
Går det att förutse psykoser under uppväxtåren?

DAVID GYLLENBERG

Schizofreni och psykoser anses nuförtiden till stor del vara störningar där hjärnutvecklingen har rubbats. Det har identifierats flera riskfaktorer under fosterstadiet och uppväxtåren som har visat sig påverka hjärnutvecklingen och ha samband med psykoser. Som grupp har patienter med psykosjukdomar motoriskt utvecklats senare under tidig barndom samt haft fler ångestsymtom och beteendeproblem i barndomen och fler kognitiva svårigheter under ungdomsåren. Trots att de här riskfaktorerna och symtomen är ospecifika, har informationen hjälpt oss att förstå schizofreni och psykosjukdomar ur ett utvecklingsperspektiv så att preventiva interventioner har kunnat utarbetas. Steg mot riskbedömning på individnivå har gjorts i forskningsmiljö, men forskningen är på ett tidigt stadium. Stora studier som kombinerar olika sorters information är viktiga för att kunna utveckla modeller som förutser psykoser med större precision.

SKRIBENTEN

David Gyllenberg, MD, är läkare under specialistutbildning i ungdomspsykiatri vid HNS. Efter två år som postdoktoral forskare vid Columbiauniversitetet i New York med fokus på prenatala biologiska riskfaktorer för psykisk ohälsa samt funktionell dataanalys arbetar han nu som klinisk forskare vid Åbo universitet och gästforskare vid Institutet för hälsa och välfärd.

Patienter med schizofreni har ofta haft kognitiva svårigheter, beteendeproblem eller emotionella symtom under uppväxten (1–3). Det finns även starka bevis för att moderns hälsotillstånd under graviditeten kan påverka risken för schizofreni hos barnet (4). Dessa iakttagelser har bidragit till antagandet att hjärnutvecklingen har rubbats redan innan schizofrenidiagnosen ställs (2, 3). I och med att tidiga interventioner minskar risken för psykos (5, 6) och flera faktorer som förutser psykoser redan har identifierats (2, 3) väcks frågan om vi kan förutsäga vem som kommer att insjukna i en psykosjukdom. Med denna information kunde tidiga preventiva interventioner planeras effektivt för att ytterligare utveckla behandlingen. Thomas Insel, den förre direktören för National Institute of Mental Health i USA, har träffsäkert karikerat mentalvården med sitt uttalande om att vi

för hundra år sedan hade stora anstalter för mentalsjukdomar, tuberkulos och spetälska, men att endast mentalsjukdomar, och speciellt schizofreni, fortfarande har en likadan prevalens som förr (3).

I den här artikeln presenterar jag en översikt över vad vi vet om eventuella orsaker, tidiga sjukdomstecken och prediktiva modeller för psykosjukdomar. Den är baserad på fynd från epidemiologiska studier samt kliniska uppföljningsstudier av högriskpatienter. Tidiga riskfaktorer för schizofreni och för övriga psykoser är i stort desamma och därför diskuterar jag psykoser ur ett bredare perspektiv, dock med fokus på schizofreni.

Vad eller vem?

På frågan om en individs risk att insjukna i en psykosjukdom, kan vi läkare endast svara att vi känner till orsaker och riskfaktorer på gruppnivå, men att vi har svårt att förutsäga risken för den enskilda individen. Det är lättare för oss att svara på frågan ”vad” som ökar risken för en psykos än på ”vem” som har hög risk att insjukna. Inom forskningen brukar man särskilja mellan de variabelcentrerade och personcentrerade tillvägagångssätten (Tabell I). I det variabelcentrerade tillvägagångssättet är målet att identifiera eventuella orsaker och tidiga sjukdomstecken, till exempel om infektioner under graviditeten ökar risken för psykoser bland barnen. Målet med

Tabell I. Mål och tillvägagångssätt inom uppföljningsstudier för senare psykoser.

Mål	Tillvägagångssätt	Forskningens nuläge	Aktuella forskningsinriktningar
Identifiera plausibla orsaker och tidiga sjukdomstecken	Variabelcentrerat tillvägagångssätt	Flera av varandra oberoende prediktiva faktorer har identifierats	Ökat samarbete mellan epidemiologi, klinisk forskning och andra discipliner, bl.a. grundforskning för att förstå sjukdomsmekanismer
Identifiera personer med hög risk eller en specifik sjukdomsprocess	Personcentrerat tillvägagångssätt	Lång tradition av högriskkohorter. De första riskkalkylatorerna för psykos har publicerats	Ökade prediktiva värden genom att kombinera olika sorters information (bl.a. kognition, biomarkörer, socialt beteende, språkliga markörer). Replikation av prediktiva modeller

de personcentrerade tillvägagångssätten är däremot att identifiera personer med exempelvis hög risk för psykosjukdomar eller med en specifik sjukdomsprocess. De personcentrerade tillvägagångssätten är ovanligare än de variabelcentrerade tillvägagångssätten i uppföljningsstudier om psykosrisk, men flera intressanta studier har nyligen publicerats som uttryckligen avsett att ge kliniker redskap att förutsäga psykosrisken för enskilda individer.

Möjliga orsaker och tidiga sjukdomstecken

Både genetiska faktorer och miljöfaktorer som inverkar på hjärnutvecklingen har samband med schizofreni (1–3). Mycket av det vi känner till om eventuella orsaker till psykos, och om de symptom som kan föregå en psykos, har vi erhållit från variabelcentrerade uppföljningsstudier. En mängd miljöfaktorer som påverkar risken att insjukna har identifierats och riskfaktorer förekommer under alla utvecklingsstadier (4, 7). I Tabell II är huvudfynden summerade, med de för varje utvecklingsstadium typiska riskerna. På Barnpsykiatriska forskningscentret vid Åbo universitet har vi undersökt sambandet mellan den gravida moderns serologiska värden och schizofrenirisken hos barnet. Studierna har visat att schizofreni har samband med förhöjda värden av C-reaktivt protein, en markör för inflammationsreaktion (8), med förhöjda värden av kotinin, som är en metabolit av nikotin

(9), samt med låga tyroxinvärden (10). Det är sannolikt att dessa miljöfaktorer, som påverkar risken för schizofreni under fosterstadiets hjärnutveckling, även ökar risken för andra neuropsykiatriska störningar. Senare under barn- och ungdomen är det andra riskfaktorer som påverkar sjukdomsrisken, bland annat upplevda trauman, uppväxt i urbana miljöer och minoritetsstatus (4, 7). Intressant nog är finlandssvenskhet som minoritetsstatus en skyddande faktor för schizofreni, och inte en riskfaktor (11). Användning av cannabis och dess effekt på psykos har också debatterats mycket. Enligt en färsk översikt finns det starka både fysiologiska och epidemiologiska bevis som stöder en kausal länk mellan cannabisanvändning och psykos (12).

Med hjälp av befolkningsbaserade uppföljningsstudier har ett flertal tidiga sjukdomstecken och psykosmarkörer identifierats. Bland dem som senare insjuknar i en psykosjukdom förekommer oftare lindriga avvikelser i utvecklingen jämfört med friska kontroller. Patienter med schizofreni har exempelvis i medeltal en försenad motorisk utveckling och lär sig gå senare. De uppvisar även fler beteende- och ångestsymtom under tidig skolålder (13). I den finländska födelsekohorten 1981 visar vi att bland dem som fick sjukhusvård för psykos i åldern 12–25 år hade 33 procent av pojkarna beteendesymtom, definierat som ≥ 90 percentilen i samplet, vid åtta års ålder. Bland pojkar som fick sjukhusvård för psykos i åldern 12–25 år hade därutöver

Tabell II. Typiskt förlopp för schizofreni med fokus på symtom och riskfaktorer i miljön före, vid och efter diagnos. Schizofreni diagnosticeras oftast under ungdomen eller i tidig vuxen ålder. Modifierat efter referenserna Insell (2010) och Brown (2011) (3, 4).

	Tidsperioder för typiska sjukdomsförlopp				
	Fosterstadiet	Barndomen	Ungdomen	Sen ungdom eller tidig vuxen ålder	Vuxen ålder
Riskfaktorer i miljön före diagnos	Hälsotillstånd hos modern Inflammation Undernäring Förlossningskomplikationer	Psykosocial stress Uppväxt i städer	Cannabis-användning Psykosocial stress	–	–
Symtom och funktionsför-måga	–	Inga, försenad motorisk utveckling, lindriga kognitiva svårigheter eller ospecifika ångest- eller beteendesymtom	Inga, kognitiva svårigheter, social isolering, ospecifika ångest- eller beteendesymtom	Avsaknad av insikt Vanföreställningar Hallucinationer	Kronisk sjukdom
Möjliga interventioner	Inga på individnivå, bra primärvård på befolkningsnivå	Inga på individnivå, bra primärvård på befolkningsnivå	Kognitiv beteendeterapi Familjestöd	Medicinering Psykosociala interventioner	Medicinering Psykosociala interventioner Rehabilitering

28 procent ångestsymtom och 22 procent hyperaktivitetssymtom. Däremot hade 27 procent av flickor som fick sjukhusvård för psykos i åldern 12–25 år ångestsymtom vid åtta års ålder, men nivån av beteende- och hyperaktivitetssymtom skiljde sig inte från flickor utan sjukhusvård för psykos (14). Enligt en färsk metaanalys har schizofrenipatienter fler kognitiva problem redan innan de fått sin diagnos än friska kontroller (15). Olika kognitiva problem har identifierats, men försämrade språkliga funktioner under ungdomsåren har ett extra starkt samband med psykos (16).

Befolkningsbaserade studier har fördelen att generera information om tidiga sjukdomstecken oberoende av om personen har sökt vård eller inte. Däremot innehåller de sällan detaljerad information om till exempel ovanliga tankar, skeptiska uppfattningar och kognitiv förmåga mätt med extensiva neuropsykologiska test. Så kallade högriskstudier ger möjlighet att närmare studera tidiga sjukdomstecken. Patienter inkluderas om de har så kallade "basic symptoms" eller om de uppfyller kriterierna för hög psykosrisk (eng.

ultra-high risk) (17). De så kallade "basic symptoms" föregår stadiet för hög risk och innebär att patienten har subjektivt upplevda svårigheter i till exempel perception, tankeprocesser och språk, men realitetstestningen och insikten av symtomens karaktär är normal. I stadiet för hög psykosrisk har patienter minst ett av följande karakteristika (17):

- korta avgränsade psykotiska symtom (eng. brief limited intermittent psychotic symptoms), exempelvis vanföreställningar eller hallucinationer med korta och spontant övergående episoder
- dämpade psykotiska symtom (eng. attenuated psychotic symptoms) då patienten har ovanliga tankar eller paranoia. Dessa har börjat eller har blivit värre under det senaste året, men patienten är inte övertygad om tankarna på en psykotisk nivå
- genetisk risk och försämringssyndrom (eng. genetic risk and deterioration syndrome) då patienten har en första gradens släkting med en psykotisk sjukdom eller patienten har själv en schizotyp personlighetsstörning och patientens funktionsförmåga har sjunkit under det senaste året.

Med sådana högriskstudier har man samlat information om hjärnstruktur och biomarkörer i blodet, likaså från neuropsykologiska test och strukturerade diagnostiska intervjuer (17). Resultaten stöder de befolkningsbaserade studierna, exempelvis att flera olika kognitiva svårigheter förutser psykos (18). En metaanalys av högriskstudier har påvisat att nedsatt allmän intelligens, verbalt flyt, visuellt minne, verbalt minne och arbetsminne förutser psykos (18).

Forskning om riskfaktorer för psykosjukdomar sker inte isolerat från övrig forskning. Grundforskningen har tangerat den epidemiologiska forskningen angående infektioner och inflammationsreaktioner under graviditeten som riskfaktorer för schizofreni (19). Utan experimentella studier förblir den kausala kedjan mellan inflammation och schizofreni oklar, och där kan experimentella studier av möss vara till hjälp. Möss kan inte få schizofreni, men genom att jämföra kognitiva, beteendemässiga, histologiska och biokemiska resultat hos avkomman när gravida möss har blivit exponerade för inflammationsreaktioner har väsentlig information påvisats (20). I ett experiment exponerades möss både för inflammationsreaktioner under fosterstadiet och för stressfyllda situationer under puberteten (21). Studien visade att exponering under endast en av dessa perioder förorsakade få förändringar, men möss som blivit exponerade under båda perioderna uppvisade liknande beteenderelaterade och neurokemiska förändringar som vid schizofreni och vissa övriga neuropsykiatriska störningar (21). Fyndet har bidragit till hypotesen att inflammationsreaktioner under fosterstadiet kan göra hjärnan känslig, men att det krävs ytterligare en exponering för att störningen ska bryta ut (22).

Risker på individnivå

Trots att den information vi har från variabelcentrerade studier behövs det mer kunskap om riskfaktorer på individnivå. Vi behöver ett svar på frågan vem för att kunna tillgodose den enskilda individens vårdbehov. Befolkningsbaserade kohorter har ofta antingen för lite information eller innehåller för få personer som utvecklar psykos för att man ska kunna dra slutsatser om den individuella risken. Sjukdomsriskerna har därför vanligen studerats i högriskstudier. Trots de strikta inkluderingskriterierna i högriskstudier utvecklar endast ungefär en tredjedel av patienterna psykos inom tre år (17). Att ha hög risk för

psykos är med andra ord långt ifrån en säker psykosdiagnos. Diagnostiska intervjuer och neuropsykologiska test kan hjälpa kliniker att differentiera mellan olika grader av hög risk. Nyligen publicerade forskare i North American Prodrome Longitudinal Study en webb-baserad riskkalkylator som utvärderar en tvåårig psykosrisk bland högriskpatienter (23). Med kalkylatorn bedöms psykosrisken på grundval av ovanligt tankeinnehåll, skepticism och sänkt social funktionsförmåga samt ålder och med hjälp av neuropsykologiska test (23). Riskkalkylatorn har validerats i en separat högriskstudie och den uppvisade en relativt god förmåga att skilja mellan högriskpatienter som senare skulle utveckla psykos och övriga patienter (24). Kalkylatorn är ett steg mot individuell behandling vid hög risk enligt författarna (24). Sådan målsökande behandling (eng. precision medicine) är på uppåtgående inom exempelvis cancermedicinen, där man med hjälp av biomarkörer utvecklat målsökande läkemedel och prognosen för specifika cancersjukdomar därmed avsevärt förbättrats. Inom psykiatri finns det ännu inga tillförlitliga biomarkörer, men många intressanta studier har nyligen publicerats inom det här området. Biomarkörer och annan information kunde eventuellt öka precisionen för förebyggande insatser. Forskning med datadrivna metoder tillämpas i allt högre grad för att man effektivare ska kunna identifiera biomarkörer och andra markörer. Risken att insjukna i psykos har visat samband med såväl inflammation, oxidativ stress som dysreglerad hypothalamus-hypofys-axel (25). I en annan studie användes automatisk språkigenkänning av fritt tal för att identifiera högriskpatienter som utvecklar psykos (26).

Det behövs ytterligare forskning om riskfaktorer på individnivå för att påverka det kliniska arbetet. Hur mycket forskningen bidrar till klinisk praxis beror på om modellerna kan valideras i separata patientmaterial och befolkningar eller inte. Antalet patienter som utvecklar psykos i studierna är fortfarande små – exempelvis 32/72 patienter utvecklade psykos i blodmarkörsstudien (25) och 5/34 i studien med automatisk språkigenkänning (26). I en pågående studie avser vi att tackla de här utmaningarna genom att använda stora befolkningsbaserade material med både biobanker och detaljerad utvecklingsinformation. Dessutom samarbetar vi med flera olika kohorter bland annat inom ramen för PSYCOHORTS-konsortiet, som nyligen finansierats av Finlands Akademi.

Sammanfattning

Forskningen om prediktiva faktorer för psykoser har gått mycket framåt de senaste årtiondena. Vi förstår nu mer om de tidiga orsakerna till psykos, och steg mot individcenterad riskbedömning har tagits. Kriterier för hög risk har även utarbetats och de är viktiga i det kliniska arbetet. För tillfället finns det inga specifika biomarkörer eller övrig information som med hög specificitet och sensitivitet kan förutsäga risken för psykos, men genom att kombinera olika sorters data kan vi lära oss mera om riskprofiler i framtiden.

David Gyllenberg
david.gyllenberg@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:635–645.
2. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012;17:1228–38.
3. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468:187–193.
4. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011;93:23–58.
5. 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;185:291–297.
6. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, Harrigan S, Putzfeld V, Pukrop R, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry*. 2012;200:22–29.
7. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010;468:203–212.
8. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonk C, et al. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry*. 2014;171:960–968.
9. Niemelä S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Cheslack-Postava K, et al. Prenatal Nicotine Exposure and Risk of Schizophrenia Among Offspring in a National Birth Cohort. *Am J Psychiatry*. 2016;173:799–806.
10. Gyllenberg D, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Brown AS. Hypothyroxinemia During Gestation and Offspring Schizophrenia in a National Birth Cohort. *Biol Psychiatry*. 2016;79:962–970.
11. Suvisaari J, Opler M, Lindbohm ML, Sallmen M. Risk of schizophrenia and minority status: a comparison of the Swedish-speaking minority and the Finnish-speaking majority in Finland. *Schizophr Res*. 2014;159:303–308.
12. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:292–297.
13. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull*. 2009;35:603–623.
14. Gyllenberg D, Sourander A, Niemelä S, Helenius H, Sillanmäki L, Piha J, et al. Childhood predictors of later psychiatric hospital treatment: findings from the Finnish 1981 birth cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19:823–833.
15. Trotta A, Murray RM, MacCabe JH. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014:EPub ahead of print.
16. MacCabe JH, Brebion G, Reichenberg A, Ganguly T, McKenna PJ, Murray RM, et al. Superior intellectual ability in schizophrenia: neuropsychological characteristics. *Neuropsychology*. 2012;26:181–190.
17. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rossler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:107–120.
18. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:562–571.
19. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010;167:261–280.
20. Patterson PH. Neuroscience. Maternal effects on schizophrenia risk. *Science*. 2007;318:576–577.
21. Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Voget M, Willi R, et al. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science*. 2013;339:1095–9.
22. Cannon M, Clarke MC, Cotter DR. Priming the brain for psychosis: maternal inflammation during fetal development and the risk of later psychiatric disorder. *Am J Psychiatry*. 2014;171:901–905.
23. Cannon TD, Yu C, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al. An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2016;173:980–988.
24. Carrion RE, Cornblatt BA, Burton CZ, Tso IF, Auther AM, Adelsheim S, et al. Personalized Prediction of Psychosis: External Validation of the NAPLS-2 Psychosis Risk Calculator With the EDIPPP Project. *Am J Psychiatry*. 2016;173:989–996.
25. Perkins DO, Jeffries CD, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project. *Schizophr Bull*. 2015;41:419–428.
26. Bedi G, Carrillo F, Cecchi GA, Slezak DF, Sigman M, Mota NB, et al. Automated analysis of free speech predicts psychosis onset in high-risk youths. *NPJ Schizophr*. 2015;1:15030.

Summary

Can psychotic disorders be predicted during childhood and adolescence?

Schizophrenia and psychotic disorders are largely considered neurodevelopmental disorders. A number of environmental factors during the fetal period, childhood, and adolescence have been identified as risk factors for psychosis. Patients with psychosis have, as a group, also shown more developmental delays, psychiatric symptoms, and cognitive deficits. Lately, the first steps have been taken toward personalized evaluation of high-risk patients. However, large studies that combine different diverse kinds of information will be important for developing models that predict psychoses with higher precision.