

Hög psykosrisk kan identifieras tidigt

Ger möjlighet förbättra prognosen vid schizofreni



MARGARETA FALK HOGSTEDT, projektledare, tidigare överläkare, Psykoterapiinstitutet, Stockholms läns landsting
NEIL CLELAND, överläkare, enhetschef, Behandlingsenheten Midgård neil.cleland@sll.se

ANNA ÅBERG WISTEDT, professor, verksamhetschef; de båda sistnämnda Norra Stockholms psykiatri

Schizofreni orsakar stort individuellt lidande och räknas till den tredje mest resurskrävande sjukdomen i WHO:s sammanställning av sjukdomsburden för olika sjukdomar [1]. I Sverige beräknas minst 30 000–40 000 personer med schizofreni behöva samhällets insatser.

De senaste åren har ett växande internationellt intresse riktats mot möjligheten att förbättra prognosen vid schizofreni och andra långvariga psykoser genom att finna och behandla patienter redan i prodromalfasen. Denna fas karakteriseras av psykiska symtom och/eller funktionsinskränkning redan före debuten av tydliga psykotiska symtom.

I denna artikel ges en kort översikt över kunskapsutvecklingen när det gäller identifikation och behandling av patienter som antas befinna sig i prodromalfasen. Vi presenterar också resultaten från en egen studie i Stockholm.

Prodromalfas

I en tysk studie från 1990-talet kartlades retrospektivt prodromalfasen för ett stort antal förstagångsinsjuknade schizofrena patienter genom intervjuer med patienter och anhöriga. Man fann att prodromala symtom genomsnittligt började uppträda så tidigt som 5 år före debuten av psykos [2]. De första symtomen var av ospecifik natur, såsom rastlöshet, depressivitet, oro och minskad energi. Därefter tillkom koncentrationssvårigheter och efter hand tendens till tillbakadragenhet som tecken på försämrade sociala interaktionsförmågor. Psykosnära symtom uppträdde upp till 1 år före psykosinsjuknandet.

Huber beskrev redan på 1960-talet subtila inre upplevelser, som förekommer mycket tidigt i sjukdomsförloppet mot psykos. Han kallade dessa för »basic symptoms«. Det rör sig om framför allt perceptuella avvikelser och tankestörningar, men beteendet behöver inte vara påverkat. Vissa av dessa symtom tycks ha stort prediktivt värde för schizofreniutveckling [3].

Yung och McGorry i Melbourne gjorde i början av 1990-talet en genomgång av dittills publicerade artiklar om prodromalsymtom [4]. Syftet var att ta fram användbara kriterier för att på ett pålitligt och reproducerbart sätt avgränsa en »riskgrupp« av personer som med stor sannolikhet befann sig i prodromalfasen och följa dessa personer. De kriterier som togs

FAKTA. Risksymtom

Yung och McGorry har definierat risksymtom som med stor sannolikhet indikerar att en person befinner sig i prodromalfas till psykos [5].

Inklusionskriterier. Inklusion sker om patienten uppfyller minst en typ av riskkriterier. Symtom skattas enligt Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Typ I. Psykosnära symtom som inte uppnår psykotisk valör/intensitet. Symtomen ska förekomma minst flera gånger i veckan under en tid av minst 1 vecka.

Typ II. Snabbt övergående psykotiska symtom (brief limited intermittent psychotic symptoms). De psykotiska symtomens varaktighet understiger 1 vecka och kräver ingen specifik behandling.

Typ III. Kombination av genetiska faktorer och funktionsförsämring. Personen har minst en nära släkting (förälder eller syskon) med psykosjukdom eller har själv schizotyp personlighetsstörning samt en funktionsförsämring motsvarande minst 30 GAF-poäng (Global Assessment Function), som förelagat minst 1 månad.

fram definierade tre olika typer av risksymtom [5], se Fakta. Riskkriterier och definition av psykoströskel var operationella och byggde på skattning enligt Brief Psychiatric Rating Scale [6].

Med hjälp av dessa kriterier följdes ett antal patienter upp under 1 år utan specifik behandling, och man fann att 41 procent blev psykotiska under denna period [5]. Forskargruppen undvek att generalisera sina fynd till populationen personer i prodromalfas, eftersom mindre än hälften kom att insjukna i psykos. I stället valde man uttrycket »at risk mental state«, på svenska närmast »mentalt risktillstånd«. Kriterierna har senare formaliserats och vidareutvecklats i skalor som använts i nedan beskrivna studier [7, 8].

Den neurokognitiva funktionen är nedsatt hos många patienter med schizofreni, vilket medför allvarliga konsekvenser för deras funktion i vardagen. Det har nu kunnat visas att många personer i riskgruppen för psykos presterar på en nivå mellan normalpopulation och patienter med schizofreni, vilket skulle kunna tyda på att den neurokognitiva försämringen uppkommer redan före psykosgenombrottet [9].

Internationella erfarenheter av behandling av risktillstånd

Iakttagelsen att prodromalfasen kan vara långvarig och att

SAMMANFATTAT

Prodromalfasen vid psykos kan sträcka sig över flera år. Symtom finns ofta redan i tonåren.

Internationella forskningsresultat talar för att psykosinsjuknandet kan skjutas upp genom specifik behandling.

I artikeln ges en översikt av aktuell kunskap om identifiering och behandling av patienter i misstänkt prodromalfas. **Resultaten** från en studie i Stockholm presenteras också. Ett omfattande informationsarbete gjordes gentemot vård-

grannar och socialtjänst för att finna unga patienter med ökad risk för psykosinsjuknande och erbjuda dem behandling.

Det visade sig möjligt att med hjälp av kända kriterier avgränsa en grupp med hög psykosrisk.

Gruppen karakteriseras av låg funktion och stort behandlingsbehov. Totalt 20 procent av dessa personer utvecklade allvarliga psykoser. De kunde behandlas i ett mycket tidigt skede.

man kunnat ta fram kriterier för ökad risk har medfört flera försök, huvudsakligen sedan 1990-talet, att behandla denna patientgrupp. De viktigaste beskrivs i korthet nedan.

Yung och medarbetare i Melbourne randomiserade riskpatienter till antingen konventionell behandling inklusive psyko-farmaka utom antipsykotiska läkemedel (kontroll) eller samma behandling med tillägg av i medeltal drygt 1 mg/dygn risperidon och kognitiv beteendeterapi (index). Efter ett halvår hade signifikant fler i kontrollgruppen insjuknat i psykos än i indexgruppen. Därefter drogs indexgruppens tilläggsbehandling bort, och efter ytterligare ett halvår förelåg inte längre någon signifikant skillnad mellan antalet psykosinsjuknanden i de båda grupperna. För de patienter i indexgruppen som haft god ordinationsfölsamhet gällande medicineringen kvarstod emellertid skyddseffekten under ett halvår [10].

I Manchester i England prövade Morrison och medarbetare effekten av kognitiv terapi som enda behandling i 6 månader (index) jämfört med enbart monitorering (kontroll) på riskpatienter. Ytterligare ett halvår senare hade kontrollgruppen signifikant fler psykosinsjuknanden än indexgruppen [11].

Vid Yale University i USA genomförde McGlashan och medarbetare en dubbelblindstudie där grupperna av riskpatienter fick antingen olanzapin (medeldos 8 mg) eller placebo. Indexgruppens symtom minskade signifikant jämfört med kontrollgruppens, men patienterna som behandlades med olanzapin gick upp i vikt påtagligt. Vid behandling under 1 år fick man nära signifikant färre insjuknanden i indexgruppen än i kontrollgruppen. Vid uppföljning utan medicinering under ytterligare 1 år ökade frekvensen insjuknanden i indexgruppen igen [12].

Barbara Cornblatt och medarbetare vid Hillside Hospital i New York inkluderade riskgrupper av tonåringar i åldern 14–18 år. I sina naturalistiska studier redovisar hon goda erfarenheter av antidepressiv behandling och föreslår att denna behandling kan minska risken för psykosinsjuknande [13].

De nämnda studierna är alla ganska små med cirka 60 patienter i åldersintervallet 12–30 år. I ett tyskt multicenterprojekt pågår nu en större kontrollerad studie där man prövar bl a kognitiv beteendeterapi på riskpatienter [14].

Resultaten av de hittills avslutade studierna är intressanta och tyder på att såväl psykoterapeutisk som medikamentell behandling kan minska symtombördan och kanske skjuta upp psykosinsjuknandet. Detta är lovande, eftersom symtomkontroll under lång tid möjliggör för dessa unga människor att fortsätta utvecklas vad gäller t ex skolgång och social funktion.

Ytterligare studier pågår med större material och förbättrade metoder för att bedöma om bestående symtomfrihet kan uppnås [15].

TUPP-projektet

Projektet »Tidig upptäckt av unga personer med risk för psykos och av nyinsjuknade psykospatienter« (TUPP) genomfördes under 2000–2003 inom Norra Stockholms psykiatri med ett upptagningsområde på 260 000 invånare och med ekonomiskt stöd av Stockholms läns landsting.

Utgångspunkten för projektet var den kliniska erfarenheten att många nyinsjuknade psykospatienter kom till behandling sent i psykosförloppet. De hade på grund av oklara psykiska symtom dessutom ofta haft kontakt med vårdgivare utanför psykiatri, bl a primärvård och skolhälsovård. Därefter hade de förlorat kontakten med vården fram till det akuta och ofta dramatiska psykosgenombrottet.

En av huvudmålsättningarna var att identifiera och behandla personer i åldern 18–35 år med risktillstånd för psykosutveckling genom att tillämpa kriterierna i Fakta. Detta skulle på

»Studier från olika delar av världen talar för att identifiering och behandling av personer med ökad risk för psykos (schizofreni och andra långvariga psykos) kan lindra förloppet och eventuellt förhindra psykosgenombrott ...«

sikt kunna minska antalet patienter med schizofreni och andra långvariga psykos.

De tre deltagande psykiatriska enheterna hade deltagit i det s k Fallskärmsprojektet för förstagångspsykotiska patienter [16], och personalen hade lång erfarenhet av arbete med sådana patienter på specialiserade enheter liksom erfarenheter av datainsamling.

Enbart patienter som själva sökt hjälp omfattades av studien.

Projektet bedömdes av forskningsetisk kommitté som ett kvalitetsutvecklingsprojekt och redovisas mer utförligt i en separat rapport [17].

METODER

Utbildning. Utbildning av och utökat samarbete med andra vårdgivare för att identifiera patienter med risktillstånd för psykos var en förutsättning för rekrytering av patienter till studien.

Ett viktigt syfte med utbildningsinsatserna var att etablera personlig kontakt med övriga vårdgivare och därmed underlätta tidig remittering och snabb kontakt med behandlare.

Personal inom psykiatri, primärvård, skolhälsovård och socialtjänst utbildades om risktillstånd för psykosinsjuknande. Utbildningen skedde huvudsakligen i form av föreläsningar/seminarier, skriftligt material och en enkel checklista.

Bedömning av patienterna. Förutom sedvanliga psykiatriska bedömningar inklusive diagnostisk intervju (SCID; Structured Clinical Interview for DSM-IV [DSM-IV = den amerikanska psykiatriklassifikationen]) [18] och skattningar av symtom (BPRS; Brief Psychiatric Rating Scale) [6] och global funktionskattning (GAF; Global Assessment of Function) [19] inkluderades patienter enligt de kriterier som beskrivits ovan (Fakta). Dessutom bedömdes premorbid funktion och varaktighet av risksymtom. Uppföljningar skedde efter 6 månader och efter 1 respektive 2 år.

Behandling. Behandlingen ägde rum hos tre specialiserade team lokaliserade utanför de psykiatriska klinikerna. Miljön var lugn, hemlik och småskalig med hög personell och innehållsmässig kontinuitet. Möjlighet fanns till hembesök och vid behov härbärgering på små krishem. Den första bedömningen skedde inom ett par dagar efter hänvisning.

Behandlingen karakteriserades av hög tillgänglighet, krisperspektiv och familjeinriktning.

Antipsykotisk medicinering har inte använts för riskgruppen annat än vid psykosgenombrott, men andra psyko-farmaka har i övrigt förskrivits på sedvanliga indikationer (se under Etiska aspekter nästa sida).

RESULTAT

Av 40 tillfrågade personer med risktillstånd enligt definitionen

»Flexibilitet i kontakten och erfarenheter av att möta unga människor blir avgörande för att kunna etablera kontakt i en prepsykotisk fas.«

TABELL I. Fördelning efter inklusionskriterier.

Inklusionskriterium	Män (n=17)	Kvinnor (n=13)	Totalt (n=30)
<i>Typ I</i>			
Psykosnära symtom	8	10	18
<i>Typ II</i>			
Kortvariga psykotiska symtom	6	1	7
<i>Typ III</i>			
Funktionsnedsättning kombinerat med ärftlighet	3	2	5

avböjde 10 att medverka eller föll bort av andra skäl; 2 av dessa blev senare psykotiska. Således kom 30 personer att ingå i studien, 17 män och 13 kvinnor. Medianåldern för männen var 20 år, för kvinnorna 23 år. En tredjedel av patienterna remitterades från vårdgivare utanför psykiatri: primärvård, BUP, skolhälsovård eller socialtjänst. Inklusionskriterierna för patienterna framgår av Tabell I.

Sammanlagt 10 patienter hade tidigare behandlats inom barn- och/eller vuxenpsykiatri. För hälften av patienterna hade risksymtom förelegat kontinuerligt eller i återkommande perioder under minst 1 år eller längre; 13 personer hade allvarliga symtom eller allvarliga funktionssvårigheter (31–50 enligt GAF-skalan). För initiala diagnoser, se Tabell II.

Uppföljning. Av de 30 patienterna insjuknade sammanlagt 7 i psykos: 2 efter 3 månader, 1 efter 6 månader, 3 efter 12 månader samt 1 patient 18 månader efter kontakt. Av Tabell III framgår dessa 7 patienters diagnoser 1 år efter psykosinsjuknandet.

Ett år efter initial kontakt hade 24 patienter inte utvecklats psykos men hade starkt varierande funktionella utfall:

- 11 var i arbete och klarade sig utan psykiatrisk kontakt
- 5 hade visst behandlingsbehov
- 6 var inte förbättrade med GAF-värden mellan 31 och 50
- för 2 saknas uppgift om aktuell funktionsnivå.

Av dessa 24 personer blev som nämnts 1 psykotisk efter 18 månader.

DISKUSSION

Resultaten från TUPP-projektet talar för att patienter med risktillstånd för psykos kan identifieras. Den tidiga behandlingen kan ha förhindrat eller skjutit upp psykostillstånd. Antalet insjuknanden i psykos under ett år i vår riskgrupp (cirka 20 procent) var lägre än i andra studier (30–40 procent) där patienter följdes över tid utan specifik behandling [5]. Materialet är för litet för att medge slutsatser beträffande en eventuell preventiv effekt, och skillnaden är inte statistiskt signifikant.

De allvarliga psykoserna som utvecklades kunde identifieras och behandlas mycket tidigt i förloppet, eftersom kontakt hade etablerats i prodromalfasen. Som helhet är patienterna i gruppen riskpatienter unga och behandlingsbehövande med låg livskvalitet, kanske hade de kunnat fångats upp ännu tidigare. Detta överensstämmer med andra erfarenheter där man till och med diskuterat om denna grupp skulle utgöra en egen diagnostisk kategori [20].

En viktig lärdom blev att utbildningsinsatserna visserligen nått ut men att återkommande utbildningar är nödvändiga för att vidmakthålla kunskap och intresse för denna relativt ovanliga patientgrupp.

Såväl i TUPP-projektet som i övriga beskrivna projekt har in-

TABELL II. Initial diagnos hos patienterna som uppfyllde riskkriterierna.

Diagnos DSM-IV axel I	Män (n=17)	Kvinnor (n=13)	Totalt (n=30)
Ingen diagnos	7	4	11
Egentlig depression	3	7	10
Kortvarig psykos			
<1 vecka	3	0	3
Andra diagnoser ¹	4	2	6

¹ Ångestsyndrom, ätstörning. Totalt 9 patienter fick också missbruksdiagnos enligt DSM-IV, huvudsakligen cannabismissbruk; 17 patienter bedömdes ha personlighetsstörning enligt axel II.

terventionen och behandlingarna utförts inom organisationer som är småskaliga och inriktade på ungdomar. Skälet till detta är att det rör sig om en grupp skygga och tillbakadragna unga personer, som kan vara starkt oroade av sina symtom eller sin upplevelse av inre förändring men också ambivalenta till behandling.

Flexibilitet i kontakten och erfarenheter av att möta unga människor blir avgörande för att kunna etablera kontakt i en prepsykotisk fas.

I TUPP-projektet med en nedre åldersgräns på 18 år hade patienterna vanligen haft risksymtom länge.

I de refererade studierna från USA och Australien ligger den nedre åldersgränsen mellan 12 och 16 år. Många personer som får allvarliga psykiska sjukdomar har symtom redan i tidiga tonår [21], vilket talar för att dessa patienter skulle kunna identifieras tidigare.

Etiska aspekter

De kriterier för risktillstånd som beskrivits som förstadium till schizofreni eller andra långvariga psykoserna är inte specifika. Utan behandling blir upp till 40 procent av patienterna psykotiska inom ett år. Den riskgrupp som identifieras kommer därför att innehålla en grupp som inte kommer att bli psykotisk.

I några av tidigare beskrivna forskningsprojekt har neuroleptikabehandling prövats, vilket lett till diskussioner om huruvida detta är etiskt acceptabelt [22].

Syftet var att undersöka möjligheten att förebygga en allvarlig psykos, vilket ansågs motivera risken med en period av neuroleptikamedicinering liksom en eventuell risk för stigmatisering.

I TUPP-projektet behandlades patienter som själva sökt hjälp för psykiska besvär och som samtidigt hade risksymtom. Alla patienter som uppfyller kriterierna för risktillstånd visade sig ha allvarliga symtom och ett påtagligt behandlingsbehov. Neuroleptika användes inte till riskgruppens patienter utom vid psykosgenombrott.

Preliminära resultat måste bekräftas i pågående studier

Studier från olika delar av världen talar för att identifiering och

TABELL III. Diagnos 1 år efter psykosdebut hos de riskpatienter som utvecklade psykos.

Diagnos enligt DSM-IV	Män	Kvinnor	Totalt
Schizofreni	3	2	5
Vanföreställningssyndrom	1		1
Bipolär sjukdom med stämningsinkongruenta psykotiska symtom	1		1
Totalt	5	2	7

behandling av personer med ökad risk för psykos (schizofreni och andra långvariga psykoser) kan lindra förloppet och eventuellt förhindra psykosgenombrott [15].

Om de preliminärt goda resultaten bekräftas i nu pågående studier borde detta leda till ökad satsning på tidig upptäckt av denna riskgrupp genom utbildning av instanser som kommer i kontakt med dessa unga personer, såväl inom vuxenpsykiatri som inom barn- och ungdomspsykiatri, skolhälsovård och primärvård samt socialtjänst.

Förutsättningen för att detta ska vara meningsfullt är att det finns kompetens och resurser inom psykiatrin för att snabbt

möta och behandla dessa ofta skygga och tillbakadragna unga människor och deras familjer när de söker hjälp och att det finns möjligheter för uppföljning över tid. Om ett antal svåra psykoser kan skjutas upp eller eventuellt förebyggas skulle det innebära stora vinster såväl mänskligt som ekonomiskt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. WHO. The world health report 2002. Reducing risk, promoting healthy life. Genève: World Health Organization; 2002.
2. Häfner H, an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249 Suppl 4:14-26.
3. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(2):158-64.
4. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations [review]. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):353-70.
5. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (prodromal) group. *Schizophr Res*. 2003;60(1):21-32.
7. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull*. 2003;29(4):703-15.
8. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olivo M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(11-12):964-71.
9. Hawkins KA, Addington J, Keefe RS, Christensen B, Perkins DO, Zipursky R, et al. Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2004;67(2-3):115-22.
10. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(10):921-8.
11. Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2004;185:291-7.
12. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):790-9.
13. Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophr Res*. 2002;54(1-2):177-86.
14. Bechdolf A, Ruhrmann S, Wagner M, Kuhn KU, Janssen B, Bottlender R, et al. Interventions in the initial prodromal states of psychosis in Germany: concept and recruitment. *Br J Psychiatry Suppl*. 2005;48:45-8.
15. Cannon TD, Cornblatt B, McGorry P, editors. Introduction: The empirical status of the ultra high-risk (prodromal) research paradigm. *Schizophr Bull*. 2007;31:661-4.
16. Cullberg J, Levander S, Holmqvist R, Mattsson M, Wieselgren IM. One-year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute project. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(4):276-85.
17. Falk Hogstedt M. Tidig upptäckt av unga personer med risk för psykos. Ett förebyggande samverkansprojekt. Stockholm: Stockholms läns landsting; 2004. Rapport.
18. First MB. Structured clinical interview for DSM-IV axis-I disorders (SCID-I). Research version. New York: Biometrics Research Dept New York City; 1996.
20. Bechdolf A, Pukrop R, Kohn D, Tschinkel S, Veith V, Schultze-Lutter F, et al. Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: a comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res*. 2005;79(1):137-43.
21. Cannon M, Clarke MC. Risk for schizophrenia – broadening the concepts, pushing back the boundaries [review]. *Schizophr Res*. 2005;79(1):5-13.
22. McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res*. 2001;51(1):17-29.

Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via www.lakartidningen.se

Utmanande saklig **Läkartidningen**