

Skizofreni og psykose – forebyggelse og fremtid

Professor Merete Nordentoft

Psykiatrisk Center Bispebjerg

Skizofreni og psykoser i skizofrenispektret er alvorlige sygdomme, som ofte har store konsekvenser for den enkelte og for samfundet. Udvikling af skizofreni er forbundet med forstyrret social og emotionel modning, komorbidt misbrug, depression, selvmord, kriminalitet og store direkte og indirekte omkostninger i form af tabt arbejdsevne og belastning af patienterne selv og deres pårørende. De direkte omkostninger ved skizofreni er estimeret til at udgøre 2% af de nationale sundhedsbudgetter [1]. Det er derfor af stor betydning at afveje mulighederne for intervention i sygdomsforløbet.

Kraepelin introducerede i 1887 opdelingen af psykoserne i mani-depressiv psykose og *dementia praecox*, som *Bleuler* i 1911 omdøbte til skizofreni. Det ligger implicit i betegnelsen *dementia praecox*, at der skulle være tale om en tidligt indsættende, kronisk fremadskridende irreversibel sygdomsproces. I senere longitudinelle undersøgelser har man påvist, at det langt fra altid er tilfældet. Således er det påvist i en 15 års opfølgingsundersøgelse af en stor multicenterundersøgelse i WHO-regi af patienter med debuterende skizofreni, at ca. 40% var uden psykosesymptomer de sidste to år før opfølgingsinterviewet [2], og toårsopfølgningen i det danske OPUS-projekt har vist, at 15% af patienter med begyndende skizofreni efter to år boede i selvstændig bolig, gik på arbejde eller var under uddannelse, ikke havde været indlagt det seneste år og var uden psykosesymptomer og uden negative symptomer [3]. Der findes kun ret få undersøgelser, hvor man i et longitudinelt design med flere målepunkter har belyst, om der er tale om et kronisk progredierende forløb, eller om det tværtimod ser ud til, at størstedelen af patienterne oplever en stabilisering af tilstanden. Dog kan det fastslås, at skizofreni langt fra altid er karakteriseret ved et kronisk progredierende forløb, og der er muligheder for at gribe forebyggende ind i flere af sygdommens faser.

Faser i udvikling af skizofreni

Man kan opdele tidsforløbet i skizofreni i: 1) en præmorbid fase, inden de første symptomer viser sig, 2) en prodromal fase, hvor svage og uspecifikke symptomer er til stede, 3) en fase med ubehandlet psykose 4) en fase med psykose efter påbegyndelse af behandlingen og 5) en fase, hvor langtidsforløbet viser sig, præget af enten remission, relaps eller et kronisk forløb. Der er mulighed for at gribe forebyggende ind i alle disse faser af sygdommen. I **Figur 1** er sygdommens faser fremstillet grafisk sammen med en oversigt over, hvilke former for forebyggelse, der kan iværksættes i de forskellige faser.

Primær prævention

Mulighederne for primær prævention i forhold til psykoser er begrænset af, at ætiologien ikke er kortlagt. Man har identificeret både genetiske og miljømæssige forhold af betydning, men deres forklaringsværdi er ikke stor, og det er ikke på nuværende tidspunkt muligt at pege på forebyggende tiltag, der tager udgangspunkt i ætiologiske forhold.

Man har også afdækket tidlige prædiktorer som for eksempel kognitiv dysfunktion, sprogforstyrrelser, sociale og følelsesmæssige tilpasningsvanskeligheder og diskrete neurologiske forstyrrelser [4, 5-12]. Alle disse forhold er dog relativt uspecifikke og kan derfor ikke danne basis for forebyggende interventioner. Den eneste undtagelse for dette er cannabisforbrug i teenageårene, hvor resultaterne af et stort antal epidemiologiske undersøgelser samstemmende peger på en øget risiko for skizofreni og skizofreniform psykose. Der er også fundet en dosis-respons-sammenhæng, således at større forbrug var forbundet med større risiko [13, 14]. I sådanne naturalistiske undersøgelser kan man aldrig selv efter grundig kontrol for konfunderende faktorer være sikker på, om den fundne sammenhæng er årsagsbetinget, eller om en bagvedliggende faktor kan være årsag til såvel cannabismisbruget som en senere psykose. Der synes dog at være tilstrækkeligt grundlag for at advare unge om, at cannabisforbrug kan være relateret til senere udvikling af psykose.

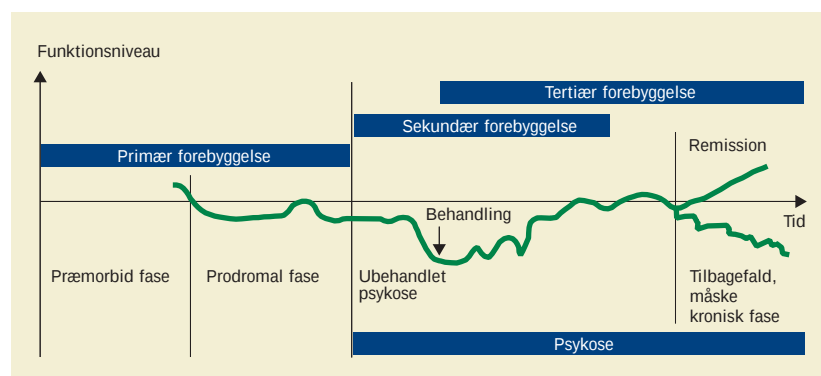
Inden de første psykosesymptomer viser sig, er der en periode af kortere eller længere varighed, hvor der er uspecifikke symptomer (for eksempel angst, depression og søvnløshed) eller svage psykoselignende symptomer såsom usikkerhed om, hvorvidt bemærkninger kan rumme dobbeltbundede betydninger, frygt for bagtalelse og overdreven optagethed af filosofiske eller religiøse emner. I denne såkaldte prodromalfase er der blandt hjælpssøgende patienter flere steder i verden gennemført randomiserede forsøg, hvor effekten af psykoterapeutiske eller farmakologiske interventioner er undersøgt i forhold til udvikling af egentlig psykose [15-18]. Samtlige undersøgelser tyder på, at udvikling af psykose kan udskydes eller forhindres ved specialiseret intervention. Flere store internationale multicenterundersøgelser for patienter i prodromalfasen er under planlægning eller gennemførelse. Det drejer sig om afprøvning af assertivt appliceret kognitiv terapi, antipsykotisk medicin og potentielt neuroprotektive stoffer (fiskeolie).

Sekundær prævention

Sekundær prævention har til formål at fremrykke tidspunktet for behandling, efter at sygdommen er konstateret. I det norsk-danske TIPS-projekt har man kunnet påvise, at varigheden af ubehandlet psykose kunne nedsættes ved iværksættelse af en intensiv afstigmatiserende informationskampagne

VIDENSKAB OG PRAKSIS | PROFESSORTILTRÆDELSFORELÆSNING

Figur 1. Faser i udviklingen af psykose.



i kombination med muligheden for akut henvendelse til et team, der kan gennemføre hurtig visitation, eventuelt ved hjemmebesøg [19].

I Danmark har man i det randomiserede forsøg, OPUS-projektet, påvist en effekt af intensiveret behandling ved debuterende psykose. Der var bedre resultater efter et og to års behandling i forhold til både psykotiske og negative symptomer, misbrug, fastholdelse i behandling og brugertilfredshed hos dem, der fik intensiv behandling, end hos dem, der fik standardbehandling, typisk i distriktspsykiatrien [20, 21]. Også de pårørende oplevede positive effekter i form af større viden, mindre belastning og større brugertilfredshed [22]. Både sagedagsforbrug og forbrug af pladser i psykiatriske boinstitutioner var mindre blandt dem, der fik intensiv behandling. Ved en femårsefterundersøgelse, tre år efter at den intensive behandling var ophørt, var de positive kliniske resultater forsvundet, og kun effekten i forhold til ophold på psykiatrisk boinstitution var tilbage [23]. Dette tyder på, at det ikke er tilstrækkeligt at intervenere intensivt i to år, og det næste logiske skridt er derfor at gennemføre en randomiseret undersøgelse, hvor effekten af to års og fem års intensiv behandling sammenlignes, eventuelt med afprøvning af forskellige komponenter i den intensive behandling (for eksempel familiebehandling og træning af sociale færdigheder).

Tertiær prævention

De interventioner, man kan gennemføre, efter at sygdommen er sikkert konstateret, kan kategoriseres som tertiær prævention. Målet er at undgå eller afbøde komplikationer i forbindelse med sygdommen. Disse komplikationer kan for eksempel være selvmord [24], overdødelighed af naturlig død [25], kriminalitet, hjemløshed [26, 27] og misbrug. Der er flere undersøgelser, der viser, at det er muligt at forebygge hjemløshed blandt psykisk syge, og en af de bedste undersøgelser er en randomiseret undersøgelse blandt hjemløse, psykisk syge misbrugere, hvor man har benyttet en *harm reduction*-tilgang, kaldet *housing first*, hvor de hjemløse ved lodtrækning blev tildelt enten en bolig uden krav til psykiatrisk behandling eller afholdenhed fra rusmidler eller henvisning til boligmulig-

heder, hvor psykiatrisk behandling og afholdenhed var et krav. I denne undersøgelse viste det sig, at *harm reduction*-strategien ikke alene sikrede, at flere havde et sted at bo, men også at flere var i behandling for psykisk sygdom og misbrug [28]. Et andet afprøvet koncept er *assertive community treatment* på dansk kaldet opsøgende psykoseteam [29, 30]. Denne tilgang kan sikre, at færre falder ud af den psykiatriske behandling, og at antallet af hjemløse nedbringes. Også en dansk undersøgelse af effekten af disse team i København tyder på, at vi i Danmark vil se en tilsvarende effekt på fastholdelse i behandling.

En stor del af patienterne med sygdomme i skizofrenispektrum bliver misbrugere, og der er kun gennemført få gode undersøgelser af, hvilken behandling der er den mest effektive [31]. På Psykiatrisk Center Bispebjerg har vi iværksat et projekt, der skal belyse effekten af specialiseret behandling af cannabismisbrug versus standardbehandling [32].

Sammenfatning

Der er oplagte muligheder for at forbedre skizofrenibehandlingen ved at implementere de interventioner, der er god evidens for. Det drejer sig om interventioner, der sigter mod at forkorte varigheden af ubehandlet psykose, intensiveret behandling ved debuterende psykose og behandling med assertive community treatment (opsøgende psykoseteam) og *harm reduction*-tilgang i langtidsforløbet ved svært behandelbar skizofreni.

Der er behov for randomiserede forsøg, der kan være vejledende med hensyn til varigheden af den intensive behandling, muligheden for behandling af specielle forhold såsom komorbide misbrug og kognitive forstyrrelser og muligheden for interventioner i prodromalfasen.

Forebyggelse rettet direkte mod forhold af ætiologisk betydning vil først blive mulig, når forskningen i genetiske og miljømæssige faktorer og deres indbyrdes interaktion er mere fremskreden.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget: 10. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

2. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
5. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60:239-58.
13. Moore THM, Zammit S, Lingford Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
15. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
16. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ 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;59:921-8.
19. Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:143-50.
21. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331:602.
24. Nordentoft M, Laursen TM, Agerbo E et al. Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study. *BMJ* 2004;329:261-6.
25. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:899-907.
26. Nordentoft M, Wandall-Holm N. 10 year follow up study of mortality among users of hostels for homeless people in Copenhagen. *BMJ* 2003;327:81.

Det glutaminerge systems betydning for obsessiv kompulsiv tilstand

Læge Judith Becker Nissen & professor Per Hove Thomsen

Århus Universitetshospital,
Børne- og Ungdomspsykiatrisk Regionscenter

Obsessiv kompulsiv tilstand (OCD) er en hyppig lidelse, der er karakteriseret ved gentagende og belastende tanker samt repetitive, ritualistiske adfærdsmønstre. 1-1½% af børn og unge opfylder kriterierne for OCD, og op mod 50% af dem har oplevet symptomer før det 18. år. OCD er en heterogen lidelse med hensyn til alder ved symptomstart, symptomer, forekomst af komorbiditet og effekten af terapeutisk og medikamentel behandling. For bedre at forstå den ætiologiske baggrund for OCD har man i mange studier forsøgt at identificere homogene subgrupper.

Ætiologien er fortsat uafklaret. Flere studier peger på en stærk genetisk komponent. Familiestudier herunder studiet af Hanna et al 2005 [1] peger på en signifikant højere prævalens hos slægtninge til børn med OCD (22,5%) end hos kontrolpersoner. Raten er forøget (45,4%), når man ser på bestemte OCD-symptomer og ved tics hos slægtningene. Ved påvisning af højere konkordansrater for OCD hos monocygote tvillinger end hos dicygote tvillinger understøtter også tvillingestudier hypotesen om genetisk vigtige faktorer ved OCD.

Indtil for nylig er relationen mellem genetiske variationer, forekomsten af OCD og behandlingseffekt primært blevet undersøgt i relation til den serotonerge system. Man har påvist genetiske variationer for serotonintransportører (5-HTT, 5-HT1B og 5-HT2A)-receptorgener hos patienter med OCD. Disse genetiske variationer har vist sig at have betydning for

effekten af behandling med selektive serotoningenoptagelses-hæmmere (SSRI) [2]. Resultaterne har dog ikke kunnet findes i andre studier.

Trods optimal behandling med SSRI opnår kun 20-25% af patienterne fuld remission [3], mens 40-60% opnår en symptomreduktion på 20-40% [4]. Dette har medført et øget fokus på andre transmittersystemer herunder det glutaminerge system. Transmittersystemer påvirker hinanden. Glutamat hæmmer således frigivelsen af serotonin i basalganglier via glutamatreceptoren *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Hæmningen foregår formentlig indirekte via *gamma-amino butyric acid* (GABA)nerge interneuroner og normaliseres ved behandling med SSRI. Forskellige receptorgenvarianter kunne formodes at ændre glutamats bindingspotentiale til NMDA-receptoren og dermed også den hæmmende virkning af glutamat på det serotonerge system. Omvendt påvirker også serotonin effekten af glutamat. Ved en vedvarende behandling med SSRI ses en øget frigørelse af serotonin i pandelapperne. Denne serotonin kan hæmme glutamatholdige nervebaner og derved reducere den glutamate medierede hyperfunktion.

Vi gør nedenfor status over de forhold, der ud fra den nuværende viden peger på en betydning af det glutaminerge system for udvikling og vedligeholdelse af OCD.

Antiglutaminergtvirkende medikamenter og obsessiv kompulsiv tilstand

I casestudier har man påvist, at medikamenter med antiglutaminerg effekt har en virkning på behandlingsrefraktær OCD. Riluzol er et glutamatmodulerende stof, der primært er kendt fra behandlingen af amyotrop lateralsklerose. Stoffet har vist