

Tidlig intervention ved psykose

Merete Nordentoft¹, Marianne Melau¹, Nikolai Albert¹, Pia Jeppesen², Anne Thorup^{1,2} & Anne Katrine Pagsberg²

Når et ungt menneske rammes af en psykose i skizofrenispektret, har det store konsekvenser for både den unge selv og familien. I de fleste tilfælde udvikler symptomerne sig gradvist, men specielt i tilfælde, hvor euforiserende stoffer medvirker til udvikling af psykose, kan debuten være mere akut. Ofte har den unge ikke selv indsigt i sygdomsudviklingen, og dette kan vanskeliggøre situationen for familien.

Da psykoserne ofte rammer tidligt i ungdomsårene og er forbundet med langvarige sygdomsforløb, er de samfundsmæssige omkostninger meget store. Skizofreni og skizofrenilignende psykoser ligger øverst i opgørelser over samfundsomkostninger til pleje og behandling samt tabt uddannelse og arbejdsfortjeneste [1], og i vestlige lande er skizofreni, depression og angst nogle af de tilstande, der er forbundet med flest *years lost to disability* [2].

Tidlig specialiseret intervention ved psykose er derfor et højt prioriteret område, og der har været arbejdet med identifikation af muligheder for præmorbid intervention i prodromalfasen, hvor de uspecifikke symptomer viser sig, og i den efterfølgende fase, hvor de første psykotiske symptomer er blevet manifesterede (**Figur 1**).

Den dominerende videnskabelige opfattelse er, at der er forskellige genetiske og miljømæssige årsager til skizofreni og andre psykoser i skizofrenispektret, og at årsagsforholdene også har konsekvenser for prognose og sygdomsforløb. Stress-sårbarheds-modellen [3] er tidligt blevet introduceret som en forståelsesramme, og med det seneste årtis genetiske forskning har denne model fået et bedre funderet empirisk grundlag [4].

PRÆMORBID FASE

I den præmorbid fase har de første sygdomstegn endnu ikke vist sig. En række epidemiologiske undersøgelser har dog vist, at man i denne fase kan identificere en række symptomer, som indikerer øget sårbarhed for senere udvikling af skizofreni. Det drejer sig om diskrete fysiske anomalier, opmærksomhedsforstyrrelser, motoriske forstyrrelser, affekt- og tilknytningsforstyrrelser, indlæringsvanskeligheder og social isolation. Disse forhold er ret uspecifikke og kan ikke stå alene som grundlag for vurdering af risikoen for senere skizofreni. Der er gennemført en lang række undersøgelser af børn, hvis forældre er diagnosticeret med skizofreni. Disse undersøgelser viser samstemmende, at børn af forældre med skizofreni har en større risiko for selv at

få skizofreni og andre voksen- og børnepsykiatriske lidelser end børn af raske forældre. Kliniske undersøgelser af denne gruppe børn viser, at de har flere psykopatologiske fænomener end børn af raske forældre. En nyligt publiceret dansk registerbaseret undersøgelse har vist, at børn af forældre med skizofreni har ca. dobbelt så høj forekomst af samtlige børnepsykiatriske lidelser som børn af forældre uden psykiatriske lidelser. Første fase af en stor dansk undersøgelse af 522 syvårige børn af forældre med skizofreni, bipolar sygdom og populationsbaserede kontrolpersoner er gennemført, og de første resultater har vist, at børn af forældre med skizofreni har dårligere balance og finmotorik end børn af forældre med bipolar sygdom og populationsbaserede kontrolpersoner [5, 6].

Disse fund åbner muligheder for brede sundhedsfremmende og forebyggende tiltag målrettet børn med indikeret behov og familiær disposition. Interventionerne kunne f.eks. bestå af forældretræning, sociale tiltag, kognitiv remediering, familiebaseret psykoedukation og let adgang til børnepsykiatrisk behandling. Identifikation af såkaldte *antecedents* og regelmæssig kontakt med en specialenhed er et andet tiltag, som afprøves i det canadiske FORBOW-studie [7]. Sådanne interventioner vil forhåbentlig kunne forhindre eller reducere risikoen for sygdomsudvikling og bedre det psy-

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri, 2) Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstadens Psykiatri

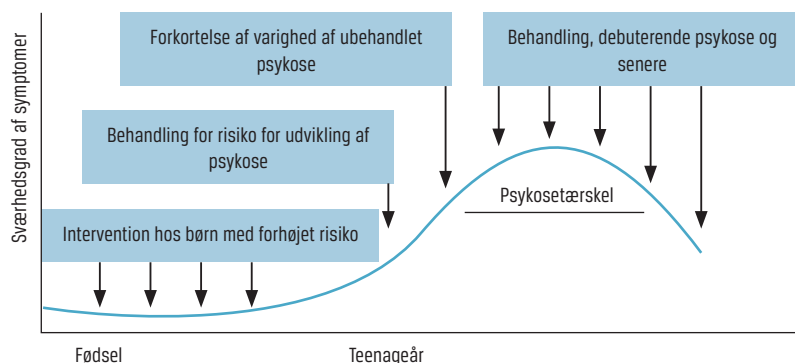
Ugeskr Læger
2018;180:V08170597

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Psykose i skizofrenispektret har tidligere været betragtet som en kronisk fremadskridende tilstand med dårlig prognose. Dette pessimistiske syn på prognose og behandlingsmuligheder reflekteredes allerede i *Kraepelins* brug af termen *dementia praecox* om det, der senere fik betegnelsen skizofreni.
- ▶ Tidlig indsats med specialiseret behandling i opsøgende team (OPUS) har positiv effekt på psykotiske og negative symptomer samt misbrug. Behandlingen er billigere end distriktspsykiatrisk behandling med lavere forbrug af sengedage og institutionspladser. De gode resultater kan fastholdes ved at forlænge den specialiserede behandling i op til fem år, eller ved at sikre at standardbehandlingen er af høj kvalitet og indeholder et intensivt opfølgende et tilbud i et opsøgende psykoseteam til de dårligst fungerende. Over halvdelen af patienterne med skizofreni opnår remission af de psykotiske symptomer.
- ▶ Danske Regioner har indført et toårigt pakkeforløb, som anbefales gennemført i OPUS-team over hele landet. Pakkeforløbets minimumsstandarder vil sandsynligvis betyde forbedret kvalitet for denne alvorligt syge patientgruppe og deres pårørende. Behandlingstilbuddet bør snarest udvides og tilpasses til også at dække patienter under 18 år.


FIGUR 1

Faser i udvikling af psykose.



kiske helbred og livskvaliteten hos en truet gruppe børn.

USPECIFIKKE TIDLIGE SYMPTOMER

I retrospektive undersøgelser af personer, der har udviklet en manifest psykose, viser det sig ofte, at den egentlige psykose har været forudgået af en række ikke-psykotiske symptomer som f.eks. søvnproblemer, depression, angst eller social tilbagetrækning [8]. Tilsvarende viser registerbaserede opfølgingsundersøgelser, at alle børnepsykiatriske lidelser er forbundet med en øget risiko for skizofreni i voksenalderen [9]. Når psykosen er manifest, kan man retrospektivt kalde fasen med ikkepsykotiske symptomer for prodromalfasen. Der har i de seneste årtier været arbejdet med at identificere og afgrænse en gruppe hjælpsøgende patienter med kliniske symptomer, der tyder på klinisk høj risiko for udvikling af psykose. De såkaldte *ultra-high risk* (UHR)-kriterier er de mest anerkendte [10]. Disse kriterier omfatter: 1) subkliniske psykotiske symptomer, som er psykoselignende symptomer med lav frekvens og/eller ringe intensitet, 2) kortvarige intermitterende psykotiske symptomer, som spontant remitterer inden for en uge, og 3) karaktertræk og tilstand, som er skizotypisk sindslidelse eller familieanamnese med psykotisk lidelse blandt førstegradsslægtninge, og et markant fald i – eller et kronisk lavt – funktionsniveau.

En metaanalyse har vist, at risikoen for transition til psykose hos denne patientgruppe var 36% efter tre år [11], men samtidig har forskellige forskergrupper rapporteret om en faldende transitionsrate, muligvis på grund af en bredere anvendelse af inklusionskriterierne og lettere adgang til behandling [12].

Der er gennemført en række undersøgelser af interventioner, der kan have effekt på transitionsrate og klinisk forløb hos denne gruppe af højrisikopatienter. I en metaanalyse fandt *van der Gaag et al* [13] evidens for, at kognitiv terapi og andre interventioner hos patienter

med UHR kan nedsætte risikoen for transition til psykose (Figur 2).

I en systematisk gennemgang af litteraturen fandt *Glenthøj et al* en positiv effekt af kognitiv træning på kognitivt funktionsniveau i højrisikopatientgrupper [14].

Mulighederne for at intervenere hos patienter med symptomer, der indikerer risiko for udvikling af psykose, er gode, og der er betydelig videnskabelig aktivitet på området for at identificere effektive behandlingsmuligheder. Behandlingen vil forhåbentlig både nedsætte risikoen for udvikling af psykose og afbøde de uspecifikke symptomer, som denne patientgruppe plages af. Der mangler fortsat epidemiologiske undersøgelser af, om tidlige og forebyggende indsatser kan nedbringe incidensraten af skizofreni.

Betegnelsen UHR er misvisende, fordi der kun hos ca. en sjettedel udvikles psykose, og begrebet prodromalfase er kun relevant for den gruppe af patienter, som faktisk får psykose. En mere passende betegnelse for den hjælpsøgende del af patientgruppen vil være mild forstyrrelse af tanker og opmærksomhed.

UBEHANDLET PSYKOSE

Perioden med ubehandlet psykose har i en række undersøgelser vist sig at variere ganske betydeligt fra få dage til mange år. Gennemsnittet er 1-2 år. Varigheden af ubehandlet psykose er mindst lige så lang for de helt unge, og i alle aldersgrupper gælder det, at der trods kontakt til behandlingssystemet ses forsinket diagnostik og behandling [15, 16]. Flere store epidemiologiske undersøgelser har vist, at lang varighed af ubehandlet psykose er forbundet med dårlig prognose [17, 18]. Antagelsen er, at der i fasen med ubehandlet psykose tilstøder en række komplikationer, som forværrer prognosen. Således forekommer der ofte selvmordsforsøg i denne fase [19], nogle udvikler et komorbid alkohol- eller stofmisbrug, og andre mister tilknytningen til arbejde eller uddannelse og kontakten til sociale netværk [18]. Det dansk-norske TIPS-projekt (tidlig opsporing af psykoser) har vist, at det er muligt at nedbringe varigheden af ubehandlet psykose gennem en kampagneindsats med tilbud om let adgang til psykiatrisk undersøgelse [20], hvilket har positive konsekvenser for prognosen [21].

TIDLIGT INDSAT SPECIALISERET BEHANDLING VED PSYKOSE

Der er overbevisende evidens for, at forstærket og specialiseret tidlig intervention har god effekt på sygdomsforløbet hos patienter med debuterende psykose. I OPUS-projektet (opsøgende behandling af unge med psykosesyntomer) inkluderedes 547 unge, der var over 18 år og havde debuterende psykose, i et randomiseret forsøg, hvor effekten af to års intensiv OPUS-be-

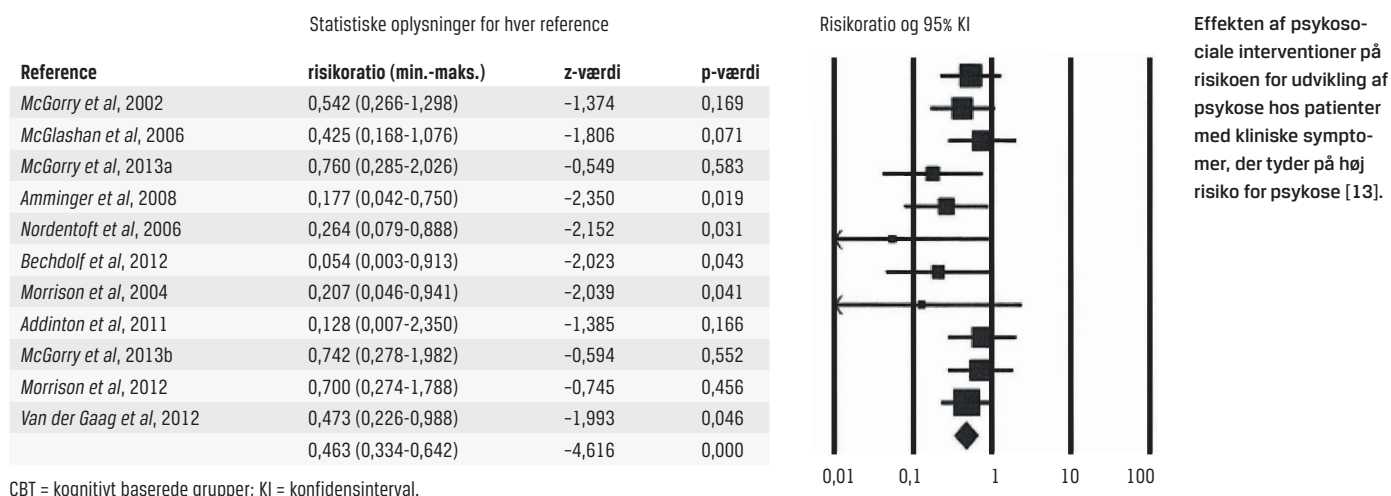
handling blev sammenlignet med standardbehandling. Efter to års behandling viste resultaterne, at OPUS havde en klart bedre effekt på både de psykotiske symptomer (hallucinationer og vrangforestillinger) samt de negative symptomer (initiativløshed og manglende engagement), og der var mindre misbrug, mindre frafald fra behandlingen, øget adhærens med medicinsk behandling, lavere sengedagsforbrug og øget patienttilfredshed [22, 23]. Også de pårørende til patienter i OPUS var markant bedre tilfredse med behandlingen end de pårørende til patienter i standardbehandling [24]. Næsten 40% af patienterne i OPUS havde komplet remission af de psykotiske og negative symptomer efter to år, mens dette kun gjaldt for en fjerdedel i standardbehandlingen. Tre og otte år efter OPUS-behandlingens ophør var fordelene på de positive kliniske effekter forsvundet, men langt ind i opfølgingsperioden var der blandt de tidligere patienter i OPUS fortsat et mindre sengedagsforbrug end blandt patienterne i standardbehandling. Under halvt så mange patienter i OPUS som patienter i standardbehandling boede på institution efter fem år [25, 26].

Det er især svært at opnå god behandlingseffekt på negative symptomer og misbrug, og det er derfor uacceptabelt, at en forbedret klinisk effekt mistes, når OPUS-behandlingen ophører. Efterfølgende har vi derfor gennemført en undersøgelse, hvor fem års OPUS-behandling sammenlignes med to års OPUS-behandling efterfulgt af tre års standardbehandling, dvs. behandling i distriktspsykiatrien, i opsøgende psykose-team, i speciallægepraksis eller i almen praksis [27]. I denne undersøgelse fandt vi overordnet en reduktion af symptomer og en forbedring af funktion og kognition i både interventions- og kontrolgruppen; dog var

deltagerne i den forlængede OPUS-behandling mere tilfredse og havde en mere positiv vurdering af alliancen med deres kontaktperson. Resultaterne var i modsætning til den første OPUS-undersøgelse, hvor deltagerne havde tilbagefald efter endt OPUS-behandling. Vi tror, at denne ændring skyldes forbedringer af standardbehandlingen i de mellemliggende år. F.eks. blev omtrent en femtedel af deltagerne i kontrolgruppen tilbudt behandling i opsøgende psykose-team. Vi konkluderer derfor, at standardbehandling af høj kvalitet eller forlænget OPUS-behandling kan opretholde de gode resultater af tidlig særlig behandling, dog foretrakkes OPUS-behandlingen af deltagerne.

Der er gennemført undersøgelser i en lang række lande; mest kendt er det amerikanske Recovery After Initial Schizophrenia Episode-(RAISE)-projekt, hvor interventionen NAVIGATE afprøvedes i flere amerikanske stater. Ligesom i OPUS tilbydes patienter i NAVIGATE en fast kontaktperson, familieinvolvering, uddannelse og træning i at klare udfordringer i dagligdagen. NAVIGATE har desuden en fast protokol for antipsykotisk medicinering og en konsekvent involvering af en uddannelses- og arbejdskonsulent. Resultatet af den klyngerandomiserede undersøgelse, RAISE, viste positiv effekt af NAVIGATE på psykopatologi, livskvalitet og fastholdelse i uddannelse og arbejde. Desuden fandt man, at effekten var stærkest, hvis behandlingen blev påbegyndt tidligt i sygdomsforløbet [28]. En endnu upubliceret metaanalyse baseret på tolv randomiserede forsøg (hvoraf OPUS er det største) viser, at tidlig specialiseret indsats har signifikant bedre effekt end standardbehandling på kliniske symptomer, kontaktfastholdelse, sengedagsforbrug og livskvalitet.

FIGUR 2



TABEL 1

Indhold i behandlingspakken for incident skizofreni – toårigt forløb.

Sundhedsfaglig handling	Tidsramme	Indhold og monitorering
<i>Undersøgelse</i>		
Indledende undersøgelse	3 t. i alt	Tid for start af udredning/behandling ^a Patienten ses og vurderes af speciallæge i psykiatri ^b Udredning af psykopatologi med diagnostisk interview ^b Undersøgelse af selvmordsrisiko ^b
Psykometri	1 t. hver 3. md.	Anvendelse af standardiseret skala
Yderligere undersøgelser		Undersøgelse af kognitiv funktion ^b Undersøgelse af sociale støttebehov ^b Somatisk og neurologisk og undersøgelse ^c Undersøgelse af kardiovaskulær risiko ^b KRAM ^c
<i>Nonfarmakologiske interventioner</i>		
Individuelle forløb	1 t./uge Herunder assertive tiltag i ustabil fase efter behov	<i>Klinisk case management^c</i> Krisehåndtering Mestringsstrategier Kognitiv psykoterapi Behandling af misbrug Psykoedukation ^b
Grufforløb	Op til 1,5 t./uge	Psykoedukation ^b Social færdighedstræning Kognitiv træning
Pårørende	1 t./gang 1,5 t. hver 2. uge i 1-1,5 år	Pårørendeinddragelse ^{b, c} Individuel familiesamtale og/eller flerfamiliegruppe ^c
Farmakologisk behandling	Gennemsnitligt 1 t./md. Afhængig af stabil/ustabil faste	<i>Behandling med antipsykotika^{b, c}</i> Antipsykotisk medicin med præference for 2.-generationspræparater <i>Tillægsbehandling^b</i> Begrænsning i brugen af benzodiazepiner <i>Bivirkninger</i> Monitorering af metaboliske forstyrrelser: metabolisk syndrom ^b Systematisk bivirkningsregistrering ^b
Sammenhæng	Omfang og hyppighed tilrettelægges ud fra aktuelle behov	Netværksmøder med koordinering af indsatsen ^c Kontakt med samarbejdspartnere mv. Opfølgning på behandling og tilbagefaldsprofylakse ^c

KRAM = kost, rygning, alkohol og motion; LUP = Landsdækkende Undersøgelse af Patienttilfredshed; RKKP = Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram.

a) Monitorering via nationale mål.

b) Monitorering via RKKP.

c) Monitorering via LUP.

FASTHOLDELSE AF EFFEKTEN

Danske Regioner har vedtaget et koncept for et toårigt pakkeforløb baseret på OPUS-team for unge med debuterende skizofreni. Pakkeforløbets indhold er skitseret i **Tabel 1**.

P.t. har ca. halvdelen af alle patienter med debuterende skizofreni adgang til et behandlingstilbud i OPUS. En konsekvent implementering af pakkeforløbet vil derfor gøre OPUS-behandlingen tilgængelig for en langt større patientgruppe over hele Danmark. Den detaljerede opstilling af de enkelte interventioner i pakkeforløbet kan fungere som et værn mod udvanding af OPUS-konceptet. F.eks. vil pakkeforløbets krav om familiegrupper bedst kunne lade sig gennemføre i egentlige OPUS-team, mens det næppe vil kunne realiseres i en model, hvor enkelte medarbejdere i distriktspsykiatrien pålægges opgaven.

For at sikre kvaliteten i OPUS-behandlingen på landsplan er der udviklet et programtrofasthedsmål for at dække og evaluere struktur og indhold af den behandling, der gives i landets OPUS-team (eller tidlig intervention-team) i forhold til specifikke kvalitetskrav. Der er gennemført en undersøgelse i 22 danske team, hvoraf 59% havde tilfredsstillende programtrofasthed i forhold til kvalitetskravene, mens de øvrige ikke opfyldte standarderne, primært på grund af manglende uddannelsesstilbud og supervision af personalet eller for stort antal patienter pr. behandler (mere end 12:1 i gennemsnit) (**Tabel 2**).

BØRN OG UNGE MED DEBUT AF PSYKOSE

Unge under 18 år er i de fleste danske regioner ikke omfattet af et specialiseret behandlingstilbud for personer med debuterende psykose. Dette er uhensigtsmæs-


TABEL 2

Dansk programtrofasthedsskala for specialiseret tidlig intervention-team for unge voksne med en førstegangspsykose inden for skizofrenispektret^a.

Område	Kravet er opfyldt ^b
<i>Strukturelle elementer</i>	
Selvstændig ledelse ^c	Teamet har selvstændig ledelse og rekrutterer samt ansætter selv nyt teampersonale og afholder medarbejderudviklingssamtaler
Multidisciplinært team ^c	Min. 4 forskellige sundhedsprofessionelle ansat i teamet
Teamstørrelse: kontaktperson og psykiater	Min. 5 teammedlemmer
Patient:behandler-ratio ^c	≤ 12:1 i gennemsnit
Teammøder	Min. ugentligt
Uddannelsesniveau af teamets sundhedsprofessionelle	Bachelorniveau som min. uddannelseskrav for teammedlemmerne
Introduktion af nye teammedlemmer	Systematisk introduktion af nyt personale, ideelt med tilknytning af en mentor; der introduceres til kontaktpersonsfunktionen, psykoedukativ familieintervention og kognitivt baseret tilgang
Træning og uddannelse af teammedlemmerne, der sikre at der på ethvert givet tidspunkt vil være kompetente teammedlemmer der kan varetage kernefunktionerne i STI-behandling	Fortløbende træning og uddannelse i SFT, MFG, CBT og CBCM
Supervision:	
Kontaktpersonsfunktionen	Fortløbende og obligatorisk supervision af kontaktpersonsfunktionen
MFG, SFT, CBT, CBCM	Fortløbende og obligatorisk supervision af teammedlemmer i det gruppeprogram de er tilknyttet
Geografisk placering af teamet	Teamet har selvstændig adresse, gerne i et civilt område og teamet har eget alderstilpasset venteområde
<i>Indhold af behandlingen</i>	
Assertiv behandlingstilgang inkl. mulighed og brug af hjemmebesøg som integreret del af behandlingen ^c	Teamet benytter aktivt den assertive, opsøgende, tilgang samt i stort omfang, div. initiativer for at etablere og bevare samarbejdet med patienter, der i kortere eller længere tid har svært ved at starte eller blive i samarbejdet
Fleksibilitet og let tilgængelighed	Aftaler mellem kontaktperson og patienten skal så vidt muligt tilpasses patienten: Mulighed for at aftale sene eftermiddagsaftaler Mulighed for at patienter kan komme i direkte kontakt med kontaktpersonen/teamet inden for alm. arbejdstid Mulighed for at patienter og pårørende kan lægge mundtlige eller skriftlige beskeder til kontaktpersonen uden for arbejdstid, og at de ved der vil blive reageret følgende arbejdsdag
Patienten er eksperten i forhold til sin egen problematik og ønsker for sin fremtid	Behandlingen skræddersys den enkelte patient og samarbejdet tager udgangspunkt i patientens mål og behov
Kognitiv terapeutisk behandling	Teamet tilbyder CBCM og/eller kognitiv terapi til patienter med f.eks. behandlingsresistente psykotiske og/eller negative symptomer, nedsat social funktion og angst
Sociale områder: bolig, økonomi, job og uddannelse	Teamet er ansvarlig for at identificere, beskrive og handle på patienternes behov inden for de nævnte områder
Personlige områder: livsstil, fritidsaktiviteter, socialt netværk	Ydermere at sikre sig at patienten tilbydes de offentlige ydelser og støttemuligheder hun/han er berettiget til samt motivere patienten til at udnytte mulighederne for at opnå en for hende/ham mere tilfredsstillende livskvalitet
Misbrug af stoffer og alkohol	Teamet er særlig opmærksomt på muligt misbrug og selvskade og tilbyder hjælp og støtte på en anerkendende og ikkedømmende vis
Selvskade	Teamet inviterer og involverer forældre og pårørende systematisk og er tilgængelige gennem hele forløbet
Systematisk inddragelse af forældre og pårørende ^c	I tilfælde af manglende samtykke, motiveres der hyppigt for et muligt pårørendesamarbejde og som min. tilbydes alle pårørende psykoedukation
Teamet inviterer patienter til at deltage i: SFT, MFG, andre <i>recovery</i> -orienterede gruppeforløb	Forskellige <i>recovery</i> -orienterede gruppeprogrammer er tilgængelige i teamet og tilbydes patienter, der har behov eller interesse i at deltage

CBCM = kognitivt baseret kontaktpersonsfunktion; CBT = kognitivt baserede grupper; MFG = flerfamiliegruppe; SFT = social færdighedstræning; STI = specialiseret tidlig intervention.

a) Målgruppen: unge voksne i Danmark med en 1.-gangpsykose inden for skizofrenispektret: F20, F22-F29, ICD 10, mht. Region Hovedstaden inkluderer ligeledes patienter med en skizotypidiagnose: F21, ICD 10.

b) Hvert element kan score 1 eller 0 point: 1 = kravene vurderes opfyldt, 0 = kravene vurderes ikke opfyldt. Maks. kan der gives 18 point. Tilfredsstillende programtrofasthed kan opnås på 2 niveauer: eliteniveau: hvor der er opnået en samlet score på 16-18 + tilstedeværelse af alle 5 obligatoriske elementer, *adequate* niveau: samlet score på 15 + min. 4 af de 5 obligatoriske elementer.

c) Obligatoriske elementer for STI i Danmark.

sigt, da det efter alt at dømme stiller den unge population ringere end den voksne. Børn og unge med debut af psykose inden 18-årsalderen har ofte en dårligere prognose med alvorligere symptomintensitet, ringere behandlingsrespons og flere medicinbivirkninger end dem, der debuterer som voksne [29]. Behovet for et helhedsorienteret og evidensbaseret behandlingstilbud, der konsekvent inddrager familien og omfatter de behandlingsaspekter, som er særligt relevante for børn og unge, herunder uddannelse og selvstændiggørelse, er derfor stort hos denne aldersgruppe [30].

KORRESPONDANCE: Merete Nordentoft. E-mail: mn@dadlnet.dk

ANTAGET: 27. september 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. februar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Sygdomsbyrden i Danmark. Sundhedsstyrelsen, 2015.
- Global Burden of Disease Study 2013. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
- Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view on schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;96:103-26.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
- Burton BK, Thorup AA, Jepsen JR et al. Impairments of motor function among children with a familial risk of schizophrenia or bipolar disorder at 7 years old in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017;4:400-8.
- Thorup AA, Jepsen JR, Ellersgaard DV et al. The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7 - a cohort study of 520 7-year-old children born of parents diagnosed with either schizophrenia, bipolar disorder or neither of these two mental disorders. *BMC Psychiatry* 2015;15:233.
- Uher R, Cumbly J, MacKenzie LE et al. A familial risk enriched cohort as a platform for testing early interventions to prevent severe mental illness. *BMC Psychiatry* 2014;14:344.
- Hafner H, Maurer K, Löffler W et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:380-6.
- Maibing CF, Pedersen CB, Benros ME et al. Risk of schizophrenia increases after all child and adolescent psychiatric disorders: a nationwide study. *Schizophr Bull* 2015;41:963-70.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
- Yung AR, Yuen HP, Berger G et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007;33:673-81.
- van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
- Glenthøj LB, Hjorthøj C, Kristensen TD et al. The effect of cognitive remediation in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr* 2017;3:20.
- Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A et al. Clinical characteristics and predictors of outcome of schizophrenia-spectrum psychosis in children and adolescents: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26:410-27.
- Birchwood M, Connor C, Lester H et al. Reducing duration of untreated psychosis: care pathways to early intervention in psychosis services. *Br J Psychiatry* 2013;203:58-64.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-83.
- Jeppesen P, Petersen L, Thorup A et al. The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 2008;38:1157-66.
- Melle I, Johannesen JO, Friis S et al. Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2006;163:800-4.
- 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.
- Ten Velden HW, Haahr U, Larsen TK et al. Early detection, early symptom progression and symptomatic remission after ten years in a first episode of psychosis study. *Schizophr Res* 2013;143:337-43.
- 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.
- Thorup A, Petersen L, Jeppesen P et al. Integrated treatment ameliorates negative symptoms in first episode psychosis - results from the Danish OPUS trial. *Schizophr Res* 2005;79:95-105.
- Jeppesen P, Petersen L, Thorup A et al. Integrated treatment of first-episode psychosis: effect of treatment on family burden: OPUS trial. *Br J Psychiatry* 2005;187(suppl 48):s85-s90.
- Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
- Secher RG, Hjorthøj CR, Austin SF et al. Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:617-26.
- Albert N, Melau M, Jensen H et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ* 2017;356:j1015.
- Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE early treatment program. *Am J Psychiatry* 2016;173:362-72.
- Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry* 2017;4:605-18.
- Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M et al. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:219-30.