valg af den første kugle og rigtig placering af den sidste kugle, minus efterfølgende udførelsestid)

3.2.2. *Wisconsin Card Sorting Test*

Oprindelse

WCST, eller Wisconsin Card Sorting Test, er en Testen blev oprindeligt udviklet af E. A. Berg i 1948 (Gurd et al., 2010, p. 364), og er muligvis den mest kendte test til eksekutive funktioner (ibid., p. 358).

Specifikke eksekutive funktioner

Testen undersøger ifølge Alvarez og Emory, (2006, p. 17):

- Kognitiv fleksibilitet
- Problemløsning
- Fastholdelse af hensigtsmæssig strategi

Testen er demonstreret at være sensitiv over for kognitive følger af hjerneskader særligt omkring dorsolateral PFC (Demakis, 2003; Gurd et al., 2010, p. 358), men er også vist at være sensitiv over for mindre specifikke dysfunktioner i frontallapperne (Demakis, 2003; Parsons & Hammeke, 2014, p. 515). Testen har endvidere vist sig at være sensitiv over for nogle af de eksekutive dysfunktioner, der findes hos SZ patienter (Breedlove & Watson, 2013, p. 499).

Administrering

Testen foregår ved, at deltageren skal sortere en bunke med 128 kort (eller 64 i den modificerede version). Disse kort skal sorteres på forskellige dimensioner (farve, form, nummer), hvilket skifter uden varsel gennem testen. Deltageren modtager feedback på, om den måde han/hun sorterer kortene på er korrekt eller forkert undervejs, hvorefter strategien skal tilpasses.

Variable

De variable som nævnes i tekster inkluderet i dette speciale er:

- Kategorier opnået (Antallet af niveauer som fuldføres)
- Antal forsøg (Det antal træk der bruges til at løse en opgave)
- Antal rigtige (Antallet af rigtige responser)
- Antal fejl (Antallet af forkerte responser)

- Fejl i at fastholde set (Fejl i evne til at fastholde en rigtig strategi)
- Non-persevererende fejl (Fejl der ikke skyldes persevererende adfærd)
- Perseveration (Samlet score i forhold til fastholdelse af en forkert strategi)
- Persevererende fejl (Fejl der skyldes fastholdelse af en forkert strategi)
- Procent persevererende fejl (Procent af det samlede antal fejl, der skyldes fastholdelse af en forkert strategi)
- Persevererende responser (Mål for fastholdelse af en forkert strategi)
- Procent persevererende responser (Mål for fastholdelse af en forkert strategi)
- Konceptuelle responser (rigtige responser der gives 3 gange i træk eller mere)
- Procent konceptuelle responser (procent af rigtige responser, der gives 3 gange i træk eller mere)
- Læringsscore (Antal korrekte responser i de sidste 40 dæk)
- Total score (Samlet score for performance i hele testen)
- Forsøg til at opnå 1. Kategori (Antallet af forsøg deltageren bruger på at opnå en strategi til første opgave)
- Unikke fejl (Fejl der matcher nogen sorteringskategori)
- Unikke responser (Responser der ikke matcher nogen sorteringskategori)

3.3. Opsummering

I ovenstående beskrives den proces som blev gennemgået sammen med de overvejelser der blev gjort i løbet af tilblivelsen af dette speciale. I henhold til specialets problemformulering blev fokus holdt på to patientgrupper, navnlig patienter med SZ og FS. Der blev foretaget to systematiske reviews for at belyse den valgte problemformulering på en overbliksskabende og grundig måde. Et review blev foretaget for at undersøge de sammenligningsstudier af de to patientgrupper der allerede eksisterede, mens Review 2 i udgangspunktet blev foretaget for at indsamle de studier, der har undersøgt patientgrupperne individuelt i forhold til en rask kontrolgruppe.

De testparametre, der blev udvalgt til at sammenligne de to valgte patientgruppers eksekutive performance var IED, SoC, ToL og WCST, da disse anses for at være nogle af de mest velkendte og hyppigst anvendte eksekutive tests (Breedlove & Watson, 2013, p. 499; Cambridge Cognition Ltd., 2017, Intra-extra Dimensional Set Shift; Gurd et al., 2010, p. 89; p. 306f; pp. 705-708; Levaux, 2007, p. 111).

4. Resultater

I det følgende afsnit rapporteres indledningsvis resultaterne fra Review 1, som inkluderer de sammenligningsstudier, der eksisterer mellem de to patientgrupper og raske kontrolpersoner. Dernæst følger resultaterne af Review 2, hvor tekster der undersøger den ene af de to patientgrupper over for en rask kontrolgruppe. Afsnittene er begge opbygget således, at resultater rapporteres i henhold til hver enkelt af de valgte neuropsykologiske tests, for til sidst at præsentere en kvalitetsvurdering af de inkluderede studier.

4.1. Review 1 - Sammenligningsstudier

Resultaterne af dette review gennemgås kort i det følgende, og diskuteres senere i relation til resultaterne af Review 2 i diskussionsdelen af specialet. For oversigt over forfattere, udgivelsesår, design, deltagere, neuropsykologiske mål og resultater, se Tabel 1.

Tabel 1 <i>Tekstoversigt – Review 1</i>				
Forfatter/årstal	Design	Deltagere	Neuropsykologiske mål	Resultater
Haut et al., 1996	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 12) Venstresidig FS (N=7) Højresidig FS (N=8) Højresidig PS (N=9) HC (N = HC)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ og FS (højresidig) relativt til HC på persevererende fejl, persevererende responser, procent konceptuelle responser, længste antal persevererende responser i træk. FS (venstresidig) var sammenlignelig med HC. Ingen sign. forskel fundet på kategorier opnået, fejl i at fastholde sæt eller strenge af persevererende responser.
Mazza et al., 2007	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 20) Venstresidig medial FS (N = 9) Højresidig medial FS (N = 9) HC (N = 20)	ToL WCST	Sign. gruppeforskel i ToL. FS (venstresidig) var dårligere end alle grupper. FS (højresidig) næst-dårligst, SZ var næst-bedst og HC klarede sig bedst. Sign. gruppeforskelle på persevererende fejl og kategorier opnået i WCST. Samme mønster som for ToL på begge variable.
Okruszek & Rutkowska, 2013a	Case-kontrol	SZ (N = 30) Dorsolateral FS (N = 30) HC (N = 30)	ToL	Sign. dårligere performance hos SZ og FS relativt til HC på kategorier opnået og udførelsestid. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på planlægningsstid. Sign. dårligere performance hos FS relativt til HC på perfekte løsninger. Ingen sign. forskel fundet mellem SZ og FS.
Pantelis et al., 1999	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 51)	IED	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til

		FS (N = 22) HC (N = 18)		HC og FS på frafald (IDS, IDR, EDS, EDR), forsøg til at opnå kategori (SD, SDR, IDS, IDR, EDS), antal fejl (SDR, IDS, IDR). Sign. dårligere performance hos FS relativt til HC på frafald (EDS), forsøg til at opnå kategori (EDS). Med anden statistisk metode: Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC og FS på frafald (ID, IDR, EDS), forsøg til at opnå kategori (SD, SDR, IDR) og antal fejl (IDR). Sign. dårligere performance hos FS relativt til HC på frafald (EDS). Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal fejl (SDR). Ingen sign. forskel på FS og SZ på forsøg til at opnå kategori (CDR).
Pantelis et al., 1997	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 36) Højresidig FS (N = 15) Venstresidig FS (N = 8) Parkinson's (N = 29) Unilateralt temporalt skadede (N = 29) 2 HC grupper (N = 31; N = 29)	SoC	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til FS og HC på perfekte løsninger (level 3), overflødige træk (level 3), udførelsestid (alle levels) og efterfølgende tænketid. Ingen sign. forskkel på løsninger med maksimalt tilladt antal træk. Sign. dårligere performance hos SZ og FS relativt til HC på perfekte løsninger (alle levels), overflødige træk (level 5) og efterfølgende tænketid. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på indledende tænketid.
Sullivan et al., 1993	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 22) Unilateral, dorsolateral FS (N = 7) KA (N = 20)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ og FS relativt til HC på kategorier opnået, antal fejl, antal rigtige, persevererende responser, persevererende fejl, procent persevererende fejl.

	HC (N = 16)	procent konceptuelle responser. Ingen sign. forskel fundet på antal rigtige-10/kategori, tidligere kategori perseverationer, non-persevererende fejl, unikke responser, forsøg til at opnå første kategori, fejl i at fastholde sæt eller læringsscore.
"Sign." = Signifikant "SZ" = Skizofrenipatienter "FS" = Patienter med frontal hjerneskade "HC" = Raske kontrolpersoner "PS" = Posteriort skadede "KA" = Kronisk alkoholikergruppe		

Tabel 2 Signifikante gruppeforskelle, Review 1 - IED		
Tekster	Forsøg til at opnå kategori	Frafald
Pantelis et al., 1999	SZ < FS < HC	SZ < FS < HC
" < " = Signifikant dårligere end " = " = Ingen signifikant forskel		

4.1.1. IED

Et ud af de seks inkluderede studier sammenligner FS- og SZ patienter med en rask kontrolgruppe på IED (se Tabel 2).

Studiets resultater peger på, at SZ patienter generelt klarer sig dårligere end gruppen med FS på større dele af testen. SZ patienter udviste generelt større dysfunktioner på alle levels, hvilket både inkluderer indlæring af testens regler, intra dimensional set-shifting og ekstra dimensional set-shifting (Pantelis, 1999, pp. 258-662). Derimod viste FS gruppen primært dysfunktioner på stadiet der krævede ekstra dimensional set-shifting (ibid.). Dette stadie kræver involvering af flere kognitive evner på en gang, da patienten skal forholde sig til flere muligheder end på tidligere stadier (Cambridge Cognition Ltd., 2017, Intra-extra Dimensional Set Shift). Herfor kan det siges, at FS patienterne i dette studie først lader til at fejle, når opgaverne bliver mere komplicerede, og kræver større kognitiv kontrol. Begge patientgrupper klarer sig dog signifikant dårligere end raske kontrolpersoner på nogle stadier (se Tabel 2).

Opsummering

Sammenfattende kan det udledes, at begge patientgrupper oplever vanskeligheder i forhold til at skifte strategi, når dette bliver nødvendigt, hvilket fører til en mere rigid måde at løse givne opgaver på. SZ patienterne havde desuden omfattende vanskeligheder med at lægge og fastholde en hensigtsmæssigt og effektiv strategi i forhold til problemløsning (se Tabel 2).

4.1.2. SoC

Et ud af seks studier sammenligner FS- og SZ patienter med raske kontrolpersoner på SoC (se Tabel 3).

At SZ- og FS patienter generelt klarede sig dårligere end raske kontrolpersoner blev tydeligere ved stigende sværhedsgrad (Pantelis 1997, p. 1830-1833). Det indikerer, at begge de patientgrupper får vanskeligere ved at opretholde normal performance, jo

Tabel 3 <i>Signifikante gruppeforskelle, Review 1 - SoC</i>						
Tekster	Perfekte løsninger	Overflødige træk	Løsninger med max. tilladt antal træk	Udførelsestid	Indledende tænketid	Efterfølgende tænketid
Pantelis et al., 1997	SZ < FS < HC	SZ < FS < HC	SZ = FS = HC	SZ < FS = HC	SZ < HC	SZ < FS < HC
"<" = Signifikant dårligere end "=" = Ingen signifikant forskel						

Tabel 4				
Signifikante gruppeforskelle, Review 1 - ToL				
Tekster	Antal løste opgaver	Udførelsestid	Planlægningsstid	
Okruszek & Rutkowska, 2013a	SZ = FS < HC	SZ = FS < HC	SZ = FS < HC	
"≤" = Signifikant dårligere end				
"=" = Ingen signifikant forskel				

mere krævende en opgave bliver, hvilket resulterer i en gradvist større forskel mellem patientgrupperne og de raske kontrolpersoner (se Tabel 3).

Opsummering

Sammenfattende peger studiets resultater på problemer med ineffektive evner til planlægning hos både SZ- og FS patienter, selvom ingen af grupperne var så hæmmede på nogen af opgaverne, at det ikke kunne gennemføre dem med mindre end det højest tilladte antal træk. SZ patienter viste endvidere mere omfattende problemer med planlægning end de to andre grupper til trods for, at de brugte længere tid på opgaverne (se Tabel 3).

4.1.3. *ToL*

To ud af seks studier sammenligner FS- og SZ patienter med raske kontrolpersoner på ToL (se Tabel 4).

Den ene tekst påpeger, at der er signifikante gruppeforskelle mellem FS patienter, SZ patienter og raske kontrolpersoner på testen, men uddyber ikke, hvilke grupper der er signifikant forskellige fra hinanden, hvilket gør, at teksten ikke er brugbar til denne rapportering (Mazza et al., 2007, p. 17).

Studiet finder, at SZ patienter dermed ligner patienter med dorsolaterale PFC skader i deres performance på alle undersøgte variable (Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 921) (se Tabel 4).

Opsummering

Opsummerende kan disse resultater tolkes som, at begge grupper af patienter har mindre effektive planlægningsevner relativt til raske kontrolpersoner, selvom begge patientgrupper bruger markant længere tid på opgaverne. Derimod kan det også udledes, at de to patientgrupper udviser lignende evner til at planlægge effektive løsninger på de opstillede opgaver (se Tabel 4).

Tabel 5.1 <i>Signifikante gruppeforskelle, Review 1, del 1 - WCST</i>						
Tekster	Kategorier opnået	Antal rigtige	Antal fejl	Fejl i at fastholde set	Non-persevererende fejl	Persevererende fejl
Haut et al., 1992	SZ = FS = HC			SZ = FS = HC		SZ = FS < HC
Sullivan et al., 1993	SZ = FS < HC	SZ = FS = HC	SZ = FS = HC	SZ = FS = HC	SZ = FS = HC	SZ = FS < HC
" < " = Signifikant dårligere end						
" = " = Ingen signifikant forskel						

Tabel 5.2 <i>Signifikante gruppeforskelle, Review 1, del 2 - WCST</i>						
Tekster	Persevererende responser	Procent persevererende responser	Procent konceptuelle responser	Læringscore	Forsøg til at opnå 1. kategori	Unikke responser
Haut et al., 1992	SZ = FS < HC		SZ = FS < HC			
Sullivan et al., 1993	SZ = FS < HC	SZ = FS < HC	SZ = FS < HC	SZ = FS = HC	SZ = FS = HC	SZ = FS = HC
" < " = Signifikant dårligere end						
" = " = Ingen signifikant forskel						

4.1.4. WCST

I tre ud af de seks inkluderede studier gives deltagerne en WCST (se Tabellerne 5.1 og 5.2).

Den ene tekst påpeger, at der er signifikante gruppeforskelle mellem FS patienter, SZ patienter og raske kontrolpersoner på testen, men uddyber ikke, hvilke grupper der er signifikant forskellige fra hinanden, hvilket gør, at teksten ikke er brugbar til denne afrapportering (Mazza et al., 2007, p. 17).

I forhold til de tre variable relateret til persevererende adfærd, som betyder, at patienten hænger fast i eller gentager en bestemt aktivitet, der ikke længere tjener et formål, peger to studier ud af to studier, der undersøger disse variable på en lignende dysfunktion mellem SZ- og FS patienter relativt til raske kontrolpersoner.

To ud af to studier viser, at patientgrupperne klarer sig dårligere i forhold til raske kontrolpersoner på variabelen konceptuelle responser. Dette er en variabel der indikerer, hvor godt deltageren forstår testens koncept, og svarer på en meningsfuld måde.

To af tre studier finder desuden, at patientgrupperne opnår færre kategorier end de raske kontrolpersoner, mens et studie ikke finder en signifikant forskel (se Tabellerne 5.1 og 5.2).

Opsummering

Opsummerende peger resultaterne på, at de to patientgrupper udviser lignende problemer med at skifte til en mere hensigtsmæssig strategi, når den anvendte strategi ikke længere er brugbar. Dette tyder på en dårligere evne hos begge patientgrupper til at være fleksible i deres tankesæt under problemløsning (se Tabellerne 5.1 og 5.2).

4.1.5. Kvalitetsvurdering

Kvalitetsvurderingens resultater præsenteres kort her og adresseres yderligere i diskussionsafsnittet (se Tabel 6).

Som det ses i Tabel 6 ovenfor har ingen af studier opnået at opfylde alle kvalitetskravene fra skemaet. De tre studier, hvis kvalitetsvurdering er højest, (Haut et al., 1996; Okruszek & Rutkowska, 2013a; Pantelis et al., 1999), opfylder fem af ti kriterier.

Et af de punkter, der blev bemærket i kvalitetsvurderingsskemaet var relativt små samples størrelser i alle studier (se udvælgelse, item 2 i Tabel 6), hvor ingen af de pågældende studier levede op til det satte kriterium om mindst 50 deltagere i hver undersøgelsesgruppe, henholdsvis FS, SZ og raske kontrolpersoner.

En anden observation var i forhold til udvælgelsen af kontrolgruppe (se udvælgelse, item 3 i Tabel 6). Her opfylder to af de seks studier inklusionskriteriet om en kontrolgruppe valgt uden tydelig mulighed for bias, hvilket vil sige, at de er rekrutteret i lokalområdet, hvor patientgruppen er rekrutteret.

Fem af seks studier har taget højde for alder og generelt kognitivt funktionsniveau i matching af kontrolgruppe til cases (se sammenlignelighed, item 1 i Tabel 6). Dette er sket enten ved matching mellem grupperne fra start eller gennem statistisk kontrol for forstyrrende variable i analysen af de indsamlede data.

Fem ud af de seks studier opfylder kvalitetskriteriet om, hvorvidt resultaterne er tilstrækkeligt bekræftet, så læseren kan danne sig et billede af de empiriske resultater, som er fundet gennem studiet (se gennemsigthed, item 2 i Tabel 6). Kravene for at opfylde dette kriterium har krævet rapportering af enten gennemsnit og standardafvigelser eller median og kvartiler, samt at informere om, hvori eventuelle signifikante gruppeforskelle ligger.

Læseren kan dermed bemærke at resultater fra de tre studier, der samlet set vurderes til at have den højeste kvalitet blandt de inkluderede studier (ibid.) nødvendigvis vejer tungere i bevisbyrden omkring eventuelle neuropsykologiske ligheder og forskelle, der rapporteres i dette studie. Dog er teksternes kvalitet begrænset til de enkelte tests, som anvendes i studierne.

Tabel 6 Kvalitetsvurdering – Review 1														
Tekst	Udvælgelse				Sammenlignelighed				Gennemsnitlighed					
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Haut et al., 1996	*	-	-	*	**	-	*	-	-	-	*	-	-	*
Mazza et al., 2007	*	-	-	-	**	-	**	-	-	-	**	-	-	-
Okruszek & Rutkowska, 2013a	*	-	-	-	**	-	-	-	*	*	-	-	*	-
Pantelis et al., 1999	-	-	*	-	**	-	*	-	-	*	**	-	-	*
Pantelis et al., 1997	*	-	*	-	**	-	*	-	-	-	-	-	-	*
Sullivan et al., 1993	*	-	-	*	-	-	-	*	-	-	-	*	*	*
"**" = Opfylder kriteriet "***" = Opfylder kriteriet "-" = Opfylder ikke kriteriet														

Tabel 7 Tekstoversigt – Review 2				
Forfatter/årstal	Design	Deltagere	Neuropsykologiske mål	Resultater
Abbruzzese, Bellodi, Ferri & Scarone, 1995	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 25) OCD (N = 25) HC (N = 25)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på persevererende fejl og antal fejl, men ikke på kategorier opnået.
Abbruzzese, Ferri & Scarone, 1996	Case-kontrol	Kronisk paranoid SZ (N = 66) Kronisk non-paranoid SZ (N = 75) HC (N = 59)	WCST	Sign. dårligere performance hos begge SZ relativt til HC på persevererende fejl, antal fejl og kategorier opnået. Sign. dårligere performance hos paranoid SZ relativt til HC og non-paranoid SZ på persevererende fejl. Ingen sign. effekt af symptomscore eller varighed af sygdom.
Abbruzzese, Ferri & Scarone, 1997	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 60) OCD (N = 60) HC (N = 30)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på persevererende fejl. Sign. dårligere performance hos paranoid SZ relativt til non-paranoid SZ på persevererende fejl. Ingen sign. effekt af køn, symptomscore eller sygdomsvarighed.
Altshuler et al., 2004	Case-kontrol	SZ (N = 20) Bipolar (N = 40) HC (N = 22)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til andre grupper på persevererende fejl og kategorier opnået. Efter statistisk korrektion var kun kategorier opnået sign.
Andrés & van der Linden, 2001	Case-kontrol	FS (N = 13) HC (N = 13)	ToL (CT/MRI)	Ingen sign. forskel fundet mellem FS og HC på antal træk, indledende tænketid og efterfølgende tænketid på opgaver med under tre træk. Sign. dårligere performance hos FS relativt til HC på efterfølgende tænketid

ved opgaver med 5 træk. På opgaver med 5 træk: Ingen sign. forskel på indledende tænketid eller antal træk ved opgaver med 5 træk.				
Anselmetti et al., 2009	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 47) Forældre til SZ (N = 94) HC (N = 47) Forældre til HC (N = 94)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på persevererende fejl.
Asevedo et al., 2013	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 30) HC (N = 27)	ToL WCST, modificeret	Ingen sign. forskel på ToL, total score. Ingen sign. forskel fundet på kategorier opnået, persevererende fejl, fejl i at fastholde sæt eller konceptuelle responser på WCST.
Badcock, Michie & Rock, 2005b	Case-kontrol	SZ (N = 24) Bipolar (N = 14) HC (N = 33)	SoC	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på perfekte løsninger, overskydende træk, indledende og efterfølgende udførelsestid samt efterfølgende tænketid. Ingen sign. forskel fundet på indledende tænketid. Ved både SZ og HC korrelerede effektivitet i planlægning med reduceret tænke- og udførelsestid. Indledende og efterfølgende tænketid var stærkt positivt korrelerede hos SZ men ikke HC.
Bark, Dieckmann, Bogerts & Northoff, 2005	Case-kontrol	Katatonisk SZ (N = 8) Paranoid SZ (N = 19) HC (N = 26)	WCST, modificeret	Sign. dårligere performance hos begge SZ relativt til HC på antal fejl og kategorier opnået. Ingen sign. forskel fundet mellem SZ grupper.
Battaglia et al., 1994	Case-kontrol	SZ (N = 35) Skizotypi (N = 15) HC (N = 25)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til andre grupper på kategorier opnået, persevererende fejl, antal fejl, antal forsøg og procent konceptuelle responser, men ikke på fejl i at fastholde sæt.
Bellini et al., 1991	Case-kontrol	SZ (N = 117) HC (N = 68)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl og antal fejl. En matematisk model placerede

deltagere i kategorier baseret på performance, 71,43 % placeres korrekt. 35 SZ kategoriseret som HC. Efter statistisk kontrol skyldtes dette hverken alder, alder for diagnose, længde af sygdom, SZ subtype eller sygdomsforløb. Sign. dårligere performance hos alle SZ grupper relativt til HC grupper på kategorier opnået, antal rigtige, procent persevererende responser, procent persevererende fejl og antal fejl. SZ grupper var ikke sign. forskellige fra hinanden. Ingen sign. forskel fundet på non-persevererende fejl.			
Beninger et al., 2003	Case-kontrol	2 SZ grupper medicineret med typiske anti-psykoterika (N = 20 og 18) 2 SZ grupper medicineret med atypiske anti-psykoterika (N = 20 og 18) 2 HC grupper (N = 32 og 18)	WCST
Berdia & Metz, 1998	Case-kontrol	SZ (N = 28) HC (N = 18)	WCST, modificeret + computeriseret
Bersani, Clemente, Gherardelli & Pancheri, 2004	Case-kontrol	SZ (N = 26) HC (N = 22)	WCST
Bora, Veznedaroglu & Vahip, 2016	Case-kontrol	SZ (N = 54) Bipolar (N = 43) HC (N = 27)	WCST

som 'meget hæmmet'. SZ patienter som tilhørte denne gruppe havde sign. flere negative symptomer end andre, men ingen sign forskel i forhold til køn, alder, alder for onsets, varighed af sygdom eller positiv symptom score.				
Bornstein et al., 1990	Case-kontrol	Paranoid SZ (N = 28) Non-paranoid SZ (N = 27) Skizoaffectiv (N = 52) HC (N = 52)	WCST	Sign. dårligere performance hos non-paranoid SZ relativt til paranoid SZ og skizoaffectiv på persevererende fejl. Alle kliniske grupper var sign. dårligere end HC. Total symptom score korrelerede sign. med persevererende fejl.
Breton et al., 2011	Case-kontrol	SZ (N = 52) Raske 1. gradsslægtninge (N = 55) HC (N = 53)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl og non-persevererende fejl. Ingen sign. forskel mellem SZ og raske 1. gradsslægtninge.
Brewer, Edwards, Anderson, Robinson & Pantelis, 1996	Case-kontrol	SZ (N = 27) HC (N = 19)	WCST, modificeret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl, non-persevererende fejl og fejl i at fastholde sæt. Der var en sign. korrelation mellem flere negative, men ikke positive symptomer, og dårligere WCST performance.
Bustini et al., 1999	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 28) HC (N = 28)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, procent persevererende fejl, antal fejl og fejl i at fastholde sæt. Negativ symptom score korrelerede sign. med fejl i at fastholde sæt. Høj score i vrangforestillinger korrelerede sign. med procent persevererende fejl.
Butler, Jenkins, Sprock & Braff, 1992	Case-kontrol	Kronisk paranoid SZ (N = 48) Blandet diagnose (N =	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til begge grupper på persevererende adfærd. SZ med dårlig score på WCST var sign. ældre, havde været syge længere og havde lavere

			18) HC (N = 27)		ordforrådscore (WAIS) end SZ med bedre score på WCST. Antal hospitaliseringer og højere negativ symptomscore korrelerede relativt højt med WCST performance.
Camozzato & Chaves, 2002	Case-kontrol	SZ (N = 36) HC (N = 72)	WCST, computeriseret		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal rigtige, non-persevererende fejl, persevererende fejl, persevererende responser, procent konceptuelle responser, forsøg til at opnå første kategori, antal fejl, kategorier opnået og procent persevererende fejl. Der var ikke sign. forskel på fejl i at fastholde sæt og læringscore.
Chen et al., 2013	Case-kontrol	Paranoid late-onset SZ (N = 20) HC (N = 17)	WCST, computeriseret (MRI)		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, antal fejl og persevererende fejl, men ikke på total WCST score.
Chen, Chen & Lieh, 2000	Case-kontrol	SZ (N = 23) Raske søskende (N = 21) HC (N = 26)	WCST		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået og persevererende fejl. Højere negativ symptomscore korrelerede sign. med flere persevererende fejl.
Chung, Chung, Jung, Chang & Hong, 2010	Case-kontrol	SZ, som har begået mord (N = 51) SZ, som ikke har begået mord (N = 50) HC (N = 50)	WCST		SZ grupper differentierede ikke sign. fra hinanden på nogen variable. Sign. dårligere performance hos begge SZ grupper relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl og procent persevererende responser.
Condray, Steinhauer & Goldstein, 1992	Case-kontrol	SZ (N = 36) Raske søskende (N = 41) HC (N = 18)	WCST		Ingen sign. gruppeforskelle på kategorier opnået eller persevererende fejl.
Daban et al., 2005	Case-kontrol	SZ, umedicinerede (N = 19) SZ, medicinerede (N =)	WCST, modificeret		Sign. forskelle fundet på persevererende fejl. SZ grupperne differentierede ikke sign. fra hinanden, men var sign. dårligere end HC på persevererende fejl, men ikke kategorier opnået

Mete, 2012			Sporadisk SZ (N = 30) Raske forældre til F-SZ (N = 37) Raske forældre til S-SZ (N = 44) HC til SZ grupper (N = 30) HC til forældregrupper (N = 40)		grupper relativt til HC på kategorier opnået. Der var ikke sign. forskel på SZ grupper.
Everrett, Lavoie, Gagnon, Gosselin, 2001	Case-kontrol	SZ, paranoid (N = 18) SZ, non-paranoid (N = 12) HC (N = 30)	WCST		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl, persevererende responser, forsøg for at opnå første kategori og konceptuelle responser. Ingen sign. Forskel fundet mellem paranoide og non-paranoide SZ patienter på antal forsøg for at opnå første kategori, kategorier opnået, persevererende fejl, fejl i at fastholde sæt og konceptuelle responser.
Ezzatpanah, Shariat & Tehrani-doost, 2014	Case-kontrol	SZ (N = 30) Methamfetaminbrugere (N = 30) HC (N = 30)	WCST, modificeret		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal rigtige, persevererende fejl og kategorier opnået.
Feldmann, Schuepbach, von Rickenbach, Theodoridou & Hell, 2006	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 22) HC (N = 20)	SoC WCST (fTDC)		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på udførselstid ved lette problemer (2-3 træk) og overskydende træk på svære problemer (4-5 træk) på SoC. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl samt reaktionstid før og under kategori-skift på WCST.
Fossati, Amar, Raoux, Ergis	Case-kontrol	SZ (N = 14)	WCST, modificeret		Ingen sign. forskelle på kategorier opnået, antal

& Allilaire, 1999		Depression (N = 20) HC (N = 20)		fejl, persevererende fejl eller procent persevererende fejl.	
Franke, Maier, Hain & Klingler, 1992	Case-kontrol	SZ (N = 73)	WCST, modificeret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende responser, non-persevererende responser, antal rigtige og unikke responser. Performance korrelerede ikke sign. med symptomscorer.	
		Raske søskende (N = 33) Raske forældre (N = 28) HC (N = 35)		Sign. dårligere performance hos SZ med varighed >10 år relativt til SZ med varighed <10 år og HC på persevererende responser. Sign. dårligere performance hos SZ men varighed >10 år relativt til HC på persevererende fejl og kategorier opnået. WCST performance korrelerede ikke sign. med symptomscore efter korrektion.	
Freedman, Black, Ebert & Binns, 1998	Case-kontrol	SZ, varighed <10 år (N = 18) SZ, varighed >10 år (N = 15) HC (N = 24)	WCST, computeriseret (VBM)	Sign. dårligere performance hos FS relativt til HC på persevererende fejl og kategorier opnået. Baseret på Milners scoringssystem fandtes svage korrelationer mellem læsioner i område 8 og 25 og dårligere performance på perseveration. Med Heaton's scoringssystem fandtes stærke korrelationer mellem læsioner i område 25, samt en svag korrelation ifht. område 33, og dårligere performance på perseveration. Der var ingen sign. korrelation mellem læsioners størrelse og performance.	
		FS (N = 6) HC (N = 15)	WCST, modificeret (CT/MRI)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået og procent persevererende fejl.	
Friedman, Kenny, Jesberger, Choy & Meltzer, 1995	Case-kontrol	SZ (N = 20) HC (N = 24)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal fejl, persevererende fejl, non-persevererende fejl og kategorier opnået, men	
		SZ, 1. episode (N = 30) HC (N = 19)	WCST (MR)		

Giakoumaki, Roussos, Pallis & Bitsios, 2011	Case-kontrol	SZ (N = 16) Raske søskende (N = 16) HC (N = 17)	WCST, computeriseret	ikke forsøg til at opnå første kategori. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, antal fejl og non-persevererende fejl, men ikke på persevererende fejl.
González-Hernández et al., 2003	Case-kontrol	SZ (N = 12) HC (N = 12)	WCST, computeriseret (EEG/ERP)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået.
Gooding & Tallent, 2002	Case-kontrol	SZ (N = 34) Skizoaftaktiv (N = 23) HC (N = 30)	WCST, computeriseret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl, non-persevererende fejl, forsøg til at opnå første kategori og konceptuelle responser, men ikke på fejl i at fastholde sæt.
Hartman, Steketee, Silva, Lanning, Andersson, 2003	Case-kontrol	SZ (N = 28) HC (N = 28)	WCST, modificeret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl og non-persevererende fejl. At tage testen anden gang reducerede antallet af persevererende, men ikke non-persevererende, fejl signifikant. Subtype af SZ og længde af sygdommen korrelerede ikke sign. med performance.
Hasenkamp et al., 2011	Case-kontrol	SZ (N = 107) HC (N = 94)	WCST	Ingen sign. Forskelle fundet på persevererende fejl.
Hori et al., 2006	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 67) HC (N = 92)	WCST, computeriseret + modificeret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl (Milner), persevererende fejl (Nelson) og antal fejl. Patienter med standardbehandling af anti-psykotika klarede sig bedre end patienter med non-standardbehandling af anti-psykotika på antal fejl. Patienter behandlet med atypiske anti-psykotika klarede sig bedre end patienter behandlet med typiske anti-psykotika på antal fejl og persevererende fejl (Nelson).

Hsu et al., 2015	Case-kontrol	SZ (N = 30) Depression (N = 30) HC (N = 30)	WCST, modificeret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til andre grupper på persevererende fejl men ikke kategorier opnået.
Huang, Lo, Chen, Chen & Cheng, 2006	Case-kontrol	SZ (N = 43) HC (N = 40)	WCST (ERP)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal fejl, antal persevererende responser, antal persevererende fejl, non-persevererende fejl, antal forsøg til at opnå første kategori og læringsscore. Ingen sign. Forskelle fundet på kategorier opnået, procent konceptuelle responser eller fejl i at fastholde sæt.
Hurtado, Triviño, Arnedo, Roldán & Tudela 2016	Case-kontrol	SZ (N = 19) Bipolar (N = 15) HC (N = 18)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på fejl i at fastholde sæt. Ingen sign. forskelle fundet på kategorier opnået eller forsøg til at opnå første kategori.
Jaracz, Patrzala, & Rybakowski, 2012	Case-kontrol	Paranoid SZ (N = 43) HC (N = 45)	WCST, computeriseret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl, persevererende responser, non-persevererende fejl og procent konceptuelle responser.
Kéri, Kelemen, Benedek & Janka, 2001	Case-kontrol	SZ (N = 22) HC (N = 20)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal fejl og persevererende fejl.
Kalayci, Özdel, Sözeri-Varna, Kiroğlu & Tümkaya, 2012	Case-kontrol	SZ (N = 15) Skizoaftaktiv (N = 15) Bipolar (N = 15) HC (N = 15)	WCST (HMRS)	Ingen sign. forskelle fundet ifht. kategorier opnået eller persevererende fejl.
Karoumi, Ventre-Dominey, Vighetto, Dalery, d'Amato, 1998	Case-kontrol	SZ (N = 14) HC (N = 14)	WCST, modificeret (EOG)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal fejl af persevererende fejl, men ikke på kategorier opnået.
Kawasaki et al., 1993	Case-kontrol	SZ (N = 10) HC (N = 10)	WCST (SPECT)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på unikke fejl. Ingen sign. forskelle fundet på kategorier opnået, antal rigtige, antal fejl, persevererende fejl eller non-persevererende fejl.

Kim, Kim, Koo, Yun & Won, 2015	Case-control	SZ (N = 34) Bipolar (N = 34) Raskel. gradsslægtninge til SZ (N = 31) Raske 1. gradsslægtninge til bipolar (N = 29) HC (N = 34)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på persevererende fejl, men ikke på kategorier opnået.
Kim et al., 2008	Longitudinel	SZ (N = 49) HC (N = 100)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal fejl, persevererende responser, persevererende fejl, non-persevererende fejl, konceptuelle responser, kategorier opnået ved alle testninger. Ingen sign. forskelle fundet på antal rigtige. Antal rigtige korrelerede sign. med positiv symptomscore. Antal fejl og non-perservererende fejl korrelerede sign. med generel symptomscore. Non-perservererende fejl korrelerede sign. med negativ symptomscore.
Kim et al., 2012	Case-control	Kronisk SZ (N = 30) HC (N = 33)	WCST, computeriseret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl og antal fejl.
Lam, Raine & Lee, 2014	Case-control	SZ (N = 58) HC (N = 61)	ToL	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på total tid, total score og nøjagtighed. Signifikans forsvandt ved statistisk kontrol for socialkognitive evner.
Landrø, Pape-Ellefson, Hagland & Odland, 2001	Case-control	SZ (N = 33) HC (N = 33)	WCST	Ingen sign. forskelle fundet mellem SZ og HC på kategorier opnået eller persevererende fejl.
Laurent et al., 1999	Case-control	Kronisk SZ (N = 23) Raske 1. Gradsslægtninge (N = 47) HC (N = 34)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået. Ingen sign. forskelle fundet på persevererende fejl.
Lee et al., 2006	Longitudinel	SZ (N = 14)	WCST, modificeret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til

		HC (N = 14)	(fMRI)	HC på kategorier opnået. Ved både baseline og follow-up. Ingen sign. forskelle fundet på antal fejl og persevererende responser.
Lee, Chou, Li, Wan & Yen, 2007a	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 68) HC (N = 95)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på persevererende responser, non-persevererende responser, persevererende fejl og kategorier opnået.
Lee et al., 2007b	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 23) HC (N = 28)	WCST, computeriseret	Sign. dårligere performance på WCST relativt til HC på kategorier opnået og persevererende fejl.
Liu, Tam, Xie & Zhao, 2002	Case-kontrol	SZ (N = 21) HC (N = 12)	WCST, modificeret (rCBF)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal forsøg, kategorier opnået, persevererende fejl og non-persevererende fejl. Ingen sign. forskelle fundet på kategorier opnået.
Martino, Bucay, Butman & Allegri, 2007	Case-kontrol	SZ (N = 21) HC (N = 15)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal fejl og persevererende fejl. Ingen sign. association mellem WCST variable og længde af sygdom, positiv symptomscore eller negativ symptomscore.
Morice & Delahunty, 1996	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 17) HC (N = 17)	WCST ToL	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på persevererende fejl på WCST. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på perfekte løsninger på ToL.
Moritz et al., 2001	Case-kontrol	SZ (N = 25) OCD (N = 25) Depression (N = 25) HC (N = 70)	WCST, computeriseret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået og perseveration.
Morrens, Hulstijn, Lewi, De Hert & Sabbe, 2006	Case-kontrol	SZ (N = 58) HC (N = 48)	WCST, modificeret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, men ikke på persevererende fejl.
Morris, Rushe, Woodruffe & Murray, 1995	Case-kontrol	SZ (N = 30) HC (N = 27)	WCST ToL, computeriseret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl og procent persevererende fejl i WCST. Ingen sign.

forskelle fundet på non-persevererende fejl og antal fejl i WCST. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på indledende tid, udførelsestid og antal træk i ToL. Ingen sign. forskelle fundet på planlægningsstid i ToL. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal træk og antal perfekte løsninger i ToL.				
Ohrman et al., 2008	Case-kontrol	SZ (N = 43) HC (N = 37)	WCST, modificeret (MRS)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal rigtige og persevererende fejl både før og efter feed-back.
Okruszek & Rutkowska, 2013b	Case-kontrol	SZ (N = 30) HC (N = 30)	WCST ToL	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal træk og antal fejl i ToL. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået og persevererende fejl.
Ortuno, Arbizu, Soutullo & Bonelli, 2009	Case-kontrol	SZ (N = 18) HC (N = 13)	WCST (rCBF)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på persevererende fejl. Ingen sign. forskelle fundet på antal rigtige.
Parellada, Catafau, Catafau, Bernado & Lomeña, 2000	Case-kontrol	SZ, medicin naive (N = 14) SZ, medicinfrue (N = 11) HC (N = 15)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, antal rigtige og antal fejl. Ingen sign. Forskelle fundet på persevererende fejl. SZ, medicinfrue sign. dårligere performance på kategorier opnået, antal fejl og antal rigtige end SZ, medicinnaive.
Park, 1997	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 14) Bipolar (N = 13) HC (N = 15)	WCST, modificeret	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til bipolar og HC på antal fejl og persevererende fejl. Ingen sign. forskelle fundet på kategorier opnået.
Polimeni, Campbell, Gill, Sawatzky & Reiss, 2010	Case-kontrol	SZ (N = 20) Angst/depression (N = 20) HC (N = 20)	WCST	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået og persevererende fejl.
Rahimi, Hashemi &	Case-kontrol	SZ, positive symptomer	WCST	Sign. dårligere performance hos begge SZ

Mohamadi, 2011	(N = 25) SZ, negative symptomer (N = 25) Depression (N = 25) HC (N = 25)			grupper relativt til HC kategorier opnået, persevererende fejl og antal fejl. Højere negativ symptomscore var sign. associeret med flere persevererende fejl. Ingen andre sammenhænge fundet mellem symptomer og performance.
Raine et al., 1992	Case-kontrol Kronisk SZ (N = 17) Blandede psykiatriske patienter (N = 18) HC (N = 19)	WCST (MRI)		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på persevererende fejl. Ingen sign. forskel på kategorier opnået.
Saoud, Hueber, Mandran, Dalery & d'Amato, 1998	Case-kontrol SZ (N = 24) HC (N = 21)	WCST		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået og persevererende fejl.
Seidman et al., 1992	Case-kontrol SZ (N = 16) HC (N = 17)	WCST		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået og persevererende fejl.
Shum, Ungvari, Tang & Leung, 2004	Case-kontrol Kronisk SZ (N = 60) HC (N = 60)	WCST ToL		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, forsøg til at opnå første kategori, antal rigtige, antal fejl og persevererende fejl på WCST. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på total score på ToL.
Stratta, Daneluzzo, Bustini, Prosperini & Rossi, 2000	Case-kontrol SZ, mindre kroniske (N = 10) SZ, mere kroniske (N = 10) HC (N = 20)	WCST, computeriseret		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, antal fejl, persevererende fejl og procent persevererende fejl. Ingen sign. forskelle fundet på unikke fejl. Der var ikke sign. effekt af kronicitet.
Stratta, Prosperini, Daneluzzo, Bustini & Rossi,	Case-kontrol Kronisk SZ (N = 25)	WCST, computeriseret		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl,

2001		antal fejl og unikke fejl.	
		HC (N = 35)	
Tyson, Laws, Roberts & Mortimer, 2004	Case-kontrol	SZ (N = 28) HC (N = 17)	IED SoC
		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på stadier opnået, antal fejl, fejl op til ED shifting og fejl ved ED shifting i IED. Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på perfekte løsninger i SoC. Sign. langsommere indledende tænketid hos SZ ved opgaver, der krævede 3 træk i SoC. Sign. langsommere indledende tænketid hos HC ved opgaver der krævede 5 træk i SoC. Ingen sign. forskelle på opgaver der krævede 2 og 4 træk på indledende tænketid i SoC. Ingen sign. forskelle fundet på efterfølgende tænketid i SoC.	
Verdoux, Margin & Bourgeois, 1995	Longitudinal	SZ (N = 18) HC (N = 18)	WCST
		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået, persevererende fejl og antal fejl ved follow-up. Ingen sign. gruppeforskelle fundet ved baseline. Ingen sign. forskelle på medicinerede medicinfr patienter. Sign. dårligere performance hos SZ på anti-cholinergisk medicin relativt til SZ uden, på kategorier opnået, men ikke på antal fejl eller persevererende fejl.	
Wobrock et al., 2009	Case-kontrol	SZ (N = 24) Bipolar (N = 18) HC (N = 23)	WCST
		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på procent persevererende responser og kategorier opnået.	
Yamashita, Mizuno, Nemoto & Kashima, 2005	Case-kontrol	Kronisk SZ (N = 49) HC (N = 28)	WCST
		Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på kategorier opnået og persevererende fejl.	

Yun et al., 2011	Case-kontrol	SZ, bedret (N = 26) SZ, uden bedring (N = 28) HC (N = 33)	IED	Sign. dårligere performance hos SZ uden bedring relativt til HC på antal fejl, justeret antal fejl og fejl op til ED shifting, men ikke på stadier opnået. Ingen sign. forskelle fundet mellem bedret SZ og HC.
Zhu et al., 2010	Case-kontrol	SZ, første episode (N = 40) HC (N = 40)	ToL (NIRS)	Sign. dårligere performance hos SZ relativt til HC på antal rigtige og performance scores ved alle typer problemer.
"Sign." = Signifikant "SZ" = Skizofrenipatienter "FS" = Patienter med frontal hjerneskade "HC" = Raske kontrolpersoner				

Tabel 8				
Signifikante gruppeforskelle, Review 2 - IED				
Tekster	Antal fejl	Fejl op til ED shifting		Stadier Opnået
Tyson et al., 2004	SZ < HC	SZ < HC	SZ < HC	SZ < HC
Yun et al., 2011	SZ < HC	SZ < HC		SZ = HC
"<" = Signifikant dårligere end "=" = Ingen signifikant forskel				

4.2. Review 2 - Separate studier

Resultaterne af dette review gennemgås kort i det følgende, og diskuteres senere i relation til resultaterne af Review 1 i diskussionsdelen af specialet. For oversigt over forfattere, udgivelsesår, design, deltagere, neuropsykologiske mål og resultater, se Tabel 7.

4.2.1. IED

Denne test blev anvendt i to af de 91 inkluderede artikler, begge artikler omhandler SZ patienter (se Tabel 8).

Begge studier peger på en dysfunktion hos SZ patienter relativt til raske kontrolpersoner på de fleste variable, som blev undersøgt. Patienterne lavede flere fejl både generelt og på ekstra-dimensional set-shifting.

Et af de to studier peger på, at patienterne formåede at løse færre stadier (se Tabel 8).

Opsummering

Sammenfattende kan resultaterne tyde på, at SZ patienter generelt har vanskeligere end raske kontrolpersoner ved at lægge og fastholde en hensigtsmæssig strategi, og derefter skifte denne, hvis dette bliver nødvendigt. Det kan indikere en mere ufleksibel tankegang i forhold til problemløsning (se Tabel 8).

4.2.2. SOC

Denne test blev anvendt i tre artikler af de 91, der blev inkluderet i reviewet (se Tabel 9).

Resultaterne viser, at SZ patienter klarede sig dårligere end raske kontrolpersoner. Dette ses både i forhold til antallet opgaver løst med det minimale antal træk, der er nødvendigt, men også på antallet af overflødige træk i alle studier, der undersøger disse variable.

På tidsmål viste begge studier, der undersøger variablen, at SZ patienter havde en længere udførelsestid end raske kontrolpersoner, mens resultaterne i henhold til tænketid var mere blandede (se Tabel 9).

Tabel 9							
<i>Signifikante gruppeforskelle, Review 2 - SoC</i>							
Tekster	Perfekte løsninger		Overflødige træk	Indledende udførelsestid	Efterfølgende udførelsestid	Indledende tænketid	Efterfølgende tænketid
Badcock et al., 2005b	SZ < HC		SZ < HC	SZ < HC	SZ < HC	SZ = HC	SZ < HC
Feldmann et al., 2006	SZ < HC		SZ < HC	SZ < HC	SZ < HC	SZ = HC	SZ < HC
Tyson et al., 2004	SZ < HC					SZ < HC (lette opgaver) SZ > HC (svære opgaver)	SZ = HC
"<" = Signifikant dårligere end ">" = Signifikant bedre end "=" = Ingen signifikant forskel							

Opsummering

Sammenfattende tyder dette på, at SZ patienter har større dysfunktioner med planlægningsopgaver end raske kontrolpersoner, når problemer skal løses. Endvidere var patienterne langsommere til at foretage træk end kontrolpersonerne. Det vil sige, at selvom patienterne brugte længere tid på opgaven, så løste de dem fortsat dårligere (se Tabel 9).

4.2.3. *ToL*

Denne test var anvendt i ni af de 91 inkluderede studier (se Tabellerne 10.1 og 10.2).

Resultaterne viser dermed, at SZ patienter generelt klarede sig dårligere end raske kontroller på alle mål for, hvor godt opgaverne løses ifølge de studier der undersøger disse variable. Kun et studie finde ingen signifikante forskelle mellem SZ patienter og raske kontrolpersoner, hvilket er på den totale score (se Tabellerne 10.1 og 10.2).

Et studie sammenholder desuden en gruppe FS patienter med raske kontrolpersoner, hvilket ikke afslører nogle signifikante gruppeforskelle i forhold til det antal træk, som deltageren har behov for at løse opgaverne (se Tabellerne 10.1 og 10.2).

På tidsmålene viste næsten alle, at SZ gruppen generelt krævede mere tid til at løse opgaver end raske kontrolpersoner. En undtagelse var dog på planlægningstid, hvor de to grupper havde tilsvarende scores (se Tabellerne 10.1 og 10.2).

På tidsmålene viste det studie, der undersøgte denne gruppe desuden en tendens til, at FS patienter havde længere efterfølgende-, men ikke indledende tænketid. Dette var et resultat som blev tydelige ved sværere problemer (Andrés & van der Linden, 2001, p. 233).

Tabel 10.1 <i>Signifikante gruppeforskelle, Review 2, del 1 - ToL</i>								
Tekster	Total score	Performance score	Perfekte løsninger	Antal træk	Antal fejl	Antal rigtige	Nøjagtighed	
Andrés & van der Linden, 2001				FS = HC				
Asevedo et al., 2013	SZ = HC							
Lam et al., 2014	SZ < HC						SZ < HC	
Morice & Delahunty, 1996			SZ < HC					
Morris et al., 1995			SZ < HC	SZ < HC		SZ < HC		
Okruszek & Rutkowska, 2013b				SZ < HC		SZ < HC		
Shum et al., 2004	SZ < HC							
Zhu et al., 2010		SZ < HC			SZ < HC			
"<" = Signifikant dårligere end "=" = Ingen signifikant forskel								

Tabel 10.2 <i>Signifikante gruppeforskelle, Review 2, del 2 - ToL</i>						
Tekster	Total tid	Udførelsestid	Indledende tid	Planlægningsstid	Indledende tænketid	Efterfølgende tænketid
Andrés & van der Linden, 2001					FS = HC	FS < HC
Lam et al., 2014	SZ < HC					
Morris et al., 1995		SZ < HC	SZ < HC	SZ = HC		
"<" = Signifikant dårligere end "=" = Ingen signifikant forskel						

Opsummering

Opsummerende peger resultaterne på, at SZ patienter har en dårligere evne til planlægning end den hos raske kontrolpersoner, men det ene studie, der undersøger en FS gruppe finder ikke nogen signifikant planlægningsdysfunktion hos denne patientgruppe. SZ gruppen brugte desuden overordnet mere tid på opgaverne, hvilket yderligere understreger den dysfunktionelle planlægning i denne gruppe. Hos FS gruppen blev der også fundet en tendens til, at FS patienter brugte længere tid på at løse de sværere opgaver. Dette kan også pege på, at denne gruppe, som SZ gruppen, har nogle problemer i planlægning, når opgaver kræver mere af deres kognitive kapacitet, men at denne dysfunktion ikke er stor nok til at komme til syne i performancemål. Den udmønter sig måske så i stedet som længere tid til at tænke over løsningen (se Tabellerne 10.1 og 10.2).

4.2.4. WCST

Ud af de inkluderede artikler var der 85 af de 91 studier, der anvender denne test.

På trods af, at der anvendes forskellige versioner af WCST blandt de inkluderede artikler (for eksempel 128 kort eller 64 kort, computeriseret eller manuel), så skelnes der ikke herimellem i dette analyseafsnit, da specialet ikke behandler resultaterne statistisk, men udelukkende tager stilling til, om der vises en dysfunktion. Da variablene er de samme mellem forskellige versioner af testen, blev denne fremgangsmåde valgt. Skal tallene bearbejdes statistisk må man være opmærksom på, testversionerne, som kan forefindes i Tabellerne 11.1 og 11.2.

I forhold til variable, der omhandler persevererende adfærd, viser et stort flertal, at SZ patienter har en dysfunktion på dette område, navnlig persevererende fejl (57 af 70 studier der adresserer variablen), procent persevererende fejl (otte af otte studier der adresserer variablen), persevererende responser (otte af ni studier der adresserer variablen), procent persevererende responser (fire af fire studier der adresserer variablen) og perseveration (to af to studier der adresserer variablen) (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

Et studie adresserer desuden en FS gruppe over for en rask kontrolgruppe, og finder på persevererende fejl en signifikant forskel mellem disse to grupper (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

På andre variable, der fungerer som mål for fejl i testen, viser et flertal af studierne ligeledes, at SZ patienter klarer sig dårligere end raske kontrolpersoner, navnlig non-persevererende fejl (14 af 17 studier der adresserer variablen), antal fejl (27 af 32 studier der adresserer variablen), unikke fejl (to af tre studier der adresserer variablen) og unikke responser (et af et studie der adresserer variablen). Den eneste undtagelse til dette er på fejl i at fastholde sæt, hvor lige under halvdelen finder en signifikant gruppeforskel (fire af ni studier der adresserer variablen) (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

Størstedelen af de inkluderede studier finder desuden, at SZ patienter opnår færre kategorier end raske kontrolpersoner (55 af 74 studier der adresserer variablen) (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

Et studie adresserer variablen kategorier opnået hos en FS gruppe over for raske kontrolpersoner. Dette studie viser, at FS gruppen opnår færre kategorier (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

Andre variable der omhandler effektiviteten i deltagerens evne til at lægge en strategi og ændre den, når det bliver nødvendigt, viser også i størstedelen af de inkluderede studier, at SZ gruppen har dysfunktioner relativt til raske kontrolpersoner, navnlig antal rigtige (syv af ti studier der adresserer variablen), antal forsøg til at opnå første kategori (otte af ti studier der adresserer variablen), antal forsøg (to af to studier der adresserer variablen) og læringscore (to af tre studier der adresserer variablen) (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

I forhold til konceptuelle responser, hvor deltagerens forståelse for testens præmis måles, ses en dårligere performance hos SZ patienterne relativt til raske kontrolpersoner i størstedelen af studierne, navnlig konceptuelle responser (tre af fire studier der adresserer variablen og procent konceptuelle responser (fem af syv studier der adresserer variablen) (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

Kun et studie udregner en fuld WCST score, men finder her ingen signifikante gruppeforskelle (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

Tabel 11.1 <i>Signifikante gruppeforskelle - Review 2, del 1 - WCST</i>									
Tekst	Kategorier opnået	Forsøg til at opnå 1. kategori	Antal forsøg	Konceptuelle responser	Procent konceptuelle responser	Unikke fejl	Unikke responser	Læringscore	Perseveration
Abbruzzese et al., 1995	SZ = HC								
Abbruzzese et al., 1996,	SZ < HC								
Altshuler et al., 2004	SZ < HC								
Asevedo et al 2013	SZ = HC			SZ = HC					
Bark et al., 2005	SZ < HC								
Battaglia et al., 1994	SZ < HC		SZ < HC		SZ < HC				
Bellini et al., 1991	SZ < HC								
Beninger et al., 2003	SZ < HC								
Berdia & Metz, 1998	SZ < HC	SZ < HC			SZ < HC				
Bersani et al., 2004	SZ < HC								
Bora et al., 2016	SZ < HC								
Breton et al., 2011	SZ < HC								
Brewer et al., 1996	SZ < HC								

Tabel 11.2										
<i>Signifikante gruppeforskelle - Review 2, del 2 - WCST</i>										
Tekst	Antal fejl	Fejl i at fastholde set	Non-persevererende fejl	Persevererende fejl	Procent persevererende fejl	Persevererende responser	Procent persevererende responser	Antal rigtige	Total score	
Abbruzzese et al., 1995	SZ < HC			SZ < HC						
Abbruzzese et al., 1996	SZ < HC			SZ < HC						
Abbruzzese et al., 1997				SZ < HC						
Altshuler et al., 2004				SZ < HC						
Anselmetti et al., 2009				SZ < HC						
Asevedo et al., 2013		SZ = HC		SZ = HC						
Bark et al., 2005	SZ < HC									
Battaglia et al., 1994	SZ < HC	SZ = HC		SZ < HC						
Bellini et al., 1991	SZ < HC			SZ < HC						
Beninger et al., 2003	SZ < HC		SZ = HC		SZ < HC		SZ < HC	SZ < HC		
Berdia & Metz, 1998			SZ < HC	SZ < HC			SZ < HC			
Bersani et al., 2004		SZ < HC	SZ < HC	SZ < HC						
Bora et al.,				SZ < HC						

Hsu et al., 2015				SZ < HC						
Huang et al., 2006	SZ < HC	SZ = HC	SZ < HC	SZ < HC		SZ < HC				
Jaracz et al., 2012			SZ < HC	SZ < HC						
Kalayci et al., 2012				SZ = HC						
Karoumi et al., 1998	SZ < HC			SZ < HC						
Kawasaki et al., 1993	SZ = HC		SZ = HC	SZ = HC				SZ = HC		
Kéri et al., 2001	SZ < HC			SZ < HC						
Kim et al., 2015				SZ < HC						
Kim et al., 2008	SZ < HC		SZ < HC	SZ < HC		SZ < HC		SZ < HC	SZ = HC	
Kim et al., 2012	SZ < HC			SZ < HC						
Landrø et al., 2001				SZ = HC						
Laurent et al., 1999				SZ = HC						
Lee et al., 2007a				SZ < HC				SZ < HC		
Lee et al., 2007b				SZ < HC						
Lee et al., 2006	SZ < HC							SZ = HC		
Liu et al., 2002			SZ < HC	SZ < HC						

Opsummering

Opsummerende viser langt de fleste studier en dårligere evne til at lægge en strategi og til at ændre denne strategi, når dette kræves hos SZ patienter. Dette er også tilfældet hos FS patienter, men dette resultat er dog kun udledt af et enkelt studie. Desuden ses en markant højere tendens blandt SZ patienter, og endvidere hos FS patienter i et enkelt studie, til at udvise persevererende adfærd i testen relativt til raske kontrolpersoner. Disse faktorer peger på, at FS- og SZ patienter kan siges at have en mere rigid tankegang i forhold til problemløsning, i hvert fald på denne test (se Tabellerne 11.1 og 11.2).

4.3. Kvalitetsvurdering

Kvalitetsvurderingens resultater præsenteres kort her og adresseres yderligere i diskussionsafsnittet (se Tabel 12).

Ingen af de 91 inkluderede studier opfyldte alle de satte kriterier på samme tid, men 11 studier har mangler på maksimalt to af de ni kvalitetskriterier (Abbruzzese et al., 1997; Badcock, Michie & Rock, 2005b; Brewer, Edwards, Anderson, Robinson & Pantelis, 1996; Butler, Jenkins, Sprock & Braff, 1992; Chen et al., 2013; Chen et al., 2000; Gooding & Tallent, 2002; Hartman et al., 2003; Hori et al., 2006; Hurtado et al., 2016; Kim et al., 2008; Lam et al., 2014; Martino et al., 2007; Morris et al., 1995; Ohrman et al., 2008; Shum et al., 2004; Yun et al., 2011).

I forhold til hvorvidt den inkluderede sample er repræsentativ for deres pågældende population, så opfylder 5 af 91 studier dette kriterium i tilfredsstillende grad (se udvælgelse, item 2 i Tabel 12).

I forhold til udvælgelse af en rask kontrolgruppe, som ikke er tydeligt påvirket af bias opfylder 22 af 91 studier dette kriterium (se udvælgelse, item 3 i Tabel 12).

Alle studierne, på nær fem (Breton et al., 2011; Demeter et al., 2016; Everett et al., 2001; Ezzatpanah et al., 2014 & Friedman et al., 1995), opfyldte kriteriet om, at patientgruppen diagnosticeres og placeres i passende undersøgelsesgrupper på et tilstrækkeligt grundlag (se udvælgelse, item 1 i Tabel 12). Dette har inkluderet bilddannelsesmetoder ved grupperne med FS, og SZ patienter har fået stillet en diagnose på baggrund af DSM eller ICD kriterier.

Under det kvalitetskriterium der omhandler, hvorvidt der er taget højde for konsistensen i neuropsykologisk performance inden for de forskellige patientgrupper var der 59 af 91 studier, der ikke opfyldte dette (se sammenlignelighed, item 2 i Tabel 12).

20 studier adresserer ikke neuropsykologisk performance hos de pågældende patient- og kontrolgrupper på andre parametre end de fire udvalgte tests. Syv studier giver deltagerne andre end de udvalgte tests, men finder ikke yderligere dysfunktioner på disse. De resterende 64 artikler finder dysfunktioner på yderligere neuropsykologiske mål, foruden de valgte tests, som undersøges i dette speciale (Se Tabel 12).

Baseret på det overordnede billede i kvalitetsvurderingen vurderes det, at de fleste inkluderede artikler, udover de små sample størrelser, er af acceptabel kvalitet, men har dog alle et blandet billede af metodologiske mangler (se Tabel 12).

Tabel 12 Kvalitetsvurdering – Review 2													
Tekst	Udvælgelse				Sammenlignelighed				Gennemsligtighed				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Abbruzzese, et al., 1995	*	-	-	*	**	-	**	*	*	-	**	*	*
Abbruzzese, et al., 1996	*†	-	-	*	-		-		*				*
Abbruzzese, et al., 1997	*	-	-	*	**		-		*		*		*
Altshuler et al., 2004	*	-	-	*	**		-		*		**		*
Andrés & Van der Linden, 2001	*	-	-	-	**		-		*		*		*
Anselmetti et al., 2009	*	-	-	*	-		-		-		**		*
Asevedo et al., 2013	*	-	-	-	*		-		-		**		-
Badcock, et al., 2005b	*	-	*	*	**		-		*		**		*
Barka, et al., 2005	*	-	-	-	*		-		*		**		*
Battaglia et al., 1994	*	-	-	*	**		-		-		-		*
Bellini et al., 1991	*	-	-	-	**		-		*		**		*
Beninger et al., 2003	*	-	*	*	-		-		*		**		*
Berdia & Metz,	*	-	-	*	-		-		-		-		*

Hernández et al., 2003	*	-						*										*
Gooding & Tallent, 2002								*										*
Hartman, et al., 2003	*	-						*										*
Hasenkamp et al., 2011	*	*						*										*
Hori et al., 2006	*	*						*										*
Hsu et al., 2015	*	-						*										*
Huang et al., 2006	*	-						*										-
Hurtado et al., 2016	*	-						*										*
Jaracz et al., 2012	*	-						*										-
Kéri et al., 2001	*	-						*										-
Kalayci et al., 2012	*	-						*										*
Karoumi et al., 1998	*	-						*										*
Kawasaki et al., 1993	*	-						*										*
Kim et al., 2015	*	-						*										*
Kim et al., 2008	*	-						*										*
Kim et al., 2012	*	-						*										*
Lam et al., 2014	*	*						*										*
Landrø et al., 2001	*	-						*										*
Laurent et al.,	*	-						*										*

5. Diskussion

5.1. Neuropsykologiske ligheder og forskelle

Denne del af diskussionen har til formål at sammenholde fund fra de to foretagne reviews. I Review 1 undersøgte de eksisterende studier, der sammenligner SZ patienter med FS patienter.

Review 2 inkluderer studier med fokus på eksekutive vanskeligheder hos en af de to patientgrupper, som undersøges i dette speciale, over for en rask kontrolgruppe. Dette blev gjort for at undersøge nærmere, hvordan de to patientgrupper kunne tænkes at ligne hinanden i en større skala. Sammenligningsstudierne er få, og inkluderer små samples, og Review 2 blev derfor vurderet nødvendigt for at kunne drage konklusioner om eventuelle neuropsykologiske ligheder og forskelle på de udvalgte tests. Her fandtes en del flere studier, særligt studier der anvendte WCST.

5.1.1. *SZ over for FS*

IED

Størstedelen af de inkluderede studier, som anvender denne test peger på, at SZ patienter udviser en væsentlig dysfunktion i forhold til at lægge, fastholde og ændre strategi, når de præsenteres for en problemløsningsopgave. Dette blev understøttet af både studiet fra Review 1, som anvender testen (Pantelis et al., 1999, pp. 258-262), men også af begge de studier i Review 2, der anvender testen på SZ patienter (Tyson et al., 2004, pp. 232-235; Yun et al., 2011, pp. 1150-1152). I alle tilfælde blev det vist, at SZ patienter klarede sig signifikant dårligere end de raske kontrolpersoner. I sammenligningsstudiet var dette ligeledes tilfældet for FS gruppen, som dog ikke blev undersøgt i Review 2.

Der blev i sammenligningsstudiet ligeledes fundet en dysfunktion på testen hos FS patienter, men denne viste sig mere begrænset end hos SZ gruppen.

Det tyder på, at der eksisterer nogle ligheder i den performance, der udvises af henholdsvis SZ- og FS patienter, særligt i forhold til mere komplicerede opgaver med ekstra dimensional set-shifting. Det samme mønster i performance blev ikke fundet hos raske kontrolpersoner. Det vil sige, at begge grupper har vanskeligheder med at skifte strategi, hvis skiftet kræver for meget af deres kognitive kapacitet. FS gruppen udviser ikke de samme ligheder ved problemer der kræver mindre kognitiv opmærksomhed, navnlig intra dimensional set-shifting (Pantelis et al., 1999, pp. 258-266).

Studiet fandt nogle ligheder mellem SZ- og FS patienter på stadiet som krævede ekstra dimensional set-shifting. En subgruppe af SZ patienter med en høj negativ symptom-score udviste lignende performance i forhold til gruppen med FS (ibid., p. 266). Det var dermed kun nogle SZ patienter som udviste neuropsykologiske ligheder med FS patienter. Det indikerer en vis heterogenitet inden for SZ patienters kognitive evner. Interne gruppevariationer kan have betydning for den type hjælp, en patient har behov for i det daglige, og er derfor vigtige at tage højde for. Endvidere forsvinder grundlaget for en sammenligning mellem forskellige patientgruppers kognitive evner, hvis der ikke er konsistens inden for den ene gruppe.

Der var dog ingen studier i Review 2, som undersøgte IED performance hos FS patienter, hvorfor det ikke er muligt at sammenligne de to patientgrupper, foruden den der allerede eksisterer i teksten af Pantelis et al. (1999).

SoC

På denne test peger både Review 1 og 2 på, at der eksisterer en dysfunktion i patienternes evne til effektiv problemløsning og planlægning relativt til de raske kontrolpersoner. Dysfunktionen var dog ikke så stor, at patientgrupperne ikke kunne gennemføre tests på et fastlagt max. antal træk (Pantelis et al., 1997, pp. 1828-1835).

I sammenligningsstudiet, som adresserer lighederne i neuropsykologisk performance mellem de to grupper fandtes det, at SZ patienter havde en mere omfattende deficit på deres testperformance i forhold til FS patienter og raske kontrolpersoner, som i SoC afspejler evnen til planlægning (ibid., p. 1835). Dette var tilfældet til trods for, at SZ patienter brugte signifikant længere tid på at løse de stillede opgaver (ibid., pp. 1828-1835). Det kan pege på, at SZ patienter måske oplever større eksekution

tive dysfunktioner i deres daglige gøremål som følge af deres lidelse end patienter med FS. Dog må sammenligningen begrænses til denne specifikke test, da det er vanskeligt at sige, om lignende problemer også strækker sig til hverdagssituationer, og da mængden af studier, der anvender denne test er begrænset. Det peger dog på, at begge patientgrupper klarer sig dårligere end raske kontrolpersoner.

Dette er tankevækkende, når det tages til overvejelse, at mange studier, der undersøger patienter med SZ omtaler, at disse patienters eksekutive dysfunktioner skulle skyldes en frontal dysfunktion (Badcock et al., 2005a, p. 17; Bozikas et al., 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580), som dermed burde ligne dysfunktioner, som findes hos FS patienter. Desuden er de pågældende tests i dette speciale valgt, netop fordi de menes at være sensitive for frontal dysfunktion. Er det derimod SZ patienterne, som oplever den største eksekutive dysfunktion af de to grupper, kan der stilles spørgsmål ikke kun ved sammenligningens gyldighed men også testen specificitet.

Det vises på den anden side, at samme neuropsykologiske ligheder ikke ses mellem SZ- og temporalt hjerneskadede patienter, hvilket kan tyde på, at de eksekutive dysfunktioner i højere grad kan tænkes at være forbundet med frontal dysfunktion end temporal eller diffus skade (Pantelis et al., 1997, p. 1830-1833).

Der var ingen studier i Review 2, som undersøgte SoC performance hos FS patienter, hvorfor det ikke er muligt at sammenligne de to patientgrupper, foruden den allerede eksisterende sammenligning i Pantelis et al. (1997). Til gengæld kan det adresseres, hvordan SZ patienter klarer sig relativt til raske kontrolpersoner. Her fandt Tyson et al. (2004, pp. 232-237) en tendens til, at SZ patienter var langsommere til at løse lette problemer sammenlignet med raske kontrolpersoner, men ved sværere opgaver sås modsatte mønster. Forfatterne foreslår, at dette kan skyldes en disinhiberet adfærd hos SZ patienter ved vanskeligere problemer. En disinhiberet adfærd kan i hverdagen udmønte sig i, at patienten ikke formår at blokere eller undertrykke irrelevante udefrakommende stimuli. Går en patient for eksempel ind i en forretning med en indledende plan om at skulle købe æg og mælk, men mødes af andre varer kan dette forstyrre hans målretning. Det er vanskeligt at vurdere om dette er tilfældet, men det

faktum at SZ patienterne opnår færre perfekte løsninger og bruger flere træk end raske kontrolpersoner kan tale for denne forklaring.

ToL

I forhold til sammenligningsstudierne sås en tendens for SZ- og FS patienter til at udvise signifikante vanskeligheder ved planlægning og problemløsning på denne test. Dette mønster blev observeret til trods for, at begge grupper løste opgaverne langsomt. Det kunne tyde på, at de to patientgrupper ligner hinanden i neuropsykologisk performance på denne test.

Det påpeges af forfatterne, at kvalitative forskelle mellem SZ- og FS patienter blev bemærket på trods af, at der ingen signifikante kvantitative forskelle fandtes mellem grupperne (Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 924). Disse består i, at der inden for SZ gruppen var sammenlignelige dysfunktioner mellem individuelle patienter, mens FS patienterne varierede mere i det kvalitative mønster af dysfunktioner (ibid., p. 926). I den sammenhæng gør studiet opmærksom på, at man også bør se på kvalitative aspekter af neuropsykologiske tests, da disse aspekter måske kan bidrage til en differentiering af kliniske grupper, der klarer sig næsten identisk på eksekutive tests (ibid., p. 927). Det er relevant for sammenligningsgrundlaget, da heterogenitet inden for en gruppes kognitive performance svækker grundlaget for en meningsfuld sammenligning mellem to patientgrupper (ibid., p. 926). Desuden kan det hjælpe med den kliniske differentiering mellem psykiatriske lidelser, for eksempel SZ, og organiske lidelser, for eksempel FS, på kognitive tests, for eksempel ToL. Patientgrupperne udviser dermed lignende eksekutive dysfunktioner i følge Okruszek og Rutkowska (2013a, pp. 924-927), hvis der udelukkende ses på kvantitative data. Kvalitative forskelle kan dermed være nyttige til at vise små, men måske vigtige, distinktioner i den eksekutive funktion hos de pågældende patientgrupper.

I Review 2 fandtes en dysfunktion på evnen til at planlægge en løsning på et givet problem hos SZ patienter i de fleste studier, der undersøger denne gruppe. Til gengæld finder det studie, der undersøger en FS gruppe ingen signifikante dysfunktioner på testen hos denne gruppe. Skal disse resultater sammenholdes, kan det tyde på, at SZ patienter enten udviser dysfunktioner som ikke er til stede hos FS patienter, eller at dysfunktionen hos FS patienter ikke har været stor nok til at give et signifikant resultat. Noget der kan pege på det sidstnævnte er, at der sås en tendens for FS

patienter til at løse opgaver langsomt i nogle tilfælde. Denne tendens sås også hos SZ patienter, men hos FS gruppen har den ekstra tid måske kunnet kompensere, så de har præsteret nær-normalt på testens andre parametre. En mulighed er også, at FS- og SZ patienter ikke udviser ligheder på denne test. I så fald kan der sås tvivl om specificiteten af ToL, da den originalt er udviklet til at være sensitiv over for kognitive dysfunktioner som følge af FS, hvilket ikke blev fundet i Review 2 på det ene studie, der undersøger en FS gruppe med ToL. Hvorom alting er, finder sammenligningsstudierne, at der er signifikante gruppeforskelle mellem patientgrupperne og raske kontrolpersoner (Mazza et al., 2007, p. 16; Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 24f). Dette stemmer ikke overens med studiet af en separat FS gruppe, og der kan derfor tænkes at være en dysfunktion hos denne patientgruppe relativt til raske kontroller, selvom et studie ikke viser dette (Andrés og van der Linden, 2001, pp. 233-235).

Der tegner sig dermed et lidt blandet billede af, hvorvidt FS- og SZ patienter udviser lignende dysfunktioner i neuropsykologisk performance på ToL. Endvidere må det adresseres, at der ikke blev fundet ret mange studier, som anvendte denne test (se Tabeller 4, 10.1 og 10.2), og der blev opereret med små samples, hvilket kan være skyld i de blandede fund.

Opsummerende kan disse resultater tolkes som, at begge grupper af patienter har tendens til mindre effektive planlægningsevner relativt til raske kontrolpersoner. I praksis kan sådanne problemer udmønte sig i en mangel på organisering, og problemer med at overskue målsætninger, som kræver en prioritering af tid og ressourcer.

WCST

Sammenligningsstudierne, som anvender WCST, peger overordnet på, at begge de valgte patientgrupper har dysfunktioner i deres evne til at lægge en strategi og tænke fleksibelt over opgaver. Dette kommer for eksempel til udtryk i de variable, der måler tendens til persevererende adfærd. I forhold til patientens daglige funktion kan en tendens til persevererende adfærd føre til, at patienten hænger fast i eller gentager en bestemt aktivitet, som ikke længere tjener et formål, hvilket kan være svært forstyrrende. Resultaterne fra disse studier kan pege på, at denne type adfærd er en dysfunktion, som FS- og SZ grupperne har til fælles.

Et sammenligningsstudie viser, at SZ patienter ligner højresidige FS patienter på deres neuropsykologiske performance. Samme lighed blev ikke fundet mellem venstresidige FS- og SZ patienter, da venstresidige FS patienter ikke differentierede signifikant fra raske kontrolpersoner og patienter med mere posteriore læsioner, og dermed klarede sig bedre sammenlignet med SZ- og højresidige FS patienter (Haut et al., 1996, pp. 15-19). Et andet studie viser modsatte tendens, hvor patienter med venstresidig FS klarer sig dårligere relativt til SZ- og højresidige FS patienter. Her ved viser sig en tendens, hvor hjerneskade-grupperne klarer sig dårligere end SZ gruppen (Mazza et al., 2007, p. 16). Det er ikke muligt på baggrund af dette at vurdere, om den ene patientgruppe har signifikant større dysfunktion på testen end den anden på grund af den mangelfulde rapportering af resultater.

Dette kan tyde på, at der muligvis eksisterer interne forskelle i FS gruppen, hvilket er grundlæggende for sammenligningen mellem grupperne. Det er derfor vigtigt for studiets resultater, at forfatteren tager højde for lateralisering af læsioner. Dette studie rapporterer dog ikke, hvilke af de fire inkluderede grupper, der er signifikant forskellige fra hinanden, men påpeger blot, at der er signifikante forskelle. De fleste studier fra Review 1 finder, at de to grupper ikke er signifikant forskellige fra hinanden på de undersøgte variable (Se Tabeller 5.1 og 5.2). Dette kan tyde på, at de to grupper er sammenlignelige på denne test. Det er dog uvist om en større undersøgelse ville finde samme resultater, da antagelsen baseres på relativt få studier. I Review 2 viser begge grupper overordnet dysfunktion på langt de fleste undersøgte variable på WCST. Det kan understøtte resultaterne fra Review 1 om at de to grupper har lignende neuropsykologiske problemer med strategisk tænkning og fleksibel problemløsning. I forhold til FS gruppen baserer dette sig dog kun på et studie i Review 2, hvilket kan være begrænsende for generaliserbarheden af fundene i denne patientgruppe. Sullivan et al. (1993, pp. 183-196) gør på trods af signifikante resultater og lignende performance mellem SZ- og FS patienter, opmærksom på, at der bør udvises forsigtighed i forhold til at forstå de to patientgruppers neuropsykologiske dysfunktioner som fuldstændigt sammenlignelige. Dette er ligeledes den konklusion, som må drages i dette speciale i henhold til problemformuleringen.

5.1.2. Opsummering

I forhold til IED finder begge reviews en dysfunktion i strategisk og fleksibel problemløsning hos både SZ- og FS patienter relativt til raske kontrolpersoner. SZ patienter havde tendens til at klare sig dårligere end FS patienter tidligere i testen, hvilket tyder på at dysfunktionen muligvis er større i denne patientgruppe.

På SoC sås et lignende mønster i forhold til planlægningsevner, hvor begge grupper havde dysfunktioner, men SZ patienter klarede sig dårligst af alle undersøgte grupper. Disse resultater afspejler primært Review 1, som dog understøttes af resultater fra Review 2 i forhold til SZ gruppen. Dette skyldes, at der både for IED og SoC ikke eksisterede studier, der undersøgte en FS gruppe over for en rask kontrolgruppe.

På ToL varierede resultaterne mere. I Review 1 fandtes dysfunktioner hos begge grupper i forhold til planlægningsevner selvom de brugte længere tid på opgaverne, hvilket ellers kunne tænkes at påvirke den resterende performance i en positiv retning. I Review 2 fandtes ligeledes en dårligere evne til planlægning hos SZ patienter, mens studiet der undersøger en FS gruppe ikke fandt dysfunktionelle planlægningsevner hos denne gruppe. FS brugte længere tid på at løse svære opgaver, hvilket kan have haft indflydelse på, at der ikke kommer en dysfunktion til udtryk i andre variable end tidsmål. Dog blev der fundet en dysfunktion hos FS patienter i andre studier på denne test, hvilket muligvis også kan pege på, at FS gruppen i det pågældende studie ikke er repræsentativt for samlede population med FS. Dette er en sandsynlig forklaring, fordi studiet inkluderer 13 FS patienter (Andrés & van der Linden, 2001, p. 227f), hvilket er et relativt lille udsnit patienter at basere et case-kontrol studie på.

På WCST peger resultaterne i sammenligningsstudierne overordnet på, at de to patientgrupper udviser lignende problemer med en rigid tankegang og dårligere evne til at skifte strategi ved behov. Dette resultat understøttes i de separate studier, hvor begge patientgrupper ligeledes udviser en dysfunktion. Dette baserer sig dog kun på et enkelt studie i forhold til FS, hvilket kan begrænse generaliserbarheden.

Opsummerende peger disse reviews på, at der findes signifikante eksekutive dysfunktioner hos SZ- og FS patienter i forhold til de fire valgte tests. Disse dysfunktioner afspejler problemer med at lægge planer eller lægge en strategi for at løse en opgave. Desuden afspejler resultaterne en mere ufleksibel tilgang til problemløsning hos de to patientgrupper samlet set. Dette sås for eksempel på persevererende ad-

færd, hvor nogle markante forskelle fandtes til trods for at disse variable også var nogle af dem, som flest studier adresserede.

På den anden side er det ikke hensigtsmæssigt at konkludere ud fra disse reviews, at de eksekutive dysfunktioner hos FS- og SZ patienter er de samme. Dette skyldes, at nogle af de inkluderede studier fandt signifikante gruppeforskelle mellem FS- og SZ patienter, hvorfor det synes rimeligt at antage, at der kan eksistere variationer i de dysfunktioner, der udvises blandt patientgrupperne. Endvidere omfattede de to reviews relativt få FS patienter, hvilket kan have en begrænsende effekt for generaliserbarheden.

5.2. Kvalitetsvurdering af tekster

I dette afsnit diskuteres fundene fra de foretagne kvalitetsvurderinger nærmere. Indledningsvis gennemgås resultaterne fra Review 1 og derefter Review 2. Afslutningsvis samles der op på de vigtigste pointer, som læseren bør tage højde for, når de tolker de fund og konklusioner, som drages i de to reviews.

5.2.1. *Kvalitetsvurdering, Review 1*

Som det ses i resultatafsnittet har ingen af de inkluderede studier opfyldt alle kvalitetskriterierne fra skemaet (se Tabel 6). De tre studier, hvis kvalitetsvurdering er højest, (Haut et al., 1996; Okruszek & Rutkowska 2013a; Pantelis et al., 1999), opfylder fem af ti kriterier, hvilket kan fremstå kritisabelt i forhold til, hvor ofte studiernes emne, navnlig at SZ patienter udviser frontal dysfunktion, adresseres af andre forfattere blot i det lille udsnit af artikler, som er undersøgt i det tidligere projekt, der inspirerede dette speciale (Badcock et al., 2005a, p. 17; Bozikas et al., 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580).

Det bør bemærkes, at der er få studier, der foretager en sammenligning mellem de to patientgrupper i første omgang. I dette review fandtes seks studier som tilnærmelsesvis undersøgte problemstillingen. Når der er meget få studier på et område kan det være en indikator for, at området ikke er afdækket tilstrækkeligt, hvilket understøtter dette speciales problemstilling. Dog må det påpeges, at det ikke var muligt at lokalisere nogle af de ældre studier, som adresserer neuropsykologisk performance

hos særligt FS gruppen inden for den tidsramme, som var til rådighed (Berg, 1948; Grant & Berg, 1948; Heaton, 1981; Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 1993; Milner, 1963; Nelson, 1976). Disse studier kunne muligvis have givet en mere sikker tolkning af, hvordan patientgruppens performance udmøntede sig relativt til raske kontrolpersoner.

Ydermere understreges det, at reviewets inkluderede studier er et resultat af relativt få eksklusionskriterier. Skulle reviewet have strengere eksklusionskriterier for at sikre en højere kvalitet i de inkluderede studier, ville det resultere i, at endnu færre studier kunne inkluderes. Der blev derfor taget en beslutning om, at inkludere et bredt udsnit af studier med forskellige fremgangsmåder samt kriterier til patienter for at understrege manglen på kvalitetsmæssigt stærke studier, og for at få den størst mulige pulje af artikler.

Et af de punkter, der først blev bemærket i reviewet var de små samples størrelser (se item 2 under Udvalgelse i Tabel 6), hvor ingen af de pågældende studier levede op til det satte kvalitetskriterie om mindst 50 deltagere i hver gruppe. Dette illustrerer den generelle mangel på generaliserbarhed som præger studier inden for dette felt, da en lille sample øger risikoen for at fundene er tilfældige, og ikke er repræsentative for den bredere population.

En anden problematisk observation var i udvalgelse af kontrolgrupper (se item 3 under Udvalgelse i Tabel 6). Her opfylder kun to af de seks studier inklusionskriteriet om en rask kontrolgruppe valgt uden tydelig mulighed for bias fra forfatterens side. Det er problematisk, at patientgrupperne ikke sikres sammenligning med et repræsentativt udsnit af den normative befolkning. Det kan betyde, at fundne gruppeforskelle ikke nødvendigvis kan generaliseres, hvilket gør undersøgelseens resultater mindre brugbare i forhold til undersøgelsen af det pågældende fænomen.

Fem ud af seks studier har taget højde for alder og generelt kognitivt funktionsniveau i matching af kontrolgruppe til cases. Det er dermed det kvalitetskriterium, hvor studierne gør sig bedst (se item 1 under Sammenlignelighed i Tabel 6). Matching på relevante parametre af kontrolpersoner til de grupper, som man ønsker at undersøge er

dog standardpraksis og forventeligt af udgivne studier. Ellers skal råscores transformeres til standardscores for at sikre mod denne type uligevægt.

Generelt kan det siges om disse studier, at kvaliteten vurderes begrænset. De studier, som opfylder flest kriterier, opfylder kun halvdelen af de opstillede kriterier, mens de resterende studier opnår en vurdering, der er endnu lavere. De tre studier der samlet set vurderes til at have den højeste kvalitet (Haut et al., 1996; Okruszek & Rutkowska, 2013a; Pantelis et al., 1999) er dermed de studier som tillægges højest troværdighed i Review 1. Hvert af disse studier bindes dog af, at de anvender en bestemt af de fire udvalgte tests, hvorfor de muligvis ikke refereres oftere til end studier, der vurderes til at have lavere kvalitet.

5.2.2. *Kvalitetsvurdering, Review 2*

Som det ses i resultatafsnittet opfylder ingen af de 91 inkluderede studier alle kriterier på sammen tid. Der var 11 studier, der minimum opfyldte syv af de ni kvalitetskriterier (Abbruzzese et al., 1997; Badcock et al., 2005b; Brewer et al., 1996; Butler, Jenkins, Sprock & Braff, 1992; Chen et al., 2013; Chen et al., 2000; Gooding & Tallent, 2002; Hartman et al., 2003; Hori et al., 2006; Hurtado et al., 2016; Kim et al., 2008; Lam et al., 2014; Martino et al., 2007; Morris et al., 1995; Ohrman et al., 2008; Shum et al., 2004; Yun et al., 2011). Disse studier vurderes at have en høj kvalitet relativt til de andre inkluderede studier, og er desuden af gennemsnitligt højere kvalitet end studierne i Review 1. Der var nogle gennemgående mangler i de inkluderede studier, hvilke adresseres i det følgende.

Et problem blev observeret i forhold til, hvor repræsentativ den undersøgte sample var for den generelle population, som den er udtaget fra (se udvælgelse item 2 i Tabel 12). Dette kriterium opfyldes kun i fem af de 91 studier. Mange studier inkluderede små samples, hvilket kan øge risikoen for misvisende statistiske resultater. Endvidere begrænsede flere studier sig til at undersøge for eksempel mænd eller krigsveteraner. Et sådant studie skal man være varsom med at generalisere til et større udsnit af den undersøgte population, da der så kan være bias der påvirker deltagernes præstation, eller forstyrrende variable som følge af deres livsomstændigheder. For eksempel kan krigsveteraner have større risiko for at have pådraget sig en hovedskade,

som kan påvirke den kognitive performance, selvom dette ikke dukker op i en eventuel skanning. Denne risiko havde været væsentligt mindre, hvis der var tale om for eksempel en revisor, hvorfor en generalisering til patienter med denne type erhverv måske ville være uhensigtsmæssig eller misvisende.

I forhold til, hvorvidt de raske kontrolpersoner er repræsentative for den bredere befolkning opfylder kun 22 ud af de 91 studier dette kriterium (se udvælgelse, item 3 i Tabel 12). Det kan tyde på, at der i dette forskningsfelt er et generelt problem i forhold til udvælgelsen af raske kontrolgrupper, hvor de fleste studier ikke tager højde for den mulighed for bias der kan forekomme i udvælgelsesprocessen. For eksempel hvis et studie anvender personale på det hospital, hvor patientgruppen er rekrutteret som kontrolgruppe, kan dette medføre at kontrolgruppen ikke er repræsentativ for den brede normalbefolkning. Der kan tænkes at eksistere en praksisviden blandt dette personale (for eksempel i forhold til de anvendte tests), som kan give en fordel i forhold til den generelle population. Denne praksis kan tænkes at forekomme, fordi en rask kontrolgruppe kan være vanskelig at rekruttere fra lokalområdet, og det kan være en langstrakt proces. Hospitalspersonale er som regel mere tilgængelige for forskere, som allerede har etableret kontakt til hospitalet i forhold til en bestemt patientgruppe.

Vedrørende konsistensen i neuropsykologisk performance inden for de forskellige patient- og kontrolgrupper var der 59 ud af 91 studier der ikke tog højde for dette (se sammenlignelighed, item 2 i Tabel 12). Det vil sige, at over halvdelen af studierne ikke på nogen brugbar måde tog højde for, om de individuelle neuropsykologiske performance-mønstre var sammenlignelige mellem medlemmer af samme gruppe. Det tyder på, at relativt få forfattere tager højde for variationen inden for hver gruppe i forhold til neuropsykologisk performance. Dette fund var en smule uventet, da det i høj grad er væsentligt at adressere, hvorvidt individerne i en gruppe overhovedet kan betragtes som en gruppe på baggrund af de målte variable, i dette tilfælde de fire eksekutive tests. Er der ikke konsistens inden for grupperne har det indflydelse på, hvor brugbar en sammenligning med andre grupper er, særligt hvis det er med henblik på at afdække ligheder og forskelle i performance mellem grupperne.

Alle de inkluderede studier på nær fem (Breton et al., 2011; Demeter et al., 2016; Everett et al., 2001; Ezzatpanah et al., 2014 & Friedman et al., 1995) opfyldte kriteriet om, at patientgruppen er blevet diagnosticeret på et tilstrækkeligt grundlag (se udvælgelse item 1 i Tabel 12). Dette har inkluderet billeddannelsesmetoder ved hjerneskadede, og SZ patienter har fået stillet deres diagnose på baggrund af DSM eller ICD kriterier. Standardiserede krav til, hvornår en patient må karakteriseres som henholdsvis frontalt hjerneskadet eller skizofren er vigtig for at sikre, at de inkluderede individer er sammenlignelige på kliniske variable så vidt muligt. Tages der ikke højde for dette, kan det risikeres, som i nogle studier, at for eksempel patienter med skizo-affektiv lidelse karakteriseres som SZ patienter og grupperes sammen med disse. Det kan forstyrre resultaterne, da to SZ grupper kan udvise signifikante forskelle på bestemte variable som kan skyldes forskelle i ætiologi eller symptom billede.

20 studier adresserer ikke neuropsykologisk performance på andre parametre end de fire udvalgte tests. Syv studier giver deltagerne andre end de udvalgte tests, men finder ikke yderligere dysfunktioner på disse. De resterende 64 artikler finder ikke kun dysfunktioner på de valgte tests, men også på yderligere neuropsykologiske mål (se sammenlignelighed, item 3 i Tabel 12). Dette er muligvis ikke direkte forbundet til studiets kvalitet, men kan sige noget om, hvorfra de eksekutive dysfunktioner stammer, og om den øvrige neuropsykologiske performance varierer mellem de to patientgrupper. Udviser den ene patientgruppe for eksempel langt bredere eller mere omfattende neuropsykologiske deficits på kognitive tests, kan det pege på, at den pågældende gruppe ikke blot har eksekutive vanskeligheder men også mere globale eller diffuse dysfunktioner. Sådanne spredte dysfunktioner kan måske udmønte sig i eksekutive vanskeligheder, og give en tilsyneladende neuropsykologisk lighed, mens grundlaget for hæmningen er forskellige. Dermed kan det sige noget om sammenligneligheden i den kognitive funktion hos de to grupper, som adresseres i dette speciale.

Overordnet er nogle af de største problemer i de inkluderede studier, ligesom ved det Review 1, at størrelsen på de inkluderede samples er lille, og kun i enkelte undtagelsestilfælde er der over 50 deltagere i hver gruppe. Det kan forstyrre generali-

serbarheden af de fundne resultater i en væsentlig grad, da små samples kan forstyrre det overordnede mønster, der måske findes i en bredere population.

Baseret på det overordnede billede i Tabel 12 vurderes det at langt de fleste inkluderede artikler, udover de små sample størrelser, er af acceptabel kvalitet med blandede mangler. Dog opfylder ingen af de inkluderede studier alle kvalitetskrav på samme tid. Dette tyder på nogle metodologiske problemer i dette forskningsfelt.

En bemærkelsesværdig betragtning, som i udgangspunktet ikke vedrører kvalitetsvurderingens krav, men som påvirker reviewets originale formål er, at kun to ud af de 91 studier undersøger en patientgruppe med FS (Andrés & van der Linden, 2001; Freedman, Black, Ebert & Binns 1998). De resterende studier undersøger alle SZ patienter. Når kun to studier undersøger neuropsykologisk testperformance i denne patientgruppe, og at de for øvrigt anvender forskellige tests, er det ikke muligt at danne sig et større billede på samme niveau som et systematisk litteraturreview ellers kan gøre. Derfor er en sammenligning mellem de to patientgruppers neuropsykologiske ligheder og forskelle begrænset. Yderligere tyder det på, at FS patienter ikke er så velundersøgte med de eksekutive tests som antaget.

5.2.3. *Opsummering*

Generelt er der en betydelig forskel mellem kvaliteten af studierne i Review 1 og Review 2. De studier, der opnåede den højeste vurdering i Review 1, opfyldte kun fem af de ni kvalitetskriterier (Haut et al., 1996; Okruszek & Rutkowska, 2013a; Pantelis et al., 1999), hvorimod 11 studier opfyldte minimum syv kriterier i Review 2 (Abbruzzese et al., 1997; Badcock et al., 2005b; Brewer et al., 1996; Butler, Jenkins, Sprock & Braff, 1992; Chen et al., 2013; Chen et al., 2000; Gooding & Tallent, 2002; Hartman et al., 2003; Hori et al., 2006; Hurtado et al., 2016; Kim et al., 2008; Lam et al., 2014; Martino et al., 2007; Morris et al., 1995; Ohrman et al., 2008; Shum et al., 2004; Yun et al., 2011). Forskellen siger noget om den begrænsede kvalitet af eksisterende sammenligningsstudier mellem de to patientgrupper, hvilket endnu engang understøtter sepcialets antagelse om, at sammenligninger mellem FS- og SZ patienters eksekutive dysfunktioner er baseret på et utilstrækkeligt grundlag. Ydermere er ingen af studierne der undersøger FS patienter blandt de førnævnte 11

studier med den højeste kvalitetsscore, hvilket begrænser muligheden for at få et dækkende indblik i denne patientgruppes eksekutive dysfunktioner yderligere.

Et af de største problemer i de inkluderede studier i begge reviews er, at størrelsen på de inkluderede samples er små og ofte relativt begrænsede.

Ingen af studierne i hverken Review 1 eller Review 2 opfylder alle de satte kvalitetskriterier på samme tid. Dette tyder på nogle metodologiske huller i dette forskningsfelt, som bør lukkes med empiriske studier med højere grad af kvalitetskontrol i fremtiden, hvis sammenligningen mellem patienter med FS og SZ skal be- eller afkræftes mere sikkert.

De fundne resultater i forhold til kvalitetsvurderingen giver anledning til, at en sammenligning mellem den neuropsykologiske performance mellem de to udvalgte patientgrupper udøves med en vis forsigtighed. Dette understreges ligeledes af Sullivan et al. (1993, p. 176), som trods signifikante resultater, der pegede på en lighed mellem FS- og SZ patienter, opfordrer til påpasselighed med at drage paralleller mellem de to patientgrupper. Dette tyder på, at specificiteten af WCST betvivles, og forfatterne overvejer, om SZ patienters udførsel af WCST kan forstås som global dysfunktion eller dårligt lokaliseret patologi mere end ren frontal dysfunktion (ibid., p. 177). Dette understøtter specialets undren over, hvorfor der er en tendens til at forstå de to gruppers eksekutive vanskeligheder som sammenlignelige. Kvalitetsvurderingen i dette speciale peger tværtimod på, at de eksisterende sammenligningsstudier har en række metodologiske mangler som gør, at der må tages forbehold ved sammenligning mellem grupperne.

5.3. Sammenligningsgrundlag

I det følgende adresseres nogle spørgsmål, som omhandler grundlaget for at sammenligne de to patientgruppers performance, og om eventuelle ligheder i så fald er udtryk for samme underliggende neuropsykologiske mekanismer. Disse spørgsmål tænkes at supplere hovedspørgsmålene ved, at præmisserne for at undersøge problemformuleringen undersøges.

5.3.1. Afspejler lighederne mellem de to patientgrupper samme neuropsykologiske problemer?

Dette spørgsmål blev forsøgt belyst ved at undersøge, om de inkluderede artikler rapporterede om yderligere neuropsykologiske deficits hos de to grupper ved hjælp af andre kognitive tests. Hvis dette er tilfældet kan det være muligt at sammenligne de to grupper kvalitativt i forhold til andre kognitive færdigheder end de udvalgte eksekutive funktioner. Viser det sig, at den kognitive profil i de to grupper er forskellig, kan det indikere, at de eksekutive dysfunktioner kan komme fra forskellige systemer. Spørgsmålet er ikke ment som en helt ny problemstilling, men som supplement til besvarelsen af problemformuleringen. En mere objektiv og omfattende undersøgelse af dette diskussionspunkt kræver en ny systematisk litteratursøgning, og ligger dermed ud over rammerne omkring dette speciale.

Det har ikke været muligt at opnå tilstrækkelig empirisk information om hvorvidt yderligere neuropsykologiske deficits kunne have været til stede hos patientgruppen med FS, da de få inkluderede studier, der belyser denne patientgruppe, ikke undersøger eller rapporterer dette. Det synes dog rimeligt at antage, at såfremt der er tale om en afgrænset og lokaliseret læsion i præfrontal cortex, vil nogle af de eneste påvirkede neuropsykologiske færdigheder vedrøre de eksekutive funktioner (Breedlove & Watson, 2013, p. 590). Det følgende vil udelukkende kunne bidrage til at nuancere den fremstilling, der i dette speciale hidtil er gjort af SZ patienternes neuropsykologiske problemer.

Det fremgår af de inkluderede SZ studier i Review 2, at de undersøgelser, der oftest foretages i forbindelse med de udvalgte eksekutive test, i dette tilfælde har fokus på hukommelse, intelligens, verbale evner og opmærksomhed. Ud fra disse tests tegner sig et billede af en SZ gruppe, der generelt udviser signifikante dysfunktioner på samtlige tests relativt til raske kontrolpersoner. Disse resultater er afbilledet i Tabellerne 13.1-13.4.

Nogle studier finder både signifikante forskelle på nogle kognitive tests inden for et bestemt område samtidig med, at de ikke finder nogen signifikante forskelle på

en anden test inden for det samme område. Disse studiers fund er rapporteret således, at hvis de på en test finder en signifikant gruppeforskel inden for et kognitivt domæne, så er det denne der rapporteres frem for at rapportere de resultater der ikke er signifikante. Dette er gjort for at danne et groft billede af, om der er en neuropsykologisk dysfunktion på det pågældende område. Desuden er dette studies fokus ikke at danne et detaljeret billede af andre neuropsykologiske deficits end eksekutive funktioner, men blot at tage en stikprøve af, hvorvidt sådanne andre dysfunktioner findes. Fundene bruges udelukkende til at diskutere, hvorvidt gruppeforskellene på det eksekutive funktionsniveau kan tænkes at opstå af andre grunde hos den ene gruppe frem for den anden af de undersøgte patientgrupper.

Tabel 13.1		
<i>Yderligere kognitive dysfunktioner hos SZ patienter, intelligencstests</i>		
Tekster	Fandt en dysfunktion	Fandt ingen dysfunktion
Asevedo et al., 2013		SZ = HC
Badcock et al., 2005b	SZ < HC	
Bornstein et al., 1990	SZ < HC	
Chung et al., 2010	SZ < HC	
Daban et al., 2005	SZ < HC	
Das et al., 2004	SZ < HC	
Deicken et al., 1995	SZ < HC	
Dichter et al., 2006	SZ < HC	
Dieci et al., 1997	SZ < HC	
Hori et al., 2006	SZ < HC	
Gooding & Tallent, 2002	SZ < HC	
Jaracz et al., 2012	SZ < HC	
Lam et al., 2014	SZ < HC	
Morris et al., 1995		SZ = HC
Seidman et al., 1992	SZ < HC	
Yun et al., 2011	SZ < HC	
”<” = Signifikant dårligere end ”=” = Ingen signifikant forskel		

På intelligenstagstests finder 14 studier dermed en signifikant forskel mellem SZ og raske kontrolpersoner, mens tre studier ikke finder signifikante gruppeforskelle (se Tabel 13.1).

Tabel 13.2

Yderligere kognitive dysfunktioner hos SZ patienter, hukommelsestests

Tekster	Fandt en dysfunktion	Fandt ingen dysfunktion
Altshuler, et al., 2004		SZ = HC
Asevedo et al., 2013	SZ < HC	
Badcock et al., 2005b	SZ < HC	
Bark et al., 2005	SZ < HC	
Beninger et al., 2003	SZ < HC	
Bornstein et al., 1990	SZ < HC	
Brewer et al., 1996	SZ < HC	
Butler et al., 1992	SZ < HC	
Chen et al., 2013	SZ < HC	
Chung et al., 2010	SZ < HC	
Das et al., 2004	SZ < HC	
Deicken et al., 1995		SZ = HC
Demeter et al., 2016		SZ = HC
Dichter et al., 2006		SZ = HC
Ezzatpanah et al., 2014		SZ = HC
Fossati et al., 1999		SZ = HC
Friedman et al., 1995	SZ < HC	
Giakoumaki et al., 2011	SZ < HC	
Gooding & Tallent, 2002	SZ < HC	
Hartman et al., 2003	SZ < HC	
Hori et al., 2006	SZ < HC	
Hurtado et al., 2016		SZ = HC
Jaracz et al., 2012		SZ = HC
Kim et al., 2015	SZ < HC	
Kim et al., 2008	SZ < HC	
Landrø et al., 2001	SZ < HC	
Laurent et al., 2000	SZ < HC	

Martino et al., 2007		SZ = HC
Morice & Delahunty, 1996	SZ < HC	
Moritz et al., 2002	SZ < HC	
Morris et al., 1995		SZ = HC
Polimeni, 2010	SZ < HC	
Raine et al., 1992	SZ < HC	
Shum et al., 2007	SZ < HC	
Stratta et al., 2001	SZ < HC	
Verdoux et al., 1996	SZ < HC	
Wobrock et al., 2009		SZ = HC
Yun et al., 2011		SZ = HC
”<” = Signifikant dårligere end ”=” = Ingen signifikant forskel		

Af studier, der har undersøgt SZ patienternes hukommelse finder 26 signifikante hermed forskelle relativt til raske kontrolpersoner, mens 21 studier ingen signifikante gruppeforskelle finder (se Tabel 13.2).

Tabel 13.3		
<i>Yderligere kognitive dysfunktioner hos SZ patienter, verbale tests</i>		
Tekster	Fandt en dysfunktion	Fandt ingen dysfunktion
Altshuler, et al., 2004	SZ < HC	
Asevedo et al., 2013	SZ < HC	
Bellini et al., 1991	SZ < HC	
Bornstein et al., 1990	SZ < HC	
Butler et al., 1992	SZ < HC	
Chen et al., 2000	SZ < HC	
Chung et al., 2010	SZ < HC	
Condray et al., 1992	SZ < HC	
Friedman et al., 1995	SZ < HC	
Hartman et al., 2003	SZ < HC	
Hurtado et al., 2016		SZ = HC
Jaracz et al., 2012		SZ = HC

Kim et al., 2015		SZ = HC
Kubicki et al., 2003	SZ < HC	
Lam et al., 2014		SZ = HC
Landrø et al., 2001	SZ < HC	
Morrens et al., 2006	SZ < HC	
Ohrman et al., 2008	SZ < HC	
Okruszek & Rutkowska, 2013b	SZ < HC	
Polimeni, 2010	SZ < HC	
Seidman et al., 1992	SZ < HC	
Yamashita et al., 2005	SZ < HC	
”<” = Signifikant dårligere end ”=” = Ingen signifikant forskel		

Ved undersøgelser af verbale evner viser 18 studier, at der er signifikante forskelle mellem raske kontrolpersoner og SZ patienter, mens otte studier ingen signifikante gruppeforskelle finder (se Tabel 13.3).

Tabel 13.4		
<i>Yderligere kognitive dysfunktioner hos SZ patienter, opmærksomhedstests</i>		
Tekster	Fandt en dysfunktion	Fandt ingen dysfunktion
Beninger et al., 2003	SZ < HC	
Breton et al., 2011	SZ < HC	
Brewer et al., 1995	SZ < HC	
Das et al., 2004	SZ < HC	
Dichter et al., 2006	SZ < HC	
Ezzatpanah et al., 2014	SZ < HC	
Giakoumaki et al., 2011	SZ < HC	
Hartman et al., 2003		SZ = HC
Hsu et al., 2015	SZ < HC	
Kim et al., 2015		SZ = HC
Kim et al., 2012	SZ < HC	
Laurent et al., 2000	SZ < HC	
Lee et al., 2007a	SZ < HC	

Martino et al., 2007	SZ < HC	
Morrens et al., 2006		SZ = HC
Okruszek & Rutkowska, 2013b	SZ < HC	
Raine et al., 1992		SZ = HC
Seidman et al., 1992	SZ < HC	
Stratta et al., 2000	SZ < HC	
Wobrock et al., 2009	SZ < HC	
Yun et al., 2011	SZ < HC	
”<” = Signifikant dårligere end ”=” = Ingen signifikant forskel		

På opmærksomhedstest finder 17 studier dermed signifikante forskelle mellem raske kontrolpersoner og SZ patienter, mens otte studier ikke finder signifikante gruppeforskelle (se Tabel 13.4).

Disse fund er ikke overraskende i forhold til den etablerede forståelse af SZ patienters vanskeligheder, der ofte beskrives med omsiggribende konsekvenser for kognitionen på basale såvel som avancerede niveauer (Andersen, 2010, pp. 16-32). Lidelsens kompleksitet afspejles netop, når SZ patienters neuropsykologiske dysfunktioner tilsyneladende eksisterer bredt, men denne heterogenitet sætter spørgsmålstegn ved, hvorvidt lighederne mellem SZ- og FS patienter afspejler sammen neuropsykologiske problemer. En forståelse af SZ patienters eksekutive funktionsniveau, som værende sammenligneligt med FS patienters, udfordres, når sameksisterende dysfunktioner på flere basale funktioner også påvises. Med bevidsthed om, at disse fund er gjort blandt de i forvejen inkluderede studier uden yderligere systematiske litteratursøgninger, bidrager disse fund alligevel til et mere broget billede af SZ patienters kognitive vanskeligheder, mens FS patienterne må antages at have mere afgrænsede eksekutive dysfunktioner. Fund som disse tyder på, at SZ patienter formentlig har mere diffuse og globale deficits, der ikke kun kan ansues som præfrontalt lokaliserede. Et af de sammenligningsstudier, der undersøger patientgruppernes sammenlignelighed empirisk konkluderer dog, at SZ patienters dysfunktioner på en række neuropsykologiske tests (korttidshukommelse, arbejdshukommelse og ToL) ikke synes

at skyldes en mere diffus patologi. Derimod fremhæver studiet, at SZ gruppens performance lignede FS gruppens, mens den slet ikke lignede en kontrolgruppe med temporale hjerneskader og kun i mindre grad lignede en patientgruppe med Parkinsons sygdom (Pantelis et al., 1997, 1839).

Det kan ikke udelukkes, at SZ patienter kan have andre typer deficits, der ikke kun er lokaliseret præfrontalt, men kan være mere diffuse, eftersom blandt andet intelligens, hukommelse, sprog og opmærksomhed også kan være forringet eller dysfunktionelt samtidigt. Herved adskiller SZ patienterne sig fra de FS patienter. Undersøgelser af FS patienter med lokale læsioner tegner et billede af en patientgruppe med dysfunktioner begrænset til at omfatte kun de avancerede neuropsykologiske funktioner, mens hukommelse og intelligens ofte er intakt (Breedlove & Watson, 2013, p. 590). De vanskeligheder SZ patienter udviser i forhold til eksekutive funktioner bliver ikke mindre påtrængende, fordi der også kan påvises andre dysfunktioner på mere basale områder af kognitionen. Dog bør det overvejes, om præfrontal dysfunktion fortsat kan fungere som en tilstrækkelig forklaring for de eksekutive vanskeligheder SZ patienter har.

I denne sammenhæng inddrages en række overvejelser vedrørende forståelsen af kognitive funktioner som inddelt i en hierarki. Selvom definitionen af eksekutive funktioner har vist sig mangeartet, mener Brown (2006, p. 37), at størstedelen af forskere og klinikere ville være enige om, at termen bør referere til hjerne kredsløb, der prioriterer, integrerer og regulerer andre kognitive funktioner. På baggrund af denne udtalelse samt udviklingsmæssige karakteristika (Somsen, 2007, pp. 664-665), kan kognitive funktioner forstås som værende inddelt i et hierarki, hvor de eksekutive funktioner rangerer over mere grundlæggende funktioner (Brown, 2006, p. 37). Forstås de dysfunktioner SZ patienter og FS patienterne udviser ud fra en sådan hierarkisk opbygning, må patientgruppernes vanskeligheder nødvendigvis opfattes forskelligt. FS patienter kan udvise "rene" eksekutive dysfunktioner, og har dermed velbevarede basalkognitive funktioner (Breedlove & Watson, 2013, p. 590). Omvendt viser ovenstående diskussion at SZ patienter har omfangsrige dysfunktioner på en række forskellige kognitive domæner, hvorfor patientgruppernes dysfunktioner er grundlæggende forskellige i dette perspektiv. Et billede på FS patienternes vanskeligheder kunne være, at toppen af en kransekage, her et billede på de eksekutive funktioner,

bliver fjernet, mens de resterende funktioner, i form af resten af kagen, står velbevaret og intakt tilbage. I forhold til SZ patienter vil kransekagens top, stå mere ustabil, jo flere stykker, der fjernes af bunden. Disse betragtninger bidrager til overvejelserne omkring, hvorvidt eksekutive dysfunktioner hos SZ- og FS patienter er sammenlignelige.

5.3.2. Hvor høj grad af konsistens er der inden for hver af patientgruppernes neuropsykologiske funktion?

Dette spørgsmål er forsøgt belyst ved at identificere de artikler, der adresserer de to patientgruppers grad af konsistens i forhold til eksekutive dysfunktioner. Er der store forskelle inden for gruppen på grund af variationer i symptomatologi eller andre kliniske variable, kan det være grund til, at en systematisk sammenligning mellem de to patientgrupper ikke er hensigtsmæssig. De variable, der i udgangspunktet var tiltænkt at udgøre grundlaget for, at artiklen skulle inkluderes i dette afsnit var enten: Længde af sygdom/siden skade, alvorlighed af sygdom/skade (herunder symptomatologi eller størrelse af læsion), sub-type sammenligninger inden for grupperne (herunder subtype af SZ eller placering/lateralisering af skade). Dog har Review 2 kun to studier, der undersøger FS gruppen, hvorfor det ikke er muligt at foretage en dækkende empirisk diskussion af konsistensen inden for denne patientgruppe. Det er derfor kun studierne fra Review 2, der undersøger en SZ gruppe, der inkluderes i understående. Lokaliseringen af en præfrontal skade kan have indflydelse på hvilken type eksekutive dysfunktioner patienten udviser (Breedlove & Watson, 2013, p. 591; Gade et al., 2009, pp. 176f; Gade, 1997, pp. 403-406. Der kan dermed være interne forskelle inden for FS gruppen, som kan resultere i et varieret mønster af dysfunktioner. Et af de to studier fra Review 2, der kun undersøger en FS gruppe over for raske kontrolpersoner finder nogle korrelationer mellem performance på WCST og tre forskellige hjernemråder (Freedman et al., 1998, pp. 21-24). Dette drejer sig om Brodmanns områder 8, 25 og 33 (ibid.), hvilke svarer til henholdsvis dorsolateral, orbitofrontal og medial cortex. Dette er alle dele af præfrontal cortex, hvorfor der hos FS patienter sandsynligvis er en sammenhæng mellem en skade i denne del af hjernen og den performan-

ce der udvises på WCST. Ud fra dette er det dog vanskeligt at sige, om en for eksempel orbitofrontal skade vil påvirke de WCST performance mere end dorsolateral skade og så videre. Det eneste empiriske, der herudover kan siges i forhold til placeringen af en præfrontal hjerneskade er, at flere sammenligningsstudier finder en gruppeforskel, som er afhængig af skadens lateralisering (Haut et al., 1996, p. 19; Mazza et al., 2007, p. 16). Dog er det varierende, hvorvidt studierne finder, at patienter med højresidige skader er mere hæmmede end dem med venstresidige skader eller omvendt, hvorfor dette ikke kan diskuteres i tilstrækkelig detalje.

En mere objektiv og omfattende undersøgelse af dette diskussionspunkt ville kræve en ny systematisk litteratursøgning, og ligger dermed ud over rammerne omkring dette speciale lige som ved forrige uddybende spørgsmål.

Overordnet tegnes der et broget billede af, hvorvidt der er konsistens inden for SZ gruppens neuropsykologiske funktion. Dette skyldes, at de parametre hvorpå konsistensen vurderes ofte peger i hver sin retning med signifikante resultater. Derudover er det relativt få studier, der adresser samme kliniske variable, og validiteten af disse ekstra fund formindskes. Fundene rapporteres i Tabellerne 14.1-14.3.

Tabel 14.1		
<i>Indflydelse af SZ sub-type på kognitiv funktion</i>		
Tekster	Fandt en indflydelse	Fandt ingen indflydelse
Abbruzzese, et al., 1996	Paranoid SZ < non-paranoid SZ	
Abbruzzese et al., 1997	Paranoid SZ < non-paranoid SZ	
Bark et al., 2005		Paranoid SZ = non-paranoid SZ
Bornstein et al., 1990	Paranoid SZ > non-paranoid SZ	
"<" = Signifikant dårligere end ">" = Signifikant bedre end "=" = Ingen signifikant forskel		

SZ patienter er i Tabel 14.1 for overblikkets skyld inddelt i paranoid og non-paranoid. Det er primært sket, fordi det er den opdeling de fleste studier der undersøger denne variabel bruger.

Det er svært at vurdere, om subtypen af SZ har en indflydelse på testperformance, eftersom kun to studier finder, at diagnosen paranoid SZ hænger signifikant sammen med en dårligere test-performance, mens et studie ikke finder signifikante forskelle mellem patienter med paranoid SZ og andre subtyper. Et studie viser, at non-paranoide SZ patienter klarer sig signifikant dårligere end patienter med andre subtyper af SZ (se Tabel 14.1).

Blandt disse resultater er alle SZ subtyper ikke repræsenteret, og de studier, der har haft fokus på subtype-sammenligninger inden for gruppen er for få til med sikkerhed, at kunne bruge ovenstående resultater som udtryk for generelle tendenser.

Tabel 14.2		
<i>Indflydelse af symptomscores på kognitiv funktion</i>		
Tekster	Fandt en indflydelse	Fandt ingen indflydelse
Abbruzzese et al., 1996		Positiv symptomscore Negativ symptomscore
Abbruzzese et al., 1997		Positiv symptomscore Negativ symptomscore
Bora et al., 2016	Negativ symptomscore (-)	Positiv symptomscore
Bornstein et al., 1990	Generel symptomscore (-)	
Brewer et al., 1996	Negativ symptomscore (-)	
Butler et al., 1992	Negativ symptomscore (-)	Positiv symptomscore
Chen et al., 2000	Positiv symptomscore (-) Negativ symptomscore (-)	
Franke et al., 1992		Positiv symptomscore Negativ symptomscore
Kim et al., 2008	Negativ symptomscore (-) Positiv symptomscore (-) Generel symptomscore (-)	
Lee et al., 2007a		Positiv symptomscore Negativ symptomscore Generel symptomscore

Martino et al., 2007		Positiv symptomscore Negativ symptomscore
Morice & Delahunty, 1996	Positiv symptomscore (-)	Negativ symptomscore
Morrens et al., 2006		Positiv symptomscore Negativ symptomscore Generel symptomscore
Morris et al., 1995		Positiv symptomscore Negativ symptomscore
Parellada et al., 2000	Positiv symptomscore (-) Negativ symptomscore (-)	
Rahimi et al., 2011	Negativ symptomscore (-)	Positiv symptomscore
Raine et al., 1992		Positiv symptomscore Negativ symptomscore
Saoud et al., 1998	Negativ symptomscore (-)	Positiv symptomscore
Stratta et al., 2000		Positiv symptomscore Negativ symptomscore
Tyson et al., 2004		Generel symptomscore
Verdoux et al., 1995		Positiv symptomscore Negativ symptomscore
Zhu et al., 2010	Negativ symptomscore (-)	Positiv symptomscore Generel symptomscore
”(-)” = korrelerede negativt med performance på eksekutive tests		

I forhold til symptomscores fandt otte studier, at højere negativ symptomscore korrelerede signifikant med dårlig test-performance, mens to studier ikke fandt signifikante korrelationer. To studier fandt, at højere positiv symptomscore korrelerede signifikant med dårligere testperformance, mens fire studier ingen signifikante korrelationer fandt. På generel symptomscore sås en signifikant korrelation med dårlig testperformance på fire studier, mens 13 studier ingen signifikante korrelationer fandt (se Tabel 14.2).

Dette kan tyde på, at SZ patienter med en høj negativ symptomscore vil have dårligere forudsætninger for at gennemføre de eksekutive test tilstrækkeligt, hvorimod en

høj tilstedeværelse af positive symptomer måske ikke har samme indflydelse på test-performance. Et større antal studier finder, at den samlede symptomscore ingen sammenhæng har med dårligere testperformance, hvilket skaber varians i billedet af symptomers sammenhæng med neuropsykologiske performance.

Tabel 14.3

Indflydelse af andre kliniske variable på kognitiv funktion

Tekster	Fandt en indflydelse	Fandt ingen indflydelse
Abbruzzese et al., 1996		Varighed af sygdom
Abbruzzese et al., 1997		Varighed af sygdom
Bellini et al., 1991		Varighed af sygdom Alder for onset
Bora et al., 2016		Varighed af sygdom Alder for onset
Butler et al., 1992	Varighed af sygdom (-) Antal hospitaliseringer (-)	
Frascarelli et al., 2015	Varighed af sygdom (-)	
Hartman et al., 2003		Varighed af sygdom
Martino et al., 2007		Varighed af sygdom
Morris et al., 1995		Varighed af sygdom
Raine et al., 1992		Varighed af sygdom Alder for onset
Verdoux et al., 1995		Varighed af sygdom Antal hospitaliseringer
”(-)” = korrelerede negativt med performance på eksekutive tests		

I Tabel 14.3 er de tre hyppigst undersøgte kliniske variable, foruden symptomscore, undersøgt. Dette gælder navnlig, varigheden af sygdommen, alderen hvor sygdommen startede og antallet af hospitaliseringer.

Et studie fandt at et højere antal af tidligere hospitaliseringer korrelerede signifikant med dårligere testperformance, og et studie fandt ingen signifikante korrelationer på samme variabel. Ved alder for onset fandt tre studier ingen signifikante korrelationer med testperformance (se Tabel 14.3).

Ovenstående tillægsgfund giver tvivl i forhold til konsistensen inden for SZ patienters neuropsykologiske funktion. Der ses blandede tendenser i de inkluderede studier, men den primære årsag til, at generaliserbarheden vurderes lav er, at de fremhævede kliniske variable adresseres af få studier.

Blandt SZ studierne i Review 2 inkluderes ofte patienter med forskellige SZ diagnoser, forskellige symptombilleder, forskellig sygdomsvarighed og forskellige sygdomsforløb (for eksempel hospitaliseringer eller varighed af sygdom) under én samlet betegnelse: skizofrenipatient. På baggrund af ovenstående kan det være svært at afgøre, om en SZ subtype, en overvægt af negative symptomer eller for eksempel længden af hospitalisering kan have signifikant indflydelse på testperformance.

SZ spektret spænder bredt fra paranoid SZ, hvor tilstedeværelsen af omfattende psykopatologiske fænomener er diagnosekriterier, til for eksempel simpel SZ, hvor psykotiske symptomer aldrig har været til stede (World Health Organization, 2005, pp. 65-71).

På baggrund heraf, kunne man teoretisk forestille sig, at interne forskelle i SZ subtypen faktisk kunne have en indflydelse, hvis spændet mellem disse bliver for stort. Et symptombillede præget af primært negative symptomer menes også at have indflydelse på kognitive evner (Simonsen & Møhl, 2010, pp. 203-206), hvorfor en høj negativ symptomscore kunne forventes at have større sammenhæng med en ringe testperformance relativt til en høj positiv symptomscore.

Alene på baggrund af tillægsgfundenes tvetydighed samt det lille antal studier, der forholder sig til vurderingen af intern konsistens, findes det kritisabelt, at mange af de inkluderede SZ studier ikke tager forbehold for den interne konsistens, når kandidater til en SZ patientgruppe inkluderes.

5.3.3. Hvilke neuroanatomiske strukturer bidrager til de eksekutive dysfunktioner hos de to patientgrupper?

Dette spørgsmål adresseres, for at undersøge forskelle eller ligheder i de neurobiologiske strukturer, som bidrager til de funktionelle dysfunktioner, hos de to patient-

grupper. Med nyere billeddannelsesteknikker kan man undersøge relativt præcist, hvilke strukturerer, der er involveret under bestemte opgaver eller tests. Er mønsteret i aktivering markant anderledes mellem de to grupper, kan det tyde på, at deres eksekutive dysfunktioner stammer fra forskellige områder i hjernen. Det var ud fra de foretagne reviews ikke muligt at diskutere denne problemstilling empirisk, hvorfor diskussionen foretages på et mere teoretisk grundlag.

Hos de FS patienter er det selvsagt den individuelle patients specifikke læsion i frontallapperne, der oftest bidrager til de neuropsykologiske dysfunktioner, der udvises af denne gruppe, mens billedet hos SZ patienter er et andet.

Præfrontal kortex menes at være involveret i SZ (Alloza et al., 2016, p. 26f; Andersen, 2010, pp. 30-32; Breedlove & Watson, 2013, pp. 498-500; Frith, 1996, p. 619f; Kubota et al., 2015, p. 808f). Selvom SZ patienter ikke har en egentlig skade eller læsion, som hos FS patienter, har forskning med forskellige billeddannelsesteknikker, fundet anormaliteter med relativ reducere af både grå- og hvid substans i det centrale nervesystem (Andersen, 2010, p. 52f; Christensen, 2006, p. 66f; Kubota et al., 2015, p. 803; Rais et al., 2012, p. 1847; Zipursky et al., 2013, p. 1365). Der er fundet reduktioner på omkring 2-6 % af hele hjernen med endnu større reduktion i for eksempel temporallapperne, thalamus og præfrontal kortex (Christensen, 2006, p. 60f). Ventrikulær forstørrelse i det centrale nervesystem er også et hyppigt rapporteret fund blandt nogle SZ patienter, hvilket differentierer fra normalbefolkningen (Breedlove & Watson, 2013, pp. 495-500; Christensen, 2006, p. 60ff; Kubota et al., 2015, p. 803; Rais et al., 2012, p. 1847; Zipursky et al., 2013, p. 1365).

SZ patienter er vist at have reduceret blodtilførsel til præfrontal kortex, mens de løser en WCST relativt til raske kontrolpersoner (Berman, 1987, pp. 1315-1323). Derimod er de vist at have et sammenligneligt mønster med reduceret blodtilførsel, som set hos FS patienter under denne test (ibid.). Dette peger på, at SZ patienters neuropsykologiske dysfunktioner muligvis kan skyldes en egentlig frontal dysfunktion. Dog viser SZ patienter i hvile et lignende mønster i blodtilførsel til præfrontal kortex med raske kontrolpersoner, mens FS patienter forsat har en reduceret blodtilførsel (ibid.). Dette tyder omvendt på, at en eventuel frontal dysfunktion hos SZ patienter forsat er anderledes end den der observeres hos FS patienter.

Forskningen peger i retning af, at SZ patienter har nogle anormaliteter i præfrontal cortex, hvilket kan tyde på nogle ligheder i de neuroanatomiske strukturer, der bidrager til neuropsykologiske dysfunktioner hos SZ- og FS patienter. Hvis de eksekutive dysfunktioner udspringer af disse anormaliteter hos SZ patienter er det muligt at en sammenligning mellem patientgrupperne til dels er berettiget. Dog peger ovenstående også på, at der sker generelle og spredte forandringer i en SZ patients hjerne relativt til normalbefolkningen. Det kan derfor ikke udelukkes, at andre anatomiske strukturer i det centrale nervesystem bidrager til de eksekutive dysfunktioner, der udvises i denne gruppe. Der er her tale om anormaliteter, der ikke er til stede hos en FS patient med en lokaliseret læsion.

Ydermere er en SZ sygdom også forbundet med anormaliteter i neurotransmitteraktivitet (Christensen, 2006, p. 58ff) og genetiske træk (Andersen, 2010, p. 16; Christensen, 2006, p. 57f). Sådanne biologiske markører er ikke til stede hos FS patienter, da en hjerneskade selvsagt ikke er for eksempel genetisk bestemt.

I forhold til neuroendokrinologien i SZ har særligt dopamin længe været forbundet med lidelsen (Christensen, 2006, p. 58ff). Da præfrontal cortex er et område med en relativt høj densitet af dopaminerge neuroner kan forstyrrelser i optagelsen af transmitteren sandsynligvis påvirke den normale frontale aktivitet (Breedlove & Watson, 2013, pp. 95-99), hvilket måske kan være skyld i, at SZ patienter i nogle sammenhænge er sammenlignelige med FS patienter, selvom dysfunktionerne måske har forskellige årsager.

5.3.4. *Opsummering*

I forhold til hele sammenligningsgrundlaget mellem de to patientgrupper, som har været diskuteret i de foregående afsnit, kan det indledningsvis siges, at SZ patienterne udviser dysfunktioner på flere kognitive domæner end blot eksekutive funktioner. Dette kunne ikke undersøges hos FS gruppen, men her formodens der at være tale om en mere afgrænset og specifik eksekutive dysfunktion med bevaret generelle kognitive funktioner (Breedlove & Watson, 2013, p. 590). Dette indikerer en forskel i kognitive funktioner mellem de to grupper, hvor SZ gruppen muligvis oplever en mere omfattende hæmning. Yderligere kan det siges, at SZ gruppen udviste indikationer på, at subtype af SZ, symptomscore og andre kliniske variable muligvis kan have en

indvirkning på deres performance på eksekutive test. Dette tyder på en varians inden for gruppen, hvilket mindsker grundlaget for at foretage en meningsfuld sammenligning med FS patienter. FS gruppen kunne ikke undersøges uddybende på et empirisk grundlag. Dog kan denne gruppe ligeledes fremtræde med varierende symptomatologi, hvilket taler for, at der er også inden for denne gruppe eksisterer en varians mellem individuelle patienter. Derfor må en eventuel senere undersøgelse, der sammenligner disse to patientgrupper, tage højde for variationer i det kognitive mønster i performance inden for patientgrupperne.

Overordnet i forhold til hvilke neuroanatomiske strukturer, der er involveret i de to lidelser, kan det siges om FS gruppen, at dysfunktioner skyldes den læsion, der er til stede hos den enkelte patient. Hos SZ patienter er den neurobiologiske indflydelse på eksekutive funktioner mere kompliceret. Præfrontal cortex er sandsynligvis involveret i lidelsen, men andre strukturer, ubalancer og anormaliteter tænkes ligeledes at bidrage (Alloza et al., 2016, p. 26f; Andersen, 2010, pp. 30-32; Breedlove & Watson, 2013, pp. 498-500; Frith, 1996, p. 619f; Kubota et al., 2015, p. 808f).

Generelt for disse tillægsgfund er, at de er gjort blandt de i forvejen inkluderede studier i specialet. Der er ikke foretaget en ny søgning med specifikt fokus på disse underspørgsmål, og de er tænkt primært som supplement til specialets hovedspørgsmål end som hovedspørgsmål i dem selv.

5.4. Kritisk refleksion

I dette afsnit forefindes en kritisk refleksiv diskussion af nogle problemstillinger i forhold til specialets fremgangsmåde og metodologi. Indledningsvis adresseres styrker og svagheder i at anvende et systematisk litteraturreview som metode til at undersøge den pågældende problemformulering. Afslutningsvis diskuteres begrebet eksekutive funktioner over for præfrontal funktion. I den forbindelse uddybes det, hvorvidt der kan tales om eksekutive funktioner som et samlet begreb, og i hvor høj grad der kan sættes lighedstegn mellem eksekutiv og præfrontal funktion (Barkley, 2012, p. 1f).

5.4.1. Styrker og svagheder i design

Litteratur review er en overbliksskabende metode, der anvendes til at få en oversigt over den forskning, der er lavet i forhold til en given videnskabelig problemstilling

(Ridley, 2008, p. 16f). En fordel ved denne metode er, at eksisterende studier systematisk undersøges, gennemgås og samles til en kortfattet oversigt, hvor resultater kan sammenlignes. Dog har det vist sig at være en udfordring i forhold til dette speciales problemformulering, idet der fremkom få resultater som følge af en, ellers omfattende, søgning på flere videnskabelige databaser. Det er begrænset, hvor nyttigt et litteraturreview er, når der ikke eksisterer ret mange studier inden for det undersøgte felt, som i Review 1, eller at der kun eksisterer studier til at belyse halvdelen af problemstillingen, som i Review 2. I Review 2 var det en begrænsning for dette speciale, at kun studier der undersøgte SZ patienter, og ikke FS patienter, kunne findes. Der er dermed en risiko for, at de resultater som fremføres kan være et resultat af tilfældigheder eller særlige omstændigheder mere end generelle tendenser for patientgrupperne.

På baggrund af disse overvejelser, kunne det med fordel overvejes at udføre et empirisk studie af problemformuleringen, eftersom disse tilsyneladende er sparsomme. På denne måde kunne tendenser og fund fra de foretagne reviews efterprøves i praksis. Refleksioner og forslag i forhold til et sådant empirisk studie kan forefindes i perspektiveringsafsnittet senere i specialet.

En anden faktor der kan tale for at foretage et empirisk studie er, at en problemstilling nødvendigvis kun kan undersøges indirekte ved brug af review som metode. Dette skyldes, at der i et litteraturreview meget sjældent er direkte adgang til rå data, og at undersøgeren ikke selv har siddet over for deltagerne, og tolket på resultaterne. Det giver et mere spekulerende grundlag for undersøgelsen af en problemstilling.

Trods de udfordringer med review metoden der anføres ovenfor, så er der i dette studie taget en række hensyn for at skabe gennemsigtighed i processen. Først og fremmest er søgestrengen til de systematiske litteratursøgninger vedlagt i specialet, således at en interesseret kan gentage processen, hvis dette findes nødvendigt. Det er endvidere beskrevet, hvilke databaser der er anvendt til at søge efter de inkluderede artikler, så denne information også er let tilgængelig. Afslutningsvis er der lavet en række eksklusionskriterier, som også er angivet i metodeafsnittet, for at sikre en vis grad af konsistens mellem de inkluderede studier, og de patientgrupper de undersøger. Dog bør det i denne forbindelse tilføjes, at eksklusionskriterierne i dette review har været relativt lempelige (eksempelvis i forhold til mangle specificitet om

frontale læsioners placering), hvilket kan øge graden af varians i metodologi og medvirkende patientgrupper i de inkluderede studier. Dette involverer for eksempel en manglende specifikation af, hvor en hjerneskade præcist skulle være placeret i frontallapperne, eller hvilken sub-type af SZ der var tale om. Dog havde en yderligere specifikation af den præcise placering af en læsion i frontallapperne muligvis medvirket til, at endnu færre studier ville fremkomme. Derfor blev det også valgt, at et sådant krav ikke skulle opstilles. Der er i forvejen kun fundet få studier der involverer en FS gruppe, og hvis en sammenligning overhovedet skulle være mulig, kunne yderligere krav ikke opfyldes. Det kan diskuteres, hvorvidt en bredere orienteret søgestreng havde resulteret i flere studier med FS grupper. Flere typer af ætiologi kunne være inkluderet, som for eksempel frontal demens eller tumorer, være specifikt indsat i søgningen. Dette ville dog muligvis have medvirket til et mere broget billede, og det kan diskuteres i hvor høj grad, der i så fald ville være tale om en egentlig gruppe. Dertil kommer, at for eksempel frontal demens er en neurodegenerativ lidelse, som derfor kan variere meget i symptombillede alt efter, hvor fremskreden demensen er (Gade et al., 2009, p. 351). Dertil kommer, at der logisk set burde være flere studier med FS patienter, da de inkluderede tests er udviklet specifikt til at vise eksekutive dysfunktioner hos denne patientgruppe. At drage parallel mellem SZ og frontal dysfunktion er endvidere en udbredt praksis i forhold til eksekutive funktioner (Badcock et al., 2005a, p. 17; Bozikas et al., 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580), hvorfor der burde findes studier der understøtter denne påstand ved sammenligning mellem SZ patienter og patienter med egentlig frontal dysfunktion, som FS patienter.

En anden begrænsning i forhold til de inkluderede studier er, at de forskellige studier selvsagt har forskellige forfattere, som kommer fra mange forskellige lande. Dette kan være en god ting, idet et bredere geografisk udsnit sikrer en bedre global generaliserbarhed. Alligevel bør det også overvejes, at den store geografiske spredning, fordelt på relativt få studier, kan bevirke, at de inkluderede patientgrupper ikke er lige så sammenlignelige, som hvis de alle var udtaget fra samme kulturelle baggrund og så videre. Endvidere er der forskel på studiernes metodologi og fremgangsmåde i en sådan grad, at det er begrænset, i hvor høj grad patientgrupperne kan sammenlig-

nes. Har en patientgruppe i det ene studie for eksempel udført en kort version af WCST, mens en anden patientgruppe i et andet studie har gennemført både IED, SoC, ToL og den originale 128 kort version af WCST til sidst kan dette påvirke koncentration og performance negativt hos sidstnævnte gruppe. Det kan vise nogle gruppeforskelle inden for samme type patienter, som skyldes andre variable end ren eksekutiv dysfunktion, herunder træthed.

I forhold til brugbarheden af dette speciales resultater kan det diskuteres i hvor høj grad, de to reviews belyser de undersøgte patientgruppers kognitive funktion i forhold til hinanden. Der er for få studier, særlig i forhold til FS gruppen, der adresserer problemstillingen empirisk til, at de rapporterede fund med stor sikkerhed kan generaliseres til de bredere patientpopulationer. Endvidere er variationen i både metodologi og fund i de eksisterende studier svingende, hvilket gør det vanskeligere at pege på egentlige neuropsykologiske ligheder og forskelle mellem patientgrupperne. Når dette er sagt, så er specialet, efter vores viden, det første forsøg på at skabe en egentlig oversigt over fund på denne problemstilling ved hjælp af systematiske reviews. Dermed er det blandt de få eksisterende studier der sammenligner patienter med FS og SZ. Selvom det har en del mangler, peger resultaterne fortsat på nogle tendenser, som kunne være interessante at undersøge nærmere i empiriske studier. Ydermere tjener dette speciale som en kritisk refleksion over en væsentlig problemstilling i forskningen på dette felt. Det gælder navnlig, at selvom sammenstillingen mellem kognitive dysfunktioner hos SZ patienter og frontal dysfunktion er udbredt (Badcock et al., 2005a, p. 17; Bozikas et al., 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580), så er der ikke mange studier, der støtter antagelsen empirisk. Kort sagt betyder dette, at selvom der gøres nogle fund i de foretagne reviews, må sammenligning mellem FS- og SZ patienter fortsat omtales med påpasselighed.

Den sidste kritiske refleksion som adresseres er, at de tests som er udvalgt muligvis indebærer nogle problemer med specificitet og sensitivitet over for de eksekutive funktioner, som de er udviklet til. I denne forbindelse kan det ligeledes diskuteres, hvad eksekutive funktioner i det hele taget dækker over, og i hvor høj grad de er for-

bundet med præfrontal cortex. Disse problemstillinger adresseres yderligere i det følgende.

5.4.2. *Eksekutiv- og præfrontal funktion*

I forbindelse med dette speciales problemformulering rejser sig et spørgsmål om, hvad begrebet eksekutive funktioner dækker over, og hvorvidt der er tale om et samlet sæt funktioner, der hører sammen, eller om separate funktioner, som blot er plottet ind under samme betegnelse. Yderligere kan det diskuteres, i hvilken grad eksekutiv funktion, og de tests der måler dem, er forbundet med præfrontal funktion. Afslutningsvis kan der sås tvivl om, hvorvidt de eksekutive funktioner egentlig eksisterer, eller om de er skabt ud fra de tests der angiveligt måler dem (Barkley, 2012, p. 3f).

De eksekutive funktioner

Som beskrevet i teori afsnittet, fremlægger Barkley (2012, pp. 5-7), at der eksisterer mange forskelligartede definitioner af begrebet eksekutive funktioner blandt de forskere, der undersøger det. Han argumenterer i denne sammenhæng for, at der på nuværende tidspunkt ikke er konsensus omkring, hvad eksekutive funktioner dækker over (Barkley, 2012, p. 3; Gade, 1997, p. 436), og at mange specifikke funktioner hører under denne paraply-term (Anderson et al., 2008, p. 25; Gade, 1997, p. 436; Barkley, 2012, p. 8). Tager Barkleys (2012, p. 173ff) egen definition af begrebet, kan mange kognitive evner passes ind under denne brede og omfattende beskrivelse (se teori afsnit). En sådan inkluderende tilgang til et begreb kan i praksis udmønte sig i en række problemer. Dette kunne eksempelvis være, hvis en patient kun behandles ud fra problemstillingen ”eksekutive vanskeligheder”, så vil behandlingen mangle en specificitet og tilpasning til patientens individuelle problemer, og måden hvorpå de kommer til udtryk. Alt efter, hvor patientens eventuelle hjerneskade sidder, kan det, som nævnt, variere, hvilke symptomer der udvises (Breedlove & Watson, 2013, p. 591; Ehlers, 2000, p. 78; Gade, 1997, p. 403; Gade et al., 2009, p. 176). Dermed er det også vigtigt, at de individuelle og mere specifikke funktioner, der hører under begrebet eksekutive funktioner behandles separat fra hinanden. Dette praktiseres også gennem testning med for eksempel IED, SoC, ToL og WCST, der alle er rettet mod afgrene af eksekutiv funktion, som planlægning eller fleksibel tankegang. Dette

kan lægge op til spørgsmålet om, hvorvidt begrebet eksekutiv funktion er brugbart i praksis. Skal der alligevel tages højde for store variation i, hvad dette begreb kan dække over, så er det muligvis bedre, at arbejde ud fra de specifikke dysfunktioner, snarere end det brede samlede begreb. En parallel kan for eksempel drages til hukommelse. Hvis to behandlere taler om en patient, og nævner at denne har en dårlig hukommelse, så kan det klinisk set dække over mange forskellige sub-typer, hvor behandlingen ikke nødvendigvis er den samme. Tages denne parallel over på eksekutive funktioner, bliver mulighederne for, hvad dette kan betyde måske endnu tydeligere, da en rundspørge blandt fagfolk har afsløret helt op mod 33 forskellige funktioner, der forbindes med begrebet (Barkley, 2012, p. 8). I dette speciale er det valgt at undersøge specifikke eksekutive funktioner af samme årsag. De mest fremtrædende funktioner der undersøges er planlægning (SoC og ToL) og kognitiv fleksibilitet (IED og WCST), hvilke ifølge Breedlove og Watson (2013, pp. 591) primært er forbundet med skader i den dorsolaterale del af præfrontal korteks. Det kunne derfor have været hensigtsmæssigt at indsnævre patientgruppen til denne lokalisering af læsion, da det muligvis havde ændret det overordnede mønster. Havde flere patienter været inkluderet med dorsolateral skade, kunne det tænkes, at denne gruppe ville udvise flere dysfunktioner på disse specifikke færdigheder, og måske endda udjævnet den tendens der var til, at SZ patienter klarer sig dårligere end FS patienter.

Det er opfattelsen i dette speciale, at tendensen til at drage parallel mellem frontal dysfunktion og SZ kan bunde i en øvrig tendens, som omhandler, at eksekutiv funktion sidestilles med præfrontal funktion. Sidstnævnte tendens bemærkes også af Anderson et al. (2008, p. 59f) og Barkley (2012, p. 1). Dette er ikke overraskende, eftersom det typisk er patienter med skader i den præfrontale korteks, der udviser denne type dysfunktioner (Breedlove & Watson, 2013, p. 590f), selvom andre områder højst sandsynligt også er involverede i nogen grad (Alloza et al., 2016, p. 26f; Andersen, 2010, pp. 30-32; Breedlove & Watson, 2013, pp. 498-500; Frith, 1996, p. 619f; Kubota et al., 2015, p. 808f). Hvis dette er tilfældet kan det ikke udelukkes, at patienter med læsioner i andre dele af hjernen eller psykiatriske patienter med neurotransmitter-ubalancer, men uden egentlige læsioner, kan udvise de samme, eller lignende neuropsykologiske vanskeligheder inden for det eksekutive område. Dette kan endvidere så tvivl om, hvorvidt de tests der anvendes klinisk og diagnostisk hos

FS patienter er specifikke nok til hjerneskader i frontallapperne. I denne problematik påpeger Barkley (2012, p. 3), at de nuværende og tidligere teorier om eksekutive funktioner generelt udspringer af de neuropsykologiske tests, der anvendes til at måle dem. Dette adresseres i følgende afsnit.

De udvalgte eksekutive tests

Ifølge Barkley (2012, p. 20) er tests, der anvendes til at diagnosticere præfrontal hjerneskade ud fra deres niveau af eksekutive dysfunktioner, vist til at have relativt dårlig reliabilitet og specificitet i forhold til præfrontalt hjerneskade patienter Anderson et al., 2008, p. 60; Barkley, 2012, p. 9). Som tidligere nævnt kan FS patienter udvise ret forskellige symptombilleder (Barkley, 2012, p. 24; Gade, 1997, p. 42f). I forhold til at anvende neuropsykologiske tests klinisk i denne patientgruppe må der tages højde for, at en eksekutiv test med fokus på en enkelt specifik kognitiv funktion kan vise et fravær af eksekutiv dysfunktion på trods af, at patienten måske har problemer på andre områder af eksekutiv funktion. Eksempelvis kan en patient med orbitofrontal hjerneskade testes med en ToL test og en WCST, hvor der ikke nødvendigvis kan ses en tydelig dysfunktion i forhold til hhv. planlægning og fleksibel tankegang. Derimod kan patienten opleve andre problemer med at få sin dagligdag til at hænge sammen, som også kan tilskrives eksekutiv funktion, men som ikke indfanges af testene. Det kunne for eksempel være upassende social adfærd, når der er tale om en orbitofrontal læsion (Breedlove & Watson, 2013, p. 591; Gade et al., 2009, p. 176f; Gade, 1997, pp. 403-406). Dette er en anderledes type af eksekutiv vanskelighed, men det kan fortsat være en stor belastning for patientens nærmiljø, og hans evne til at fungere, selvom han ikke nødvendigvis vil være klar over omfanget af sit handicap.

Mange FS patienter beskrives som apatiske, og kan mangle en erkendelse af, hvor alvorligt deres kognitive evner er påvirket efter hjerneskaden (Ehlers, 2000, pp. 72-74). Denne manglende sygdomsindsigt kan gøre patienterne vanskelige at teste (Anderson et al., 2008, p. 72). Der vil sandsynligvis være afbrydelse undervejs, eller patienten vil være uforstående over for, hvorfor en kognitiv test er nødvendig. Dette kan også have bidraget til problemerne med at lokalisere studier, som tester denne gruppe patienter systematisk.

Et andet problem med de tests, der traditionelt anvendes til eksekutive funktioner er, at den måde de specifikke funktioner adresseres på i sådanne opgaver ikke kan overføres til den måde, som funktioner spiller ind i patientens dagligdag (Anderson et al., 2008, p. 179; Barkley, 2012, p. 191). Denne betragtning, sammenlagt med den tidligere omtalte dårlige reliabilitet og specificitet, kan stille tvivl omkring disse eksekutive tests' brugbarhed i praksis. I dette speciale er nogle af de traditionelle eksekutive tests anvendt, som kan lide under nogle af disse problemer. Der eksisterer nogle mere økologisk valide opgaver, som tilnærmelsesvis forsøger at replicere hverdagssituationer for at se, hvordan den pågældende patient klarer opgaven. Dette kan for eksempel være dagligvareindkøb efter en huskeliste, og en specifik rækkefølge disse varer skal erhverves i. Disse opgaver er vanskeligere at kvantificere, men siger til gengæld mere om den enkelte patients problemstilling, hvilket kan give et mere skræddersyet behandlingstilbud. I forhold til dette speciale kan disse informationer stille valget af tests i dette speciale i et kritisk lys. De problemer der eksisterer omkring de traditionelle eksekutive tests vil, hvis de er sande, påvirke sammenligningsgrundlaget mellem de to patientgrupper i dette studie, og vil sige mindre om, hvilken type dysfunktioner patienterne har til fælles, som de ikke også kan dele med andre patientgrupper. Er testene for uspecifikke, og for mange typer patienter har dysfunktioner på opgaven trods forskellig ætiologi, så kan testene ikke siges at måle præfrontal dysfunktion, og en sammenligning mellem to specifikke patientgrupper, som SZ- og FS patienter, bliver mindre meningsfuld. Hvis testene er så uspecifikke for præfrontal hjerneskade, som Barkley (2012, p. 9) og Anderson et al. (2008, p. 60) påpeger, kan dette forklare, hvorfor SZ patienterne udviser en dysfunktion. Det er ud fra denne forklaring ikke nødvendigvis fordi, SZ patienter har præfrontal dysfunktion, men blot fordi testen er for uspecifik. Denne forklaring kan videre understøttes af en observation i sammenligningsstudiet af Pantelis et al. (1999, pp. 251-263). Her fandt forfatterne, at kun en lille del af SZ patienter kvalitativt, såvel som kvantitativt, lignede FS patienterne i deres neuropsykologiske performance (ibid.). Forfatterne fortæller i den forbindelse, at SZ patients dårlige performance tidligere er blevet forbundet til den type perseveration og vanskeligheder med inhibering, som ses hos FS patienter, men at dette som sagt kun var tilfældet for en lille del af deres egen undersøgelsesgruppe med SZ (ibid.). Derimod lader SZ patienterne i det pågældende studie til at fejle på mere simple opgaver end FS patienter, og har svært med at forstå

og fastholde testens koncepter (ibid.). Det kan støtte specialets diskussion om, hvorvidt de to patientgruppers neuropsykologiske deficits stammer fra samme underliggende dysfunktion. Her blev det ligeledes fundet, at SZ patienter havde en tendens til at have dysfunktioner der gik ud over de eksekutive funktioner højest i det kognitive hierarki. Derimod udviste de også dysfunktioner på mere grundlæggende eller generelle kognitive domæner eksempelvis verbale evner eller intelligens. I specialet var det ikke muligt at undersøge, om FS patienter ligeledes udviser yderligere dysfunktioner i empirien. Ifølge Breedlove og Watson (2013, p. 590) udviser FS patienter nærmest udelukkende eksekutive dysfunktioner, hvilket tyder på en neuropsykologisk forskel mellem patientgrupperne.

Som en kort afsluttende kommentar på dette afsnit skal det siges, at de fire udvalgte tests i dette speciale (IED, SoC, ToL, WCST) i tidligere udleverede grundbøger fremhæves som nogle af de mest anvendte eksekutive tests i forhold til patienter med FS (Gurd et al., 2010, p. 358f). Dog blev der sået tvivl om denne antagelses rigtighed undervejs i specialets tilblivelse på grund af de få studier der anvendte andre eksekutive tests end WCST, samt den generelle mangel på studier der undersøger en FS gruppe. På denne baggrund adspurgtes en neuropsykolog ved Aalborg universitetshospital, hvilke neuropsykologiske tests som oftest anvendes diagnostisk til hjerneskadede patienter med mistænkt eksekutiv dysfunktion. Han kendte ikke umiddelbart til SoC og IED, men fortalte, at han ikke havde fundet ToL særligt diagnostisk brugbar i denne patientgruppe. Han fortalte, at WCST nogle gange anvendes i kombination med andre typer tests som for eksempel ordmobiliseringstests og trailmaking (Jens Østergaard Riis, E-mail, 17. maj 2017). Denne udtalelse passer godt med det billede som fandtes i dette speciale, da meget få studier brugte IED og SoC fra CANTAB batteriet. Lidt flere studier anvendte ToL, men langt størstedelen af studierne anvendte WCST.

5.4.3. *Opsummering*

På trods af, at dette speciale ikke formåede på tilstrækkeligt afdækkende vis at beskrive de neuropsykologiske ligheder og forskelle, som findes mellem FS- og SZ patienter, som var den overordnede målsætning, peger det i retning af nogle tendenser som kunne være interessante at udforske empirisk i fremtiden. Derfor bliver specialets fund primært anvendt som en kritisk stillingtagen til, at der eksisterer et hul i den

evidens, der er for, at de to patientgrupper skulle udvise lignende eller forskellige eksekutive dysfunktioner, og at dette skulle skyldes præfrontal dysfunktion.

6. Konklusion

Dette speciale er udarbejdet på baggrund af en problemformulering som lyder:

Hvilke neuropsykologiske ligheder og forskelle ses hos patienter med skizofreni over for patienter med præfrontale hjerneskader på udvalgte eksekutive funktioner, og kan de to patientgrupper overhovedet sammenlignes på denne måde?

Denne undren udsprang af en tendens i forskningen, observeret i et udsnit af studier (Badcock et al., 2005a, p. 17; Bozikas et al., 2006, p. 140; Braw et al., 2008, p. 551; Ekerholm et al., 2012, p. 144; Elliott et al., 1998, p. 47; Frith, 1996, p. 618ff; Kremen et al., 2008, p. 181; Liu et al., 2006, p. 978; Potter & Nestor, 2010, p. 580), som blev anvendt i et tidligere projekt, hvor SZ patienters kognitive dysfunktioner forstås som udtryk for frontal dysfunktion. Dette er sket på et tyndt evidensgrundlag bestående af få direkte sammenligningsstudier (Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 922). Allerede i teoriafsnittet, i præsentationen af de to lidelser, sås nogle tydelige forskelle i både ætiologi og symptombillede mellem de to patientgrupper. At der allerede i grundlæggende dele af de to lidelser er observerbare forskelle tyder på, at et lighedstegn mellem patientgrupperne ikke er hensigtsmæssigt. Når dette er sagt betyder det ikke, at de ikke kan udvise nogen ligheder i neuropsykologisk performance.

Problemstillingen blev undersøgt ved hjælp af to systematiske reviews, hvoraf Review 1 forsøgte at identificere de empiriske sammenligninger mellem de to patientgrupper, der allerede eksisterer. Review 2 identificerer studier, hvor den ene af patientgrupperne blev undersøgt over for raske kontrolpersoner. De tests, der er valgt som sammenligningsgrundlag for de eksekutive funktioner er IED, SoC, ToL og WCST. Dette er tests udviklet til at være følsomme over for eksekutive dysfunktioner, originalt hos FS patienter (Gurd et al., 2010, p. 358f).

I forhold til reviewenes fund på IED, fandtes det overordnet, at både FS- og SZ patienter havde en relativ dysfunktion på fleksibel tankegang i forhold til raske kontrolpersoner (se Tabeller 2 og 8). Dog fandtes en tendens til en mere omfattende dys-

funktion, som kom til udtryk i mere simple opgaver i løbet af testen hos SZ- relativt til FS gruppen (Pantelis et al., 1999, pp. 258-266).

I SoC fandtes det, at SZ gruppen klarede sig dårligst af alle undersøgte grupper i det sammenligningsstudie, der anvendte denne test (se Tabel 3). Dysfunktionen på SoC tænkes at afspejle en deficit i patienters planlægningssevne.

I forhold til de førnævnte test, IED og SoC, var det kun studier i Review 1, der anvendte disse tests på begge patientgrupper. Resultaterne understøttedes dog i Review 2 i forhold til SZ gruppen, men det er ikke muligt at drage konklusioner om FS gruppen.

I ToL testen varierede det observerede mønster i eksekutive dysfunktioner mere. Review 1 fandt dysfunktionelle planlægningssevner hos begge de inkluderede patientgrupper, trods det, at de brugte længere tid på opgaverne i gennemsnit end raske kontrolpersoner. I Review 2 understøttes fundet af en dysfunktion hos SZ gruppen på denne test, mens det studie, der undersøger en FS gruppe over for en rask kontrolgruppe ikke finder dysfunktioner på mål for andet end tiden, der bliver brugt på testen (se Tabeller 10.1 og 10.2).

WCST er den eksekutive test, som langt størstedelen af de inkluderede studier anvender. Dog er der kun et studie i Review 2, der undersøger en FS gruppe over for raske kontrolpersoner, mens de resterende fokuserer på SZ patienter. Begge reviews peger dog overordnet på en dysfunktion på denne test, hvilket udmøntes i rigid tankegang og dårlig evne til at skifte strategi, hvis dette er nødvendigt (se Tabeller 5.1, 5.2, 11.1 og 11.2).

Helt konkret vises der eksekutive dysfunktioner i de to patientgrupper i form af både planlægningsvanskeligheder og ufleksibel tankegang. På den anden side ses nogle signifikante forskelle mellem de to patientgrupper. For eksempel udviser SZ gruppen i flere tilfælde større dysfunktion end FS gruppen, hvorfor en konklusion om faktisk lighed mellem patientgruppernes neuropsykologiske performance endnu ikke kan drages. De fundne tendenser er svære at generalisere, fordi relativt få FS patienter er inkluderede i de to reviews. Yderligere beskæftiger hvert af studierne sig med små samples. Dette understøtter den præmis som problematiseres i specialet i forhold til, at der drages en parallel mellem eksekutiv dysfunktion hos SZ patienter og præfrontal dysfunktion (Okruszek & Rutkowska, 2013a, p. 922). Det kan konkluderes, at denne sammenligning er præmatur og bygger på et for skrøbeligt empirisk grundlag

på nuværende tidspunkt til med sikkerhed at kunne be- eller afkræfte, at grupperne udviser samme eksekutive dysfunktioner, som skyldes samme underliggende neuropsykologiske problem.

De sammenligningsstudier, der allerede eksisterer på området bliver i dette speciale vurderet til at have en lavere kvalitet end mange af de separate studier i Review 2, hvilket bidrager til skrøbeligheden af sammenligningsgrundlaget.

Det kan diskuteres, hvorvidt en sammenligning mellem de to patientgrupper overhovedet er hensigtsmæssig og brugbar. I denne sammenhæng findes det, at SZ patienter udviser en lang række kognitive dysfunktioner ud over dem, som fandtes på de eksekutive funktioner. Yderligere kognitive dysfunktioner kunne ikke undersøges empirisk i FS gruppen, men Breedlove & Watson (2013, p. 590) beskriver, at FS patienter normalvis har relativt afgrænsede eksekutive dysfunktioner. Det kan tyde på, at SZ gruppen udviser en mere omfattende deficit end FS patienter. De ligheder der observeres på eksekutiv testperformance afspejler måske dysfunktioner på lavere kognitive funktioner i stedet for "rene" eksekutive dysfunktioner. Endvidere er det usikkert, i hvor høj grad kliniske faktorer indvirker på SZ gruppens eksekutive performance. Nogle studier inkluderet i dette speciale finder korrelationer mellem for eksempel symptomer og subtype af SZ og eksekutiv performance. Hos FS patienter kan de dysfunktioner, der udvises, afhænge af placeringen af en læsion (Breedlove & Watson, 2013, p. 591; Ehlers, 2000, p. 78; Gade, 1997, p. 403; Gade et al., 2009, p. 176). Det peger på, at der inden for patientgrupperne er varians i de dysfunktioner, der udvises mellem individuelle patienter. Det kan hermed være relevant at overveje, om det giver mening, at sammenligne to grupper, hvor der ikke er konsistens internt i gruppen.

Afsluttende i forhold til sammenligningsgrundlaget er det som oftest relativt simpelt at afdække, hvilken neuroanatomisk struktur, som er beskadiget, og som dermed antages at være skyld i de dysfunktioner en FS patient udviser. Dette gøres ved hjælp af billeddannelsesteknikker. Her er det som oftest en præfrontal læsion, der er skyld i eksekutive dysfunktioner (Breedlove & Watson, 2013, p. 591). Billedet er ikke ligeså tydeligt for SZ patienter, hvor præfrontal cortex sandsynligvis er involveret i lidelsen, mens andre neuro-biologiske variable som gener, neurotransmitterbalancer og så videre også spiller ind (Christensen, 2006, pp. 50-72).

Dette speciale er et skridt på vejen til at afdække, hvorvidt SZ patienter rent faktisk udviser reelle tegn på frontal dysfunktion, og dermed er sammenlignelige med FS patienter på neuropsykologisk performance. Specialet er efter vores viden det første forsøg på systematisk at sammenligne de to patientgrupper i større skala. Denne indsats anses for præmatur, da der ikke eksisterer et tilstrækkeligt antal relevante empiriske studier, som er tilgængelige gennem universitetet eller omkringliggende biblioteker. Dermed bliver den ellers overbliksskabende metode, systematisk litteratur review, utilstrækkelig i forhold til med sikkerhed at kunne be- eller afkræfte denne præmis. Dog tjener specialet et formål da, der bliver set kritisk på tendensen til at drage parallel mellem SZ- og FS patienter gennem tendensen til at se eksekutive dysfunktioner som identiske med præfrontal dysfunktion. Det anses dog for at være en nødvendighed, at begrebet eksekutiv dysfunktion afklares, og at det adskilles, til dels, fra biologiske termer, da det nødvendigvis må ses som en psykologiske konstruktion (Barkley, 2012, pp. 1-10). I praksis kan det have stor betydning for en patient, om de erklæres psykisk eller fysisk syge i henhold til stigmatisering, førtidspension og så videre. Derfor kan det undre én, at der ikke er lagt mere vægt på at afklare, hvorvidt den eksekutive funktionsnedsættelse der eksisterer hos SZ- og FS patienter er sammenlignelig, eller om SZ patienters vanskeligheder måske er endnu større. Hvis dette er tilfældet er den eksisterende parallel mellem eksekutive dysfunktioner hos SZ og frontal dysfunktion muligvis en underdrivelse, hvilket kan have negative konsekvenser for den hjælp de modtager, såfremt parallellen også eksisterer i klinisk praksis.

7. Perspektivering

I dette speciale er det nævnt, at den undersøgte problemstilling med fordel kunne undersøges empirisk, da disse reviews understreger en mangel på samme inden for forskningsfeltet. Skulle problemstillingen undersøges empirisk ville det først og fremmest være fordelagtigt, at rekruttere større samples end det er tilfældet i de eksisterende studier. Desuden vil det være en god ide at tage højde for de interne forskelle i ætiologi, symptomatologi, lateralisering og så videre, der ses inden for de to patientgrupper, frem for kun at fokusere på gruppeforskelle. I forhold til de inkluderede tests, kunne det være det fordelagtigt for sammenligneligheden med andre studier, at

vælge en test som WCST frem for de andre tre, som er undersøgt i dette speciale. Dette skyldes, at langt flere studier anvender denne test. Det kan ydermere være en god ide at undersøge de to patientgrupper på andre kognitive domæner end de eksekutive funktioner. Dette ville kunne give et indblik i, om patientgrupperne differencierer sig fra hinanden, og om der dermed er en mulighed for, at de eksekutive dysfunktioner, der udvises kommer vanskeligheder, der stammer fra et lavere kognitivt niveau. Ligeledes kunne det være interessant også at sammenligne patientgrupperne på mere økologisk valide tests, for at inddrage patienternes funktionsniveau i hverdagen. Dette kunne give en ny dimension i sammenligningen mellem de to patientgruppers eksekutive funktioner.

8. Referenceliste

- Abbruzzese, M., Bellodi, L., Ferri, S., & Scarone, S. (1995). Frontal Lobe Dysfunction in Schizophrenia and Obsessive-Compulsive Disorder: A Neuropsychological Study. *BRAIN AND COGNITION*, 27, 202-212
- Abbruzzese, M., Ferri, S. & Scarone, S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research*, 64, 27-33
- Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1997) The Selective Breakdown Of Frontal Functions In Patients With Obsessive-Compulsive Disorder And In Patients With Schizophrenia: A Double Dissociation Experimental finding *Neuropsychologia*, 24 (5), 907-912
- Alloza, C., Cox, S. R., Duff, B., Semple, S. I., Bastin, M. E., Whalley, H. C., Lawrie, S. M. (2016). Information Processing Speed Mediates the Relationship Between White Matter and General Intelligence in Schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 254, 26-33
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C. & Mintz, J. (2004) Neurocognitive Function in Clinically Stable Men with Bipolar I Disorder or Schizophrenia and Normal Control Subjects. *BIOL PSYCHIATRY*, 56, 560-569
- Alvarez, J. A. & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontals Lobes: A Meta-analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16 (1), 17-42

- American Psychological Association. (2017). *PsycINFO – Quick Facts*. Tilgået 30.05.17 fra <http://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/index.aspx?tab=3>
- Andersen, R. (2010). *Cognition in First Episode Schizophrenia: Core Deficits and Effects of Antipsychotics*. Copenhagen: Faculty of social sciences, University of Copenhagen
- Anderson, V., Jacobs, R. & Anderson, P. J. (2008). *Executive Functions and the Frontal Lobes: A Lifespan Perspective*. Hove: Psychology
- Andrés, P. & van der Linden, M. (2001). Supervisory Attentional System in Patients with Focal Frontal Lesions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23 (2), 225-239
- Anselmetti, S., Bechi, M., Bosia, M., Quarticelli, C., Ermoli, E., Smeraldi, E. & Cavallaro, R. (2009). ‘Theory’ of mind impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophrenia Research* 115, 278–285
- Asevedo, E., Gadelha, A., Noto, C., Mansur, R. B., Zugman, A., Belangero, S., Berberian, A. A., Scarpato, B. S., Leeclerc, E., Teixeira, A. L., Gama, C. S., Bressan, R. A. & Brietzke, E. (2013). Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 47, 1376-1382
- Badcock, J. C., Dragović, M., Waters, F. A. V. & Jablensky, A. (2005a). Dimensions of Intelligence in Schizophrenia: Evidence from Patients with Preserved, Deteriorated, and Compromised Intellect. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 11-19
- Badcock, J. C., Michie, P. T. & Rock, D. (2005b) Spatial Working Memory And Planning Ability: Contrasts Between Schizophrenia And Bipolar I Disorder. *Cortex*, 41, 753-763
- Bark, R., Dieckmann, S., Bogerts, B. & Northoff, G. (2005). Deficit in decision making in catatonic schizophrenia: An exploratory study. *Psychiatry Research*, 134, 131–141
- Barkley, R. A. (2012). *Executive functions – what they are, how they work, and why they evolved*. New York: The Guilford Press.
- Battaglia, M., Abbruzzese, M., Ferri, S., Scarone, S., Bellodi, L. & Smeraldi, E. (1994). An assessment of the Wisconsin Card Sorting Test as an indicator of liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 39-45

- Bellini, L., Abbruzzese, M., Gambini, O., Rossi, A., Stratta, P. & Scarone, S. (1991) Frontal and callosal neuropsychological performances in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 115-121
- Beninger, R. J., Wasserman, J., Zanibbi, K., Charbonneau, D., Mangels, J. & Beninger, B. V. (2003) Typical and atypical antipsychotic medications differentially affect two nondeclarative memory tasks in schizophrenic patients: a double dissociation. *Schizophrenia Research*, 61, 281-292
- Berdia, S. & Metz, J. T. (1998) An artificial neural network stimulating performance of normal subjects and schizophrenics on the Wisconsin card sorting test. *Artificial Intelligence in Medicine*, 13, 123-138
- Berg, E. A. (1948). A Simple Objective Technique for Measuring Flexibility in Thinking, *Journal of Abnormal Psychology*, 39, 15-22
- Berman, K. F. (1987). Cortical "Stress Tests" in Schizophrenia: Regional Cerebral Blood Flow Studies. *Biological Psychiatry*, 22, 1304-1326
- Bersani, G., Clemente, R., Gherardelli, S. & Pancheri, P. (2004) Deficit of executive function in Schizophrenia: Relationship to Neurological Soft Signs and Psychopathology. *Psychopathology*, 37, 118-123
- Bora, E., Veznedaroğlu, B. & Vahip, S. (2016). Theory of mind and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder: A cross-diagnostic latent class analysis for identification of neuropsychological subtypes. *Schizophrenia Research*, 176, 500-505
- Bornstein, R. A., Nasrallah, H. A., Olson, C., Coffman, M., Torello, M. & Schwarzkopf, S. (1990). Neuropsychological Deficit in Schizophrenic Subtypes: Paranoid, Nonparanoid, and Schizoaffective Subgroups. *Psychiatry Research*, 31, 15-24
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kiosseoglou, G. & Karavatos, A. (2006). Neuropsychological Profile of Cognitively Impaired Patients With Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 136-143
- Braw, Y., Bloch, Y., Mendelovich, S., Ratzoni, G., Gal, G., Harari, H., Tripto, A. & Levkovitz, Y. (2008). Cognition in Young Schizophrenia Outpatients: Comparison of First-Episode With Multiepisode Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (3), 544-554

- Breedlove, S. M. & Watson, N. V. (2013). *Biological Psychology: An Introduction to Behavioral, cognitive, and Clinical Neuroscience* (7th ed.). Sunderland: Sinauer Associates Inc.
- Breton, F., Planté, A., Legauffre, C., Morel, N., Adès, J., Gorwood, P., Ramoz, N. & Dubertret, C. (2011). The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*, 49, 203-208
- Brewer, W. J., Edwards, J., Anderson, V., Robinson, T. & Pantelis, C. (1996) Neuropsychological, Olfactory, and Hygiene Deficits in Men with Negative Symptom Schizophrenia. *BIOL PSYCHIATRY*, 40, 1021-1031
- Bustini, M., Stratta, P., Daneluzzo, E., Pollice, R., Prosperini, P. & Rossi, A. (1999). Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research*, 22, 285-290
- Butler, R. W., Jenkins, M. A., Sprock, J. & Braff, D. L. (1992) Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic paranoid schizophrenia. Evidence for a relatively discrete subgroup? *Schizophrenia Research*, 7, 196-176
- Cambridge Cognition Ltd. (2017). *Intra-Extra Dimensional Set Shifting*. Tilgået 30.05.17 fra <http://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/intra-extra-dimensional-set-shift-ied/>
- Cambridge Cognition Ltd. (2017). *Stockings of Cambridge*. Tilgået 30.05.17 fra <http://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/stockings-of-cambridge-soc/>
- Camozzato, A. & Chaves, M. L. F. (2002). Schizophrenia in males of cognitive performance: discriminative and diagnostic values . *Rev Saúde Pública*, 36 (6), 743-48
- Chen, L., Chen, X., Liu, W., Wang, Q., Jiang, T., Wang, J., Wang, X., Zhou, B. & Tang, J. (2013) White matter microstructural abnormalities in patients with late-onset schizophrenia identified by a voxel-based diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 212, 201-207.
- Chen, Y. L. R., Chen, Y. H. E., Lieh, M. F. (2000) Semantic verbal fluency deficit as a familial trait marker in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 95, 133-148
- Christensen, T. Ø. (2006). *Kognitive og psykosociale dysfunktioner ved skizofreni*. Aarhus: Psykologisk Institut, Aarhus Universitet

- Chung, S., Chung, H. Y., Jung, J., Chang K. & Hong, J. P. (2010) Association among aggressiveness, neurocognitive function, and the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene in male schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 51, 367-372
- Condray, R., Steinhauer S. R. & Goldstein, G. (1992) Language Comprehension in Schizophrenics and Their Brothers. *BIOL PSYCHIATRY*, 32, 790-802
- Daban, C., Amado, I., Bourdel, M. C., Loo, H., Olié, J. P., Poirier, M. & Krebs M. (2005). Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 39, 391-398
- Daneluzzo, E., Bustini, M., Stratta, P., Casacchia, M. & Rossi, A. (1998). Skizotypal Personality Questionnaire and Wisconsin Card Sorting Test in a Population of DSM-III-R Schizophrenic Patients and Control Subjects. *Comprehensive Psychiatry*, 39, 143-148
- Das, M., Kutnari, V., Soni, W., Ettinger, U., Binneman, B., Hughes, C., Mehrotra, R. & Sharma, T. (2004). Neurological Soft Signs and Their Relationship to Cognitive and Clinical Efficacy of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30 (2), 241-253
- Deicken, R. F., Merrin, E. L., Floyd, T. C. & Weiner, M. (1995) Correlation between left frontal phospholipids and Wisconsin Card Sort Test performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 177-181
- Demakis, G. J. (2003). A Meta-Analytic Review of the Sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test to Frontal and Lateralized Frontal Brain Damage. *Neuropsychology*, 17 (2), 255-264
- Demeter, G., Szendi, I., Domján, N., Juhász, M., Greminger, N., Szöllösi, A. & Racsmány, M. (2016). Preserved Intention Maintenance and Impaired Execution of Prospective Memory Responses in Schizophrenia: Evidence from an Event-based Prospective Memory Study. *Frontiers in Psychology*, 7, 1-10
- Dichter, G. S, van der Stelt, O., Boch, J. L. & Belger, A. (2006). Relations Among Intelligence, Executive Function, and P300 Event Related Potentials in Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194 (3), 179-187
- Dieci, M., Vita, A., Silenzi, C., Caputo, A., Comazzi, M., Ferrari, L., Ghiringhelli, M., Mezzetti, F., Tenconi, F. & Invernizzi, G. (1997) Non-selective impair-

- ment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25, 33-42
- Drakeford, J. L., Edelstyn, N. M., Oyebode, F., Srivastava, S., Calthorpe, W. R. & Mukherjee, T. (2006) Auditory Recognition Memory, Conscious Recollection, and Executive Function in Patients with Schizophrenia. *Psychopathology*, 39, 199–208
- Ehlers, L. (2000). *De gådefulde frontallapper* (1st Ed.). København: Munksgaard
- Ekerholm, M., Waltersson, S. F., Fagerberg, T., Söderman, E., Terenius, L., Agartz, I., Jönsson, E. G. & Nyman, H. (2012) Neurocognitive Function in Long-Term Treated Schizophrenia: A Five-Year Follow-Up Study. *Psychiatry Research*, 200, 144-152
- Elliott, R., McKenna, P. J., Robbins, T. W. & Sahakian, B. I. (1998). Specific Neuropsychological Deficits in Schizophrenic Patients With Preserved Intellectual Function. *Cognitive Neuropsychiatry*, 3 (1), 45-70
- Elsevier. (2017). *Get the Most Relevant Biomedical Evidence*. Tilgået 30.05.17 fra https://www.elsevier.com/promo/rdsolutions/embase?p2=embase&term=embase&pscid=cm_ps_100000188
- Erol, A., Bayram, S., Kosger, B. & Mete, L. (2012) Executive Functions in Patients with Familial versus Sporadic Schizophrenia and Their Parents. *Neuropsychobiology*, 66, 93-99
- Everrett, J., Lavoie, K., Gagnon, J. & Gosselin, N. (2001) Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 26 (2), 123-130
- Ezzatpanah, Z., Shariat, S. V. & Tehrani-doost, M. (2014) Cognitive functions in methamphetamine induced psychosis compared to schizophrenia and normal subjects. *Iran J Psychiatry*, 9 (3), 152-157
- Feldmann, D., Schuepbach, D., von Rickenbach, B., Theodoridou, A. & Hell, D. (2006) Association between two distinct executive tasks in schizophrenia: a functional transcranial Doppler sonography study. *BMC Psychiatry* 8 (25), 1-14
- Fossati, P., Amar, G., Raoux, N., Ergis, A. M. & Allilaire, J. F. (1999) Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 89, 171-187

- Franke, P., Maier, W., Hain, C., & Klingler, T. (1992) Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 6, 243-249
- Frascarelli, M., Tognin, S., Mirigliani, A., Parente, F., Buzzanca, A., Torti, M. C., Tinelli, E., Caramia, F., Di Fabio, F., Biondi, M. & Fusar-Poli, P. (2015) Medial frontal gyrus alterations in schizophrenia: Relationship with duration of illness and executive dysfunction. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 231, 103-110
- Freedman, M., Black, S., Ebert, P. & Binns, M. (1998). Orbitofrontal Function, Object Alternation and Perseveration. *Cerebral Cortex*, 8, 18-27
- Friedman, L., Kenny, J., Jesberger, J., Choy, M. & Meltzer, H. Y. (1995). Relationship between Smooth Pursuit Eye-Tracking and Cognitive Performance in Schizophrenia. *BIOLPSYCHIATRY*, 37, 265-272
- Frith, C. (1996). Neuropsychology of Schizophrenia – What are the Implications of Intellectual and Experiential Abnormalities for the Neurobiology of Schizophrenia. *British Medical Bulletin*, 52 (2), 618-626
- Gade, A. (1997). *Hjerneprocesser: Kognition og neurovidenskab* (1st Ed.). København: Frydenlund Grafisk
- Gade, A., Gerlach, C., Starrfelt, R. & Pedersen, P. M. (2009). *Klinisk Neuropsykologi* (1st Ed., vol. 2). København: Frydenlund
- Galińska, B., Szulc, A., Tarasów, E., Kubas, B., Dzienis, W., Siergiejczyk, L., Czernikiewicz, A. & Walecki, J. (2007). Relationship between frontal N-acetylaspartate and cognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Med Sci Monit*, 13 (1), 11-16
- Giakoumaki, S., Roussos, P., Pallis, E. G. & Bitsios, P. (2011). Sustained Attention and Working Memory Deficits Follow a Familial Pattern in Schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26, 687-695
- González-Hernández, J.A., Cedeño, I., Pita-Alcorta, C., Díaz-Comas, L. D., Galán, L. & Figueredo-Rodriguez, P. (2003). Dynamic event-related potentials and rapid source analysis reveals an intermittent short-lasting dysfrontality in schizophrenia. *NeuroImage*, 19, 1655-1663

- Gooding, D. C. & Tallent, K. A. (2002) Spatial working memory performance in patients with schizoaffective psychosis versus schizophrenia: a tale of two disorders? *Schizophrenia Research*, 53, 209-218
- Grant, D. A. & Berg E. A. (1948). A Behavioral Analysis of Degree of Reinforcement and Ease of Shifting to New Responses in a Weigl-type Card-sorting Problem. *Journal of Experimental Psychology*, 48, 404-411
- Gurd, J., Kischka, U., Marshall, J. (2010). *The Handbook of Clinical Neuropsychology* (2nd Ed.). Oxford: Oxford University Press
- Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K. & Andersson, C. (2003). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory. *Schizophrenia Research*, 63, 201-217
- Hasenkamp, W., Kelley, M., Egan, G., Green, A., Wilcox, L., Boshoven, W., Lewison, B. & Duncan, E. (2011) Lack of relationship between acoustic startle and cognitive variables in schizophrenia and control subjects. *Psychiatry Research*, 187, 324-328
- Haut, M. W., Cahill, J., Cutlip, W. D., Stevenson, J. M., Makela, E. H. & Bloomfield, S. M. (1996). On The Nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 65, 15-22
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test manual*, Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G. & Curtiss, G. (1993) *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., Nakabayash, T., Omori, M., Takahashi, S., Tsukue, R., Anami, K., Hirabayashi, N., Harada, S., Saitoh, O., Iwase, M., Kajimoto, O., Takeda, M., Okabe, S. & Kunugi, H. (2006). Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 86, 138-146
- Hsu, S., Chen, K. C., Lee, L., Tsai, H. C., Lee, H., Chen, P. S. & Yang, Y. K. (2015). Comparison of cognitive deficits among drug-naive patients with schizophrenia and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 175, 133-138

- Huang, M., Lo, P., Chen, C., Chen, C. & Cheng, K. (2006). The Application of Computerized WCST and Long-term Evoked Potentials for Schizophrenia Analysis. *IEEE*, 28, 5165-5168
- Hurtado, M. M., Triviño, M., Arnedo, M., Roldán, G. & Tudela, P. (2016). Are executive functions related to emotional intelligence? A correlational study in schizophrenia and borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 246, 84–88
- Jablensky, A. (2010). The Diagnostic Concept of Schizophrenia: Its History, Evolution, and Future Prospects. *Dialogues Clinical Neuroscience*, 12, 271-287
- Jaracz, J., Patrzala, A., & Rybakowski, J. K. (2012) Creative Thinking Deficits in Patients With Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200 (7), 588-593
- Johannsen, C. G. & Pors, N. O. (2013). *Evidens og systematiske reviews – En introduktion* (1st ed.). København: Samfundslitteratur
- Kéri, S., Kelemen, O., Benedek G. & Janka, Z. (2001). Intact prototype learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 52, 261-264
- Kalaycı, D., Özdel, O., Sözeri-Varma, G., Kiroğlu, Y. & Tümkaya, S. (2012). A proton magnetic resonance spectroscopy study in schizoaffective disorder: Comparison of bipolar disorder and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 37, 176–181
- Karoumi, B., Ventre-Dominey, J., Vighetto, A. & Dalery, d’Amato, T. (1998). Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 77, 9-19
- Kawasaki, Y., Maeda, Y., Suzuki, M., Urata, K., Higashima, M., Kiba, K., Yamaguchi, N., Matsudam H. & Hisada, K. (1993). SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophrenia Research*, 10, 109-116
- Kim, D., Kim, J., Koo, T., Yun, H. & Won, S. (2015). Shared and Distinct Neurocognitive Endophenotypes of Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13 (1), 94-102
- Kim, Y., Lee, A., Hur, J., Yoon, H., Lee, B. & Ko, Y. (2008). Cognitive Factors for Predicting Treatment Response in Schizophrenic Patients: One-Year Follow-Up Study. *Psychiatry Invest*, 5, 106-114

- Kim, Y., Sohn, H., Kim, S., Oh, J., Peterson, B. S. & Jeong, J. (2012). Disturbances of motivational balance in chronic schizophrenia during decision-making tasks. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 66, 573-581
- Kraepelin, E. (1919). Robertson, G. M. (Ed.) *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Barclay, R. M. (transl.). Chicago: Chicago Medical Book Co., pp. 3-73
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V. & Tsuang, M. T. (2008). IQ decline in Cross-Sectional Studies of Schizophrenia: Methodology and Interpretation. *Psychiatry Research*, 158, 181-194
- Kubota, M., van Haren, N. E. M., Hajima, S. V., Schnack, H. G., Cahn, W., Pol, H. E. H. & Kahn, R. S. (2015). Association of IQ Changes and Progressive Brain Changes in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 (8), 803-812.
- Lam, B., Raine, A. & Lee, T. (2014). The relationship between neurocognition and symptomatology in people with schizophrenia: social cognition as the mediator. *BMC Psychiatry*, 14 (138), 1-10
- Landrø, N. I., Pape-Ellefsen, E., Hagland, C. O. & Odland, T. (2001). Memory deficits in young schizophrenics with normal general intellectual function. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42, 459-466
- Laurent, A., Biloa-Tang, M., Bougerol, T., Duly, D., Anchisi, A., Bosson, J., Pellaet, J., d'Amato, T. & Dalery, J. (1999). Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, 46, 269-283
- Lee, K., Brown, W. H., Eglesto, P. N., Green, R., Farrow, T., Hunter, M. D., Parks, R. W., Wilkins, I. D., Spence, S. A. & Woodr, P. (2006). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Social Cognition in Schizophrenia During an Acute Episode and After Recovery. *Am J Psychiatry* 163:11, 1926-1933
- Lee, S., Chou, Y., Li, M., Wan F. & Yen, M. (2007a). Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naïve schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 1101-1107
- Lee, Y., Kim, Y., Seo, E., Park, O., Jeong, S., Kim, S. H. & Lee, S. (2007b). Dissociation of emotional decision-making from cognitive decision-making in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 152, 113-120

- Leeson, V. C., Sharma, P., Harrison, M., Ron, M. A., Barnes, T. R. E. & Joyce, E. M. (2011) IQ Trajectory, Cognitive Reserve, and Clinical Outcome Following a First Episode of Psychosis: A 3-Year Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 37 (4), 768-777
- Levaux, M., Potvin, S., Sepehry, A. A., Sablier, J., Mendrek, A., & Stip, E. (2007). Computerized Assessment of Cognition in Schizophrenia: Promises and Pitfalls of CANTAB. *European Psychiatry*, 22, 104-115
- Liu, S., Hsieh, M., Huang, T., Liu, C., Liu, C., Hua, M. Chen, W. J. & Hwu, H. (2006). Patterns and Clinical Correlates of Neuropsychologic Deficits in Patients With Schizophrenia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 105 (12), 978-991
- Liu, Z., Tam, W. C., Xie, Y. & Zhao, Y. (2002). The relationship between regional cerebral blood flow and the Wisconsin Card Sorting Test in negative schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56, 3–7
- Martino, D. J., Bucay, D., Butman, J. & Allegri, R. F. (2007). Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 152, 121–128
- Mazza, M., Costagliola, C., Di Michele, V., Magliani, V., Pollice, R., Ricci, A., Di Giovanbattista, E., Roncone, R. Casacchia, M., Galzio, R. J. (2007). Deficit of Social Cognition in Subjects with Surgically Treated Frontal Lobe Lesions and in Subjects Affected with Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257, 12-22
- Milner, B. (1963) Effects of Brain Lesions on Card Sorting. *Archives of neurology*, 9, 90-100
- Morice, R. & Delahunty, A. (1996). Frontal/Executive Impairments in Schizophrenia. *SCHIZOPHRENIA BULLETIN*, 22 (1), 125-137
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jahn, H., Hand, I., Haasen, C. & Krausz, M. (2001). Executive functioning in obsessive–compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 477–483
- Morrens, M., Hulstijn, W., Lewi, P. J., De Hert, M. & Sabbe, B. (2006). Stereotypy in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84, 397–404

- Morris, R.G., Rushe, T., Woodruffe P. W. R., & Murray, R. M. (1995). Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophrenia Research*, 14, 235-246
- Moskowitz, A. & Heim, G. (2011). Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. *Schizophrenia Bulletin*, 37 (3), 471-479
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (2017). *PubMed Help*. Tilgæt 30.05.17 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.FAQs>
- Nelson, H. E. (1976) A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. *Cortex*, 12, 313-324
- Ohrman, P., Kugel, H., Bauer, J., Siegmund, A., Kölkebeck, K., Suslow, T., Wiedl, H., Rothermundt, M., Arolt V. & Pedersen, A. (2008). Learning potential on the WCST in schizophrenia is related to the neuronal integrity of the anterior cingulate cortex as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophrenia Research*, 106, 156–163
- Okruszek, Ł. & Rutkowska, A. (2013a). Planning Disorders in Men with Schizophrenia and in Men with Localized Frontal Lobe Lesions. *Psychiatr. Pol*, 47 (5), 921-930
- Okruszek, Ł. & Rutkowska, A. (2013b). Neuropsychological assessment of executive dysfunction in men with schizophrenia. *Med Sci Tech*, 54, 60-64
- Ortuño, F., Arbizu, J., Soutullo C. A. & Bonelli, R. M. (2009). Is There A Cortical Blood Flow Redistribution Pattern Related With Perseverative Error In Schizophrenia? *Psychiatria Danubina*, 21(3), 283–289
- Pantelis, C., Barber, F. Z., Barnes, T. R. E., Nelson, H. E., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1999). Comparison of Set-shifting Ability in Patients with Chronic Schizophrenia and Frontal Lobe Damage. *Schizophrenia Research*, 37, 251-270
- Pantelis, C., Barnes, T. R. E., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherly, L., Owen, A. M. Robbins, T. W. (1997). Frontal-striatal Cognitive Deficits in Patients with Chronic Schizophrenia. *Brain*, 120, 1823-1843

- Parellada, E., Catafau, S., Catafau, A., Bernado, M. & Lomeña, F. (2000). Psychopathology and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Young Unmedicated Schizophrenic Patients. *Psychopathology*, 33, 4-18
- Park, S. (1997) Association of an oculomotor delayed response task and the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenic patients. *International Journal of Psychophysiology*, 27, 147-151
- Parsons, & Hammeke, (2014). *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment* (3rd Ed.). Washington: American Psychological Association
- Polimeni, P. O., Campbell, D. W., Gill, D., Sawatzky, B. L. & Reiss, J. P. (2010). Diminished humour perception in schizophrenia: Relationship to social and cognitive functioning. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 434-440
- Potter, A. I. & Nestor, P. G. (2010). IQ Subtypes in Schizophrenia – Distinct Symptom and Neuropsychological Profiles. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198 (8), 580-585
- Rahimi, C., Hashemi R. & Mohamadi, N. (2011). The Utility of the Wisconsin Card Sorting Test in Differential Diagnosis of Cognitive Disorders in Iranian Psychiatric Patients and Healthy Subjects. *Iranian J Psychiatry* 6(3), 99-105
- Raine, A., Lencz, T., Reynolds, G. P., Harrison, G., Sheard, C., Medley, I., Reynolds, L. M. & Cooper, J. E. (1992). An Evaluation of Structural and Functional Prefrontal Deficits in Schizophrenia: MRI and Neuropsychological Measures. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 45, 123-137
- Rais, M., Cahn, W., Schnack, H. G., Pol, H. E. H., Kahn, R. S. & van Haren, N. E. M. (2012). Brain Volume Reductions in Medication-Naïve Patients With Schizophrenia in Relation to Intelligence Quotient. *Psychological Medicine*, 42, 1847-1856
- Ridley, D. (2008). *The literature Review – A Step-by-step Guide for Students* (1st ed.). London: SAGE Publications Ltd.
- Saoud, S., Hueber, T., Mandran, H., Dalery J. & d'Amato, T. (1998). Olfactory identification deficiency and WCST performance in men with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 81, 251-257
- Seidman, L. J., Talbot, N. L., Kalinowski, A. G., McCarley, R. W., Faraone, S. V., Kremen, W. S., Pepple J. R. & Tsuang, M. T. (1992). Neuropsychological

- probes of fronto-limbic system dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 6, 55-65
- Shum, D., Ungvari, Q. S., Tang W. & Leung, J. P. (2004). Performance of Schizophrenia Patients on Time-, Event-, and Activity-Based Prospective Memory Tasks. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 693-702
- Simonsen, E. & Møhl, B. (2010). *Grundbog i psykiatri* (1st Ed., vol. 4). København: Hans Reitzels Forlag
- Stratta, P., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P. & Rossi, A. (2000). Processing of context information in schizophrenia: relation to clinical symptoms and WCST performance. *Schizophrenia Research*, 44, 57-67
- Stratta, P., Prosperini, P., Daneluzzo, E., Bustini, M. & Rossi, A. (2001) Educational level and age influence spatial working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance differently: a controlled study in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 102, 39-48
- Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Zipursky, R. B., Kersteen-Tucker, Z., Knight, R. T. & Pfefferbaum, A. (1993). Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as Measures of Frontal-Lobe Function in Schizophrenia and in Chronic Alcoholism, *Psychiatry Research*, 46, 175-199
- Tyson, P. J., Laws, K. R., Roberts, K. H. & Mortimer, A. M. (2004). Stability of set-shifting and planning abilities in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 129, 229-239
- Verdoux, H., Margin, E. & Bourgeois, M. (1995). Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 133-139
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 907-913
- Wobrock, T., Ecker, U. K. H., Scherk, H., Schneider-Axmann, T., Falkai P. & Gruber, O. (2009) Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4), 442-451
- World Health Organization (2005). *Psyriske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser, ICD-10*. København: Munksgaard Danmark

- Yamashita, C., Mizuno, M., Nemoto, T. & Kashima, H. (2005). Social cognitive problem-solving in schizophrenia: Associations with fluency and verbal memory. *Psychiatry Research*, 134, 123–129
- Yun, D. Y., Hwang, S. S., Kim, Y., Lee, Y. H., Kim, Y. & Jung, H. Y. (2011). Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, 1148–1154
- Zhu, Y., Liu, X., Wang, H., Jiang, T., Fang, Y., Hu, H., Wang, G., Wang, X., Liu, Z. & Zhang, K. (2010). Reduced prefrontal activation during Tower of London in first-episode schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 478, 136–140
- Zipursky, R. B., Reilly, T. J. & Murray, R. M. (2013). The Myth of Schizophrenia as a Progressive Brain disease. *Schizophrenia Bulletin*, 39 (6), 1363-1372

9. Pensumopgørelse

- Abbruzzese, M., Bellodi, L., Ferri, S., & Scarone, S. (1995). Frontal Lobe Dysfunction in Schizophrenia and Obsessive-Compulsive Disorder: A Neuropsychological Study. *BRAIN AND COGNITION*, 27, 202-212
- Abbruzzese, M., Ferri, S. & Scarone, S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research*, 64, 27-33
- Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1997) The Selective Breakdown Of Frontal Functions In Patients With Obsessive-Compulsive Disorder And In Patients With Schizophrenia: A Double Dissociation Experimental finding *Neuropsychologia*, 24 (5), 907-912
- Alloza, C., Cox, S. R., Duff, B., Semple, S. I., Bastin, M. E., Whalley, H. C., Lawrie, S. M. (2016). Information Processing Speed Mediates the Relationship Between White Matter and General Intelligence in Schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 254, 26-33
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C. & Mintz, J. (2004) Neurocognitive Function in Clinically Stable Men with Bi-

- polar I Disorder or Schizophrenia and Normal Control Subjects. *BIOL PSYCHIATRY*, 56, 560-569
- Alvarez, J. A. & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontals Lobes: A Meta-analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16 (1), 17-42
- American Psychological Association. (2017). *PsycINFO – Quick Facts*. Tilgået 30.05.17 fra <http://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/index.aspx?tab=3>
- Andersen, R. (2010). *Cognition in First Episode Schizophrenia: Core Deficits and Effects of Antipsychotics*. Copenhagen: Faculty of social sciences, University of Copenhagen
- Anderson, V., Jacobs, R. & Anderson, P. J. (2008). *Executive Functions and the Frontal Lobes: A Lifespan Perspective*. Hove: Psychology
- Andrés, P. & van der Linden, M. (2001). Supervisory Attentional System in Patients with Focal Frontal Lesions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23 (2), 225-239
- Anselmetti, S., Bechi, M., Bosia, M., Quarticelli, C., Ermoli, E., Smeraldi, E. & Cavallaro, R. (2009). ‘Theory’ of mind impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophrenia Research* 115, 278–285
- Asevedo, E., Gadelha, A., Noto, C., Mansur, R. B., Zugman, A., Belangero, S., Berberian, A. A., Scarpato, B. S., Leeclerc, E., Teixeira, A. L., Gama, C. S., Bressan, R. A. & Brietzke, E. (2013). Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 47, 1376-1382
- Badcock, J. C., Dragović, M., Waters, F. A. V. & Jablensky, A. (2005a). Dimensions of Intelligence in Schizophrenia: Evidence from Patients with Preserved, Deteriorated, and Compromised Intellect. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 11-19
- Badcock, J. C., Michie, P. T. & Rock, D. (2005b) Spatial Working Memory And Planning Ability: Contrasts Between Schizophrenia And Bipolar I Disorder. *Cortex*, 41, 753-763
- Bark, R., Dieckmann, S., Bogerts, B. & Northoff, G. (2005). Deficit in decision making in catatonic schizophrenia: An exploratory study. *Psychiatry Research*, 134, 131–141

- Barkley, R. A. (2012). *Executive functions – what they are, how they work, and why they evolved*. New York: The Guilford Press.
- Battaglia, M., Abbruzzese, M., Ferri, S., Scarone, S., Bellodi, L. & Smeraldi, E. (1994). An assessment of the Wisconsin Card Sorting Test as an indicator of liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 39-45
- Bellini, L., Abbruzzese, M., Gambini, O., Rossi, A., Stratta, P. & Scarone, S. (1991) Frontal and callosal neuropsychological performances in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 115-121
- Beninger, R. J., Wasserman, J., Zanibbi, K., Charbonneau, D., Mangels, J. & Beninger, B. V. (2003) Typical and atypical antipsychotic medications differentially affect two nondeclarative memory tasks in schizophrenic patients: a double dissociation. *Schizophrenia Research*, 61, 281-292
- Berdia, S. & Metz, J. T. (1998) An artificial neural network stimulating performance of normal subjects and schizophrenics on the Wisconsin card sorting test. *Artificial Intelligence in Medicine*, 13, 123–138
- Berg, E. A. (1948). A Simple Objective Technique for Measuring Flexibility in Thinking, *Journal of Abnormal Psychology*, 39, 15-22
- Berman, K. F. (1987). Cortical "Stress Tests" in Schizophrenia: Regional Cerebral Blood Flow Studies. *Biological Psychiatry*, 22, 1304-1326
- Bersani, G., Clemente, R., Gherardelli, S. & Pancheri, P. (2004) Deficit of executive function in Schizophrenia: Relationship to Neurological Soft Signs and Psychopathology. *Psychopathology*, 37, 118-123
- Bora, E., Veznedaroğlu, B. & Vahip, S. (2016). Theory of mind and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder: A cross-diagnostic latent class analysis for identification of neuropsychological subtypes. *Schizophrenia Research*, 176, 500–505
- Bornstein, R. A., Nasrallah, H. A., Olson, C., Coffman, M., Torello, M. & Schwarzkopf, S. (1990). Neuropsychological Deficit in Schizophrenic Subtypes: Paranoid, Nonparanoid, and Schizoaffective Subgroups. *Psychiatry Research*, 31, 15-24
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kiosseoglou, G. & Karavatos, A. (2006). Neuropsychological Profile of Cognitively Impaired Patients With Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 136-143

- Braw, Y., Bloch, Y., Mendelovich, S., Ratzoni, G., Gal, G., Harari, H., Tripto, A. & Levkovitz, Y. (2008). Cognition in Young Schizophrenia Outpatients: Comparison of First-Episode With Multiepisode Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (3), 544-554
- Breedlove, S. M. & Watson, N. V. (2013). *Biological Psychology: An Introduction to Behavioral, cognitive, and Clinical Neuroscience* (7th ed.). Sunderland: Sinauer Associates Inc.
- Breton, F., Planté, A., Legauffre, C., Morel, N., Adès, J., Gorwood, P., Ramoz, N. & Dubertret, C. (2011). The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*, 49, 203-208
- Brewer, W. J., Edwards, J., Anderson, V., Robinson, T. & Pantelis, C. (1996) Neuropsychological, Olfactory, and Hygiene Deficits in Men with Negative Symptom Schizophrenia. *BIOL PSYCHIATRY*, 40, 1021-1031
- Bustini, M., Stratta, P., Daneluzzo, E., Pollice, R., Prosperini, P. & Rossi, A. (1999). Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research*, 22, 285-290
- Butler, R. W., Jenkins, M. A., Sprock, J. & Braff, D. L. (1992) Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic paranoid schizophrenia. Evidence for a relatively discrete subgroup? *Schizophrenia Research*, 7, 196-176
- Cambridge Cognition Ltd. (2017). *Intra-Extra Dimensional Set Shifting*. Tilgæt 30.05.17 fra <http://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/intra-extra-dimensional-set-shift-ied/>
- Cambridge Cognition Ltd. (2017). *Stockings of Cambridge*. Tilgæt 30.05.17 fra <http://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/stockings-of-cambridge-soc/>
- Camozzato, A. & Chaves, M. L. F. (2002). Schizophrenia in males of cognitive performance: discriminative and diagnostic values . *Rev Saúde Pública*, 36 (6), 743-48
- Chen, L., Chen, X., Liu, W., Wang, Q., Jiang, T., Wang, J., Wang, X., Zhou, B. & Tang, J. (2013) White matter microstructural abnormalities in patients with late-onset schizophrenia identified by a voxel-based diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 212, 201-207.

- Chen, Y. L. R., Chen, Y. H. E., Lieh, M. F. (2000) Semantic verbal fluency deficit as a familial trait marker in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 95, 133-148
- Christensen, T. Ø. (2006). *Kognitive og psykosociale dysfunktioner ved skizofreni*. Aarhus: Psykologisk Institut, Aarhus Universitet
- Chung, S., Chung, H. Y., Jung, J., Chang K. & Hong, J. P. (2010) Association among aggressiveness, neurocognitive function, and the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene in male schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 51, 367-372
- Condray, R., Steinhauer S. R. & Goldstein, G. (1992) Language Comprehension in Schizophrenics and Their Brothers. *BIOL PSYCHIATRY*, 32, 790-802
- Daban, C., Amado, I., Bourdel, M. C., Loo, H., Olié, J. P., Poirier, M. & Krebs M. (2005). Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 39, 391-398
- Daneluzzo, E., Bustini, M., Stratta, P., Casacchia, M. & Rossi, A. (1998). Skizotypal Personality Questionnaire and Wisconsin Card Sorting Test in a Population of DSM-III-R Schizophrenic Patients and Control Subjects. *Comprehensive Psychiatry*, 39, 143-148
- Das, M., Kutnari, V., Soni, W., Ettinger, U., Binneman, B., Hughes, C., Mehrotra, R. & Sharma, T. (2004). Neurological Soft Signs and Their Relationship to Cognitive and Clinical Efficacy of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30 (2), 241-253
- Deicken, R. F., Merrin, E. L., Floyd, T. C. & Weiner, M. (1995) Correlation between left frontal phospholipids and Wisconsin Card Sort Test performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 177-181
- Demakis, G. J. (2003). A Meta-Analytic Review of the Sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test to Frontal and Lateralized Frontal Brain Damage. *Neuropsychology*, 17 (2), 255-264
- Demeter, G., Szendi, I., Domján, N., Juhász, M., Greminger, N., Szöllösi, A. & Racsmány, M. (2016). Preserved Intention Maintenance and Impaired Execution of Prospective Memory Responses in Schizophrenia: Evidence from an Event-based Prospective Memory Study. *Frontiers in Psychology*, 7, 1-10

- Dichter, G. S, van der Stelt, O., Boch, J. L. & Belger, A. (2006). Relations Among Intelligence, Executive Function, and P300 Event Related Potentials in Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194 (3), 179-187
- Dieci, M., Vita, A., Silenzi, C., Caputo, A., Comazzi, M., Ferrari, L., Ghiringhelli, M., Mezzetti, F., Tenconi, F. & Invernizzi, G. (1997) Non-selective impairment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25, 33-42
- Drakeford, J. L., Edelstyn, N. M., Oyebode, F., Srivastava, S., Calthorpe, W. R. & Mukherjee, T. (2006) Auditory Recognition Memory, Conscious Recollection, and Executive Function in Patients with Schizophrenia. *Psychopathology*, 39, 199–208
- Ehlers, L. (2000). *De gådefulde frontallapper* (1st Ed.). København: Munksgaard
- Ekerholm, M., Waltersson, S. F., Fagerberg, T., Söderman, E., Terenius, L., Agartz, I., Jönsson, E. G. & Nyman, H. (2012) Neurocognitive Function in Long-Term Treated Schizophrenia: A Five-Year Follow-Up Study. *Psychiatry Research*, 200, 144-152
- Elliott, R., McKenna, P. J., Robbins, T. W. & Sahakian, B. I. (1998). Specific Neuropsychological Deficits in Schizophrenic Patients With Preserved Intellectual Function. *Cognitive Neuropsychiatry*, 3 (1), 45-70
- Elsevier. (2017). *Get the Most Relevant Biomedical Evidence*. Tilgæet 30.05.17 fra https://www.elsevier.com/promo/rdsolutions/embase?p2=embase&term=embase&pscid=cm_ps_100000188
- Erol, A., Bayram, S., Kosger, B. & Mete, L. (2012) Executive Functions in Patients with Familial versus Sporadic Schizophrenia and Their Parents. *Neuropsychobiology*, 66, 93-99
- Everrett, J., Lavoie, K., Gagnon, J. & Gosselin, N. (2001) Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 26 (2), 123-130
- Ezzatpanah, Z., Shariat, S. V. & Tehrani-doost, M. (2014) Cognitive functions in methamphetamine induced psychosis compared to schizophrenia and normal subjects. *Iran J Psychiatry*, 9 (3), 152-157
- Feldmann, D., Schuepbach, D., von Rickenbach, B., Theodoridou, A. & Hell, D. (2006) Association between two distinct executive tasks in schizophrenia: a

- functional transcranial Doppler sonography study . *BMC Psychiatry* 8 (25), 1-14
- Fossati, P., Amar, G., Raoux, N., Ergis, A. M. & Allilaire, J. F. (1999) Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 89, 171-187
- Franke, P., Maier, W., Hain, C., & Klingler, T. (1992) Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 6, 243-249
- Frascarelli, M., Tognin, S., Mirigliani, A., Parente, F., Buzzanca, A., Torti, M. C., Tinelli, E., Caramia, F., Di Fabio, F., Biondi, M. & Fusar-Poli, P. (2015) Medial frontal gyrus alterations in schizophrenia: Relationship with duration of illness and executive dysfunction. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 231, 103-110
- Freedman, M., Black, S., Ebert, P. & Binns, M. (1998). Orbitofrontal Function, Object Alternation and Perseveration. *Cerebral Cortex*, 8, 18-27
- Friedman, L., Kenny, J., Jesberger, J., Choy, M. & Meltzer, H. Y. (1995). Relationship between Smooth Pursuit Eye-Tracking and Cognitive Performance in Schizophrenia. *BIOLPSYCHIATRY*, 37, 265-272
- Frith, C. (1996). Neuropsychology of Schizophrenia – What are the Implications of Intellectual and Experiential Abnormalities for the Neurobiology of Schizophrenia. *British Medical Bulletin*, 52 (2), 618-626
- Gade, A. (1997). *Hjerneprocesser: Kognition og neurovidenskab* (1st Ed.). København: Frydenlund Grafisk
- Gade, A., Gerlach, C., Starrfelt, R. & Pedersen, P. M. (2009). *Klinisk Neuropsykologi* (1st Ed., vol. 2). København: Frydenlund
- Galińska, B., Szulc, A., Tarasów, E., Kubas, B., Dzienis, W., Siergiejczyk, L., Czernikiewicz, A. & Walecki, J. (2007). Relationship between frontal N-acetylaspartate and cognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Med Sci Monit*, 13 (1), 11-16
- Giakoumaki, S., Roussos, P., Pallis, E. G. & Bitsios, P. (2011). Sustained Attention and Working Memory Deficits Follow a Familial Pattern in Schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26, 687-695

- González-Hernández, J.A., Cedeño, I., Pita-Alcorta, C., Díaz-Comas, L. D., Galán, L. & Figueredo-Rodriguez, P. (2003). Dynamic event-related potentials and rapid source analysis reveals an intermittent short-lasting dysfrontality in schizophrenia. *NeuroImage*, 19, 1655-1663
- Gooding, D. C. & Tallent, K. A. (2002) Spatial working memory performance in patients with schizoaffective psychosis versus schizophrenia: a tale of two disorders? *Schizophrenia Research*, 53, 209-218
- Grant, D. A. & Berg E. A. (1948). A Behavioral Analysis of Degree of Reinforcement and Ease of Shifting to New Responses in a Weigl-type Card-sorting Problem. *Journal of Experimental Psychology*, 48, 404-411
- Gurd, J., Kischka, U., Marshall, J. (2010). *The Handbook of Clinical Neuropsychology* (2nd Ed.). Oxford: Oxford University Press
- Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K. & Andersson, C. (2003). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory. *Schizophrenia Research*, 63, 201-217
- Hasenkamp, W., Kelley, M., Egan, G., Green, A., Wilcox, L., Boshoven, W., Lewison, B. & Duncan, E. (2011) Lack of relationship between acoustic startle and cognitive variables in schizophrenia and control subjects. *Psychiatry Research*, 187, 324-328
- Haut, M. W., Cahill, J., Cutlip, W. D., Stevenson, J. M., Makela, E. H. & Bloomfield, S. M. (1996). On The Nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 65, 15-22
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test manual*, Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G. & Curtiss, G. (1993) *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., Nakabayash, T., Omori, M., Takahashi, S., Tsukue, R., Anami, K., Hirabayashi, N., Harada, S., Saitoh, O., Iwase, M., Kajimoto, O., Takeda, M., Okabe, S. & Kunugi, H. (2006). Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 86, 138-146

- Hsu, S., Chen, K. C., Lee, L., Tsai, H. C., Lee, H., Chen, P. S. & Yang, Y. K. (2015). Comparison of cognitive deficits among drug-naïve patients with schizophrenia and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 175, 133-138
- Huang, M., Lo, P., Chen, C., Chen, C. & Cheng, K. (2006). The Application of Computerized WCST and Long-term Evoked Potentials for Schizophrenia Analysis. *IEEE*, 28, 5165-5168
- Hurtado, M. M., Triviño, M., Arnedo, M., Roldán, G. & Tudela, P. (2016). Are executive functions related to emotional intelligence? A correlational study in schizophrenia and borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 246, 84–88
- Jablensky, A. (2010). The Diagnostic Concept of Schizophrenia: Its History, Evolution, and Future Prospects. *Dialogues Clinical Neuroscience*, 12, 271-287
- Jaracz, J., Patrzala, A., & Rybakowski, J. K. (2012) Creative Thinking Deficits in Patients With Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200 (7), 588-593
- Johannsen, C. G. & Pors, N. O. (2013). *Evidens og systematiske reviews – En introduktion* (1st ed.). København: Samfundslitteratur
- Kéri, S., Kelemen, O., Benedek G. & Janka, Z. (2001). Intact prototype learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 52, 261-264
- Kalaycı, D., Özdel, O., Sözeri-Varma, G., Kıroğlu, Y. & Tümkaya, S. (2012). A proton magnetic resonance spectroscopy study in schizoaffective disorder: Comparison of bipolar disorder and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 37, 176–181
- Karoumi, B., Ventre-Dominey, J., Vighetto, A. & Dalery, d'Amato, T. (1998). Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 77, 9-19
- Kawasaki, Y., Maeda, Y., Suzuki, M., Urata, K., Higashima, M., Kiba, K., Yamaguchi, N., Matsudam H. & Hisada, K. (1993). SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophrenia Research*, 10, 109-116

- Kim, D., Kim, J., Koo, T., Yun, H. & Won, S. (2015). Shared and Distinct Neurocognitive Endophenotypes of Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13 (1), 94-102
- Kim, Y., Lee, A., Hur, J., Yoon, H., Lee, B. & Ko, Y. (2008). Cognitive Factors for Predicting Treatment Response in Schizophrenic Patients: One-Year Follow-Up Study. *Psychiatry Invest*, 5, 106-114
- Kim, Y., Sohn, H., Kim, S., Oh, J., Peterson, B. S. & Jeong, J. (2012). Disturbances of motivational balance in chronic schizophrenia during decision-making tasks. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 66, 573-581
- Kraepelin, E. (1919). Robertson, G. M. (Ed.) *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Barclay, R. M. (transl.). Chicago: Chicago Medical Book Co., pp. 3-73
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V. & Tsuang, M. T. (2008). IQ decline in Cross-Sectional Studies of Schizophrenia: Methodology and Interpretation. *Psychiatry Research*, 158, 181-194
- Kubota, M., van Haren, N. E. M., Hajima, S. V., Schnack, H. G., Cahn, W., Pol, H. E. H. & Kahn, R. S. (2015). Association of IQ Changes and Progressive Brain Changes in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 (8), 803-812.
- Lam, B., Raine, A. & Lee, T. (2014). The relationship between neurocognition and symptomatology in people with schizophrenia: social cognition as the mediator. *BMC Psychiatry*, 14 (138), 1-10
- Landrø, N. I., Pape-Ellefsen, E., Hagland, C. O. & Odland, T. (2001). Memory deficits in young schizophrenics with normal general intellectual function. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42, 459-466
- Laurent, A., Biloa-Tang, M., Bougerol, T., Duly, D., Anchisi, A., Bosson, J., Pellaet, J., d'Amato, T. & Dalery, J. (1999). Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, 46, 269-283
- Lee, K., Brown, W. H., Eglesto, P. N., Green, R., Farrow, T., Hunter, M. D., Parks, R. W., Wilkins, I. D., Spence, S. A. & Woodr, P. (2006). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Social Cognition in Schizophrenia During an Acute Episode and After Recovery. *Am J Psychiatry* 163:11, 1926-1933

- Lee, S., Chou, Y., Li, M., Wan F. & Yen, M. (2007a). Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naïve schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 1101-1107
- Lee, Y., Kim, Y., Seo, E., Park, O., Jeong, S., Kim, S. H. & Lee, S. (2007b). Dissociation of emotional decision-making from cognitive decision-making in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 152, 113–120
- Leeson, V. C., Sharma, P., Harrison, M., Ron, M. A., Barnes, T. R. E. & Joyce, E. M. (2011) IQ Trajectory, Cognitive Reserve, and Clinical Outcome Following a First Episode of Psychosis: A 3-Year Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 37 (4), 768-777
- Levaux, M., Potvin, S., Sepehry, A. A., Sablier, J., Mendrek, A., & Stip, E. (2007). Computerized Assessment of Cognition in Schizophrenia: Promises and Pitfalls of CANTAB. *European Psychiatry*, 22, 104-115
- Liu, S., Hsieh, M., Huang, T., Liu, C., Liu, C., Hua, M. Chen, W. J. & Hwu, H. (2006). Patterns and Clinical Correlates of Neuropsychologic Deficits in Patients With Schizophrenia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 105 (12), 978-991
- Liu, Z., Tam, W. C., Xie, Y. & Zhao, Y. (2002). The relationship between regional cerebral blood flow and the Wisconsin Card Sorting Test in negative schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56, 3–7
- Martino, D. J., Bucay, D., Butman, J. & Allegri, R. F. (2007). Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 152, 121–128
- Mazza, M., Costagliola, C., Di Michele, V., Magliani, V., Pollice, R., Ricci, A., Di Giovanbattista, E., Roncone, R. Casacchia, M., Galzio, R. J. (2007). Deficit of Social Cognition in Subjects with Surgically Treated Frontal Lobe Lesions and in Subjects Affected with Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257, 12-22
- Milner, B. (1963) Effects of Brain Lesions on Card Sorting. *Archives of neurology*, 9, 90-100
- Morice, R. & Delahunty, A. (1996). Frontal/Executive Impairments in Schizophrenia. *SCHIZOPHRENIA BULLETIN*, 22 (1), 125-137

- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jahn, H., Hand, I., Haasen, C. & Krausz, M. (2001). Executive functioning in obsessive–compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 477–483
- Morrens, M., Hulstijn, W., Lewi, P. J., De Hert, M. & Sabbe, B. (2006). Stereotypy in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84, 397–404
- Morris, R.G., Rushe, T., Woodruffe P. W. R., & Murray, R. M. (1995). Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophrenia Research*, 14, 235-246
- Moskowitz, A. & Heim, G. (2011). Eugen Bleuler’s Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. *Schizophrenia Bulletin*, 37 (3), 471-479
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (2017). *PubMed Help*. Tilgæt 30.05.17 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.FAQs>
- Nelson, H. E. (1976) A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. *Cortex*, 12, 313-324
- Ohrman, P., Kugel, H., Bauer, J., Siegmund, A., Kölkebeck, K., Suslow, T., Wiedl, H., Rothermundt, M., Arolt V. & Pedersen, A. (2008). Learning potential on the WCST in schizophrenia is related to the neuronal integrity of the anterior cingulate cortex as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophrenia Research*, 106, 156–163
- Okruszek, Ł. & Rutkowska, A. (2013a). Planning Disorders in Men with Schizophrenia and in Men with Localized Frontal Lobe Lesions. *Psychiatr. Pol*, 47 (5), 921-930
- Okruszek, Ł. & Rutkowska, A. (2013b). Neuropsychological assessment of executive dysfunction in men with schizophrenia. *Med Sci Tech*, 54, 60-64
- Ortuño, F., Arbizu, J., Soutullo C. A. & Bonelli, R. M. (2009). Is There A Cortical Blood Flow Redistribution Pattern Related With Perseverative Error In Schizophrenia? *Psychiatria Danubina*, 21(3), 283–289
- Pantelis, C., Barber, F. Z., Barnes, T. R. E., Nelson, H. E., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1999). Comparison of Set-shifting Ability in Patients with Chronic

- Schizophrenia and Frontal Lobe Damage. *Scizophrenia Research*, 37, 251-270
- Pantelis, C., Barnes, T. R. E., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherly, L., Owen, A. M. Robbins, T. W. (1997). Frontal-striatal Cognitive Deficits in Patients with Chronic Schizophrenia. *Brain*, 120, 1823-1843
- Parellada, E., Catafau, S., Catafau, A., Bernado, M. & Lomeña, F. (2000). Psychopathology and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Young Unmedicated Schizophrenic Patients. *Psychopathology*, 33, 4-18
- Park, S. (1997) Association of an oculomotor delayed response task and the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenic patients. *International Journal of Psychophysiology*, 27, 147-151
- Parsons, & Hammeke, (2014). *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment* (3rd Ed.). Washington: American Psychological Association
- Polimeni, P. O., Campbell, D. W., Gill, D., Sawatzky, B. L. & Reiss, J. P. (2010). Diminished humour perception in schizophrenia: Relationship to social and cognitive functioning. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 434–440
- Potter, A. I. & Nestor, P. G. (2010). IQ Subtypes in Schizophrenia – Distinct Symptom and Neuropsychological Profiles. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198 (8), 580-585
- Rahimi, C., Hashemi R. & Mohamadi, N. (2011). The Utility of the Wisconsin Card Sorting Test in Differential Diagnosis of Cognitive Disorders in Iranian Psychiatric Patients and Healthy Subjects. *Iranian J Psychiatry* 6(3), 99-105
- Raine, A., Lencz, T., Reynolds, G. P., Harrison, G., Sheard, C., Medley, I., Reynolds, L. M. & Cooper, J. E. (1992). An Evaluation of Structural and Functional Prefrontal Deficits in Schizophrenia: MRI and Neuropsychological Measures. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 45, 123-137
- Rais, M., Cahn, W., Schnack, H. G., Pol, H. E. H., Kahn, R. S. & van Haren, N. E. M. (2012). Brain Volume Reductions in Medication-Naïve Patients With Schizophrenia in Relation to Intelligence Quotient. *Psychological Medicine*, 42, 1847-1856
- Ridley, D. (2008). *The literature Review – A Step-by-step Guide for Students* (1st ed.). London: SAGE Publications Ltd.

- Saoud, S., Hueber, T., Mandran, H., Dalery J. & d'Amato, T. (1998). Olfactory identification deficiency and WCST performance in men with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 81, 251-257
- Seidman, L. J., Talbot, N. L., Kalinowski, A. G., McCarley, R. W., Faraone, S. V., Kremen, W. S., Pepple J. R. & Tsuang, M. T. (1992). Neuropsychological probes of fronto-limbic system dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 6, 55-65
- Shum, D., Ungvari, Q. S., Tang W. & Leung, J. P. (2004). Performance of Schizophrenia Patients on Time-, Event-, and Activity-Based Prospective Memory Tasks. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 693-702
- Simonsen, E. & Møhl, B. (2010). *Grundbog i psykiatri* (1st Ed., vol. 4). København: Hans Reitzels Forlag
- Stratta, P., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P. & Rossi, A. (2000). Processing of context information in schizophrenia: relation to clinical symptoms and WCST performance. *Schizophrenia Research*, 44, 57-67
- Stratta, P., Prosperini, P., Daneluzzo, E., Bustini, M. & Rossi, A. (2001) Educational level and age influence spatial working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance differently: a controlled study in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 102, 39-48
- Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Zipursky, R. B., Kersteen-Tucker, Z., Knight, R. T. & Pfefferbaum, A. (1993). Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as Measures of Frontal-Lobe Function in Schizophrenia and in Chronic Alcoholism, *Psychiatry Research*, 46, 175-199
- Tyson, P. J., Laws, K. R., Roberts, K. H. & Mortimer, A. M. (2004). Stability of set-shifting and planning abilities in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 129, 229-239
- Verdoux, H., Margin, E. & Bourgeois, M. (1995). Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 133-139
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 907-913

- Wobrock, T., Ecker, U. K. H., Scherk, H., Schneider-Axmann, T., Falkai P. & Gruber, O. (2009) Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4), 442-451
- World Health Organization (2005). *Psyriske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser, ICD-10*. København: Munksgaard Danmark
- Yamashita, C., Mizuno, M., Nemoto, T. & Kashima, H. (2005). Social cognitive problem-solving in schizophrenia: Associations with fluency and verbal memory. *Psychiatry Research*, 134, 123–129
- Yun, D. Y., Hwang, S. S., Kim, Y., Lee, Y. H., Kim, Y. & Jung, H. Y. (2011). Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, 1148–1154
- Zhu, Y., Liu, X., Wang, H., Jiang, T., Fang, Y., Hu, H., Wang, G., Wang, X., Liu, Z. & Zhang, K. (2010). Reduced prefrontal activation during Tower of London in first-episode schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 478, 136–140
- Zipursky, R. B., Reilly, T. J. & Murray, R. M. (2013). The Myth of Schizophrenia as a Progressive Brain disease. *Schizophrenia Bulletin*, 39 (6), 1363-1372