

# Tidlig påvisning av schizofreni – er primærprofylakse mulig?

**Bakgrunn.** Tidlig intervensjon er en ny og potensielt lovende strategi for behandling av schizofreni.

**Materiale og metode.** Basert på tilgjengelig forskningslitteratur diskuteres primær forebygging av schizofreni, og strategier som kan være effektive presenteres.

**Resultater og fortolkning.** Primær forebygging av schizofreni betyr at man gir behandling i prodromal eller prepsykotisk fase. DSM-III-R-kriteriene på prodromalsymptomer er for uspesifikke til å kunne fungere godt som utgangspunkt for prepsykotisk behandling. Basissymptommodellen ser ut til å fungere best som utgangspunkt for primærforebygging. I modellen defineres tre typer prepsykose: svekkede positive symptomer, svært kortvarig psykose og genetisk risiko kombinert med psykososial funksjonsfall siste år. Foreløpige resultater viser at 33–70 % av dem som får behandling i denne fasen, ser ut til å utvikle psykose innen det første året. Helsetjenesten må organiseres slik at mennesker som lider av psykose blir hjulpet på et så tidlig stadium i sykdomsutviklingen som mulig.

I løpet av de siste ti årene er ideen om tidlig oppdagelse og behandling av schizofreni blitt lansert som en ny strategi. Utgangspunktet for denne ideen var at man i en rekke studier har vist at pasienter med førstegangspsykose i schizofrenispekteret som regel hadde vedvarende psykosesyntomer (hallusinasjoner, vrangforestillinger eller alvorlige tankeforstyrrelser) i lang tid før adekvat behandling ble startet (1). Gjennomsnittlig varighet av ubehandlet psykose er ofte 1–2 år. I en studie i Rogaland i 1993–94 kom pasientene til behandling i snitt 2,1 år (median seks måneder) etter at alvorlige symptomer på psykose inntrådte. Dette viste at det norske helsevesenet ikke fungerte bedre enn det som var rapportert i internasjonale studier.

## Primær, sekundær og tertiær forebygging

Primær forebygging kan forstås som intervensjon før sykdommen utvikler seg, dvs. forebygging som senker insidens av tilstanden. Sekundær forebygging vil si at man oppdager tilstanden på et tidligere stadium i

---

Tor K. Larsen

tklarsen@online.no

Rogaland psykiatriske sjukehus  
Armauer Hansens vei 20  
4004 Stavanger

---

Larsen TK.

## Is primary prevention of schizophrenia possible?

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2015–8*

**Background.** Early intervention is a new and potentially promising strategy for the treatment of schizophrenia.

**Material and methods.** The article reviews the recent literature on how primary prevention can be conceptualised and what strategies may be effective.

**Results and interpretation.** Primary prevention of schizophrenia means that treatment is given during the prodromal or prepsychotic phase. The DSM-III-R criteria for prodromal symptoms are too unspecific to be used to target such prevention. The basic symptom model seems to give the best concepts for primary prevention. Three types of prepsychosis are defined: attenuated positive symptoms, brief intermittent psychotic symptoms, and genetic risk with recent psychosocial deterioration. Preliminary findings indicate that 33–70 % of those being diagnosed with prepsychosis develop psychosis within the first year of follow-up. Psychiatric health services should be organised in such a way that patients are given treatment as soon as possible after the onset of psychosis.

---

☞ Se også side 1972

sykdomsutviklingen og at man forhindrer langvarig sykdom, noe som vil kunne redusere prevalens av tilstanden. Tertiær forebygging dreier seg om å behandle mest mulig effektivt etter at tilstanden har utviklet seg (2).

Schizofreni utvikler seg som regel i stadier. I premorbidfasen har pasienten per definisjon ikke symptomer på lidelsen. I prodromalfasen har pasienten uspesifikke (ikke-psykotiske) symptomer, men har manifeste psykosesyntomer ved psykosestart og i psykosefasen. Figur 1 viser relasjonen mellom de ulike typer forebygging og sykdomsfasene (3).

Sykdomskategoriene i psykiatrien er i all hovedsak syndromer, dvs. tilstander med oftest ukjent eller uklar etiologi. Dette innebærer at den vanligste formen for tidlig oppdagelse, nemlig identifisering av presymptomatisk lidelse, foreløpig ikke er en aktuell metode. Tidlig oppdagelse ved psykose blir av denne grunn forskjellig fra for eksempel

tidlig oppdagelse av hypertoni eller kreft. Mrazek & Haggerty har introdusert en inndeling av ulike typer forebygging som relaterer seg mer til målpopulasjon enn sykdomsfasene (4):

- Befolkningen generelt (universell)
- Individuer som har høy risiko (selektiv)
- Individuer med svekkede symptomer (målrettet)

Noen strategier for tidlig intervensjon ved psykose vil bli diskutert i forhold til denne inndelingen.

## Primær forebygging av psykoser

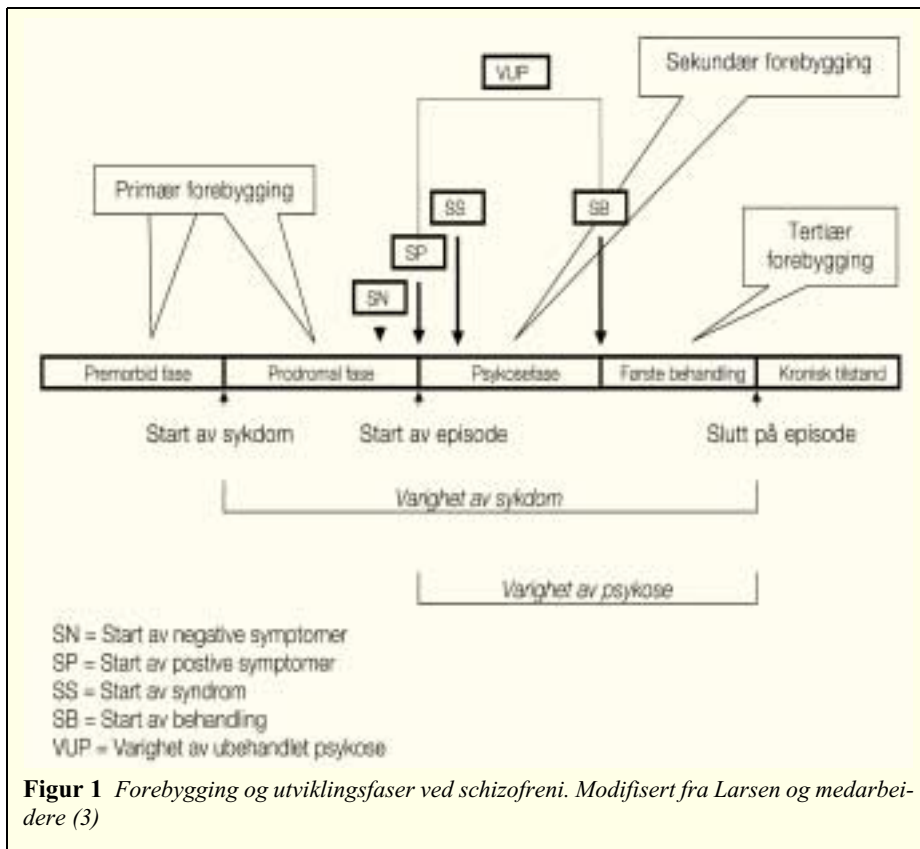
I prinsippet kan man forestille seg primær forebygging av psykoser på to måter: enten ved intervensjon som påvirker risikofaktorer for utvikling av tilstanden, eller ved at man aktivt behandler forstadier hvor pasienten har symptomer av ikke-psykotisk karakter (prodromalsymptomer). For å kunne diskutere denne problemstillingen meningsfullt må man først foreta en avklaring av selve begrepet schizofreni i forhold til begrepet psykose.

Både i det europeiske og i det amerikanske diagnosesystemet innebærer diagnosen schizofreni at man må ha hatt psykosesyntomer av en viss varighet. I ICD-10 (det europeiske) er varighetskriteriet en måned (5), mens i DSM-IV (6) er varighetskriteriet et halvt år (hvorav pasienten skal ha vært psykotisk minst en måned). Man kan med andre ord hevde at schizofreni delvis er en følge av eller et uttrykk for langvarig psykose, og at intervensjon i tidlig psykosefase kan sees på som primær forebygging av schizofreni.

I denne artikkelen vil også studier av denne type intervensjon og som har til hensikt å forkorte varighet av ubehandlet psykose, kort omtales.

## Intervensjon som påvirker risikofaktorer

Det er en viss sammenheng mellom komplikasjoner ved fødselen og det at man senere i livet utvikler schizofreni. I en oversiktsartikkel fra 1995 konkluderte man med at komplikasjoner før og i forbindelse med fødselen dobler risikoen for utvikling av schizofreni (7). Nyere studier viser at særlig schizofreni med tidlig debut (før 30 år) er assosiert med keisersnitt og komplikasjoner som fører frem til keisersnitt (8). Forskjellige typer fødselskomplikasjoner mer enn dobler den relative risikoen for utvikling av schizofreni, ifølge epidemiologiske studier



fra Finland og Sverige (9, 10). Det å ha en førstegenerasjons slektning med alvorlig psykoselidelse øker risikoen betydelig. Dersom en av foreldrene har en slik lidelse, er risikoen for barna om lag 10 %, og dersom begge foreldrene har en slik lidelse, øker risikoen til 50 % (11). Schizofrene mødre mottar ofte ikke adekvat oppfølging i svangerskapet og har en forhøyet risiko for både prematur fødsel og for å få barn med lav fødselsvekt (12).

Kanskje kan det å sørge for bedre forhold under svangerskapet kombinert med informasjon til foreldre som har genetisk risiko for utvikling av schizofreni, være en tidlig intervensjonsstrategi (13)? Denne type forebygging kan sees på som primær, universell og selektiv etter modellen beskrevet av Mrazek & Haggerty (4).

Det er vanskelig å beregne forventet effekt av denne type generelt forebyggende intervensjonen, særlig når tilstanden man vil forebygge er relativt sjelden. Dette kan uttrykkes statistisk ved at selv om den relative risikoen for utvikling av sykdom kanskje blir høy når en bestemt risikofaktor er til stede, så vil den såkalte tilskrivbare risiko i befolkningen være lav. Denne risiko er et uttrykk for risiko for en bestemt sykdom i befolkningen som er assosiert med en bestemt risikofaktor ved at man beregner forskjellen mellom risiko i den totale befolkningen og i den gruppen som har risikofaktoren. Dette uttrykkes som oftest i prosent (insidens i gruppen som har vært utsatt for risikofaktoren i forhold til insidens i hele populasjonen). Man gir med andre ord et estimat på

ren i forhold til insidens i hele populasjonen). Man gir med andre ord et estimat på

#### Ramme 1 Prodromalsymptomer for schizofreni i henhold til DSM-III-R

- Markert sosial isolasjon eller tilbaketrekking
- Markert svikt i sosiale roller
- Markert underlig atferd (som for eksempel at pasienten samler på søppel, hamstrer mat eller snakker med seg selv offentlig)
- Markert svikt i personlig hygiene
- Uvanlig eller avflatet følelsesmessig affekt
- Vag eller omstendelig tale, eller markert reduksjon av talen
- Underlige trosoppfatninger eller magisk tenkning som influerer på atferden, og som ikke er i tråd med de kulturelle normer som for eksempel overtro, tro på clairvoyance, telepati, opplevelse av å ha en «sjette sans» eller «at andre kan føle hva jeg føler» eller selvhenføring
- Uvanlige perseptuelle opplevelser, for eksempel gjentatte illusjoner, eller at man føler at en kraft eller person som ikke er til stede, er til stede
- Markert mangel på initiativ, interesse eller energi

det totale antallet tilfeller av schizofreni i en befolkning som ikke ville ha oppstått dersom en bestemt risikofaktor hadde vært eliminert. Tilskrivbar risiko har derfor to determinanter: den relative risiko og frekvensen av eksponering for risikofaktoren i befolkningen.

Et interessant eksempel på denne måten å vurdere risiko på finner man i en dansk studie hvor man koblet det danske psykiatriske sentralregisteret mot det nasjonale personregisteret for årene 1950–93 (14). To risikofaktorer skilte seg ut: det å ha alvorlig sinnslidelse i slekten, og det å ha vokst opp i en by. Personer født i hovedstaden hadde en dobbelt risiko om man sammenliknet med rurale områder. Den relative risikoen for å utvikle schizofreni om man har en mor som lider av sykdommen, varierte over tid mellom 4,2 og 9,4. Det å bo i urbane områder medførte en relativ risiko på 2,0–2,3. Disse tallene sier imidlertid bare noe av sannheten: tilskrivbar risiko var 5,5 % for det å ha en nær slektning med alvorlig sinnslidelse og hele 34,6 % for det å være født i en by. Faktorer som forekommer hyppig (det å bo i en by) vil utøve en mye større effekt i befolkningen generelt enn mer sjeldne faktorer (som det å ha slektsbelastning).

Man har estimert tilskrivbar risiko i befolkningen for fødselskomplikasjoner i forhold til senere utvikling av schizofreni til noe under 20 %. Sannsynligheten for at man har en slektning med alvorlig psykose er ikke over 30 %. Man må altså regne med at effekten av forbedrede tiltak rundt svangerskap hos kvinner med schizofreni generelt vil gi svært liten effekt på den totale forekomst av schizofreni. I teorien vil effekten av en slik intervensjon ikke kunne forebygge mer enn ca. 1/3 av 20 %, dvs. 7 %, og det vil bare skje dersom man maktet å forbedre svangerskapsomsorgen for alle i målgruppen. I praksis vil man kanskje nå 1/3 av målgruppen eller mindre. En rekke usikre faktorer vil kunne påvirke resultatet (13): Hvor stor del av målgruppen kan man regne med å nå? I hvor stor grad ville en intervensjon faktisk bedre omsorgen? Hva vet vi om sammenhengen mellom forbedret svangerskapsomsorg og mindre forekomst av komplikasjoner ved fødsel?

Dersom man tar hensyn til alle disse faktorene, vil kanskje forventet effekt ligge på rundt 1–2 %. Slike beregninger gir ikke grunnlag for stor optimisme når det gjelder effekten av en slik universell strategi for forebygging. Det ser heller ikke ut til at effekten blir særlig bedre om man retter innsatsen inn mer selektivt mot en risikogruppe.

#### Intervensjon i prodromalfasen

En annen strategi for primær forebygging av psykoser er å foreta intervensjon i den såkalte prodromalfasen, dvs. i perioden før psykosen blir manifest, men hvor pasienten likevel har uspesifikke symptomer på psy-

kososial dysfunksjon. Denne fasen er beskrevet på ulike måter og vi kan grovt skissere tre tradisjoner:

- Prodromalsymptomer som beskrevet i DSM-III-R (15)
- Basissymptommodellen
- «At risk mental state»-modellen.

I det følgende diskuteres ulike former for primær forebygging relatert til disse modellene.

I den tredje reviderte utgaven av det amerikanske diagnosesystemet DSM listet man opp ni symptomer som ut fra en rekke retrospektive studier viste seg ofte å være forstadier til psykose. Symptomene er gjengitt i ramme 1.

Med utgangspunkt i prodromalsymptomene omtalt i DSM-III-R gjennomførte man en studie av tidlig intervensjon i Buckinghamshire, England i 1984–88 (16). I en befolkning på 35 000 personer arbeidet 16 allmennleger. En sjekklister med mulige prodromalsymptomer på psykose ble utviklet, og man etablerte mobile utredningsteam som tok seg av alle henvisninger innen kort tid. Man fant en reduksjon av antall pasienter med førstegangpsykose fra forventet ti personer til kun én person. Dette arbeidet er blitt stående som et pionerprosjekt når det gjelder tidlig oppdagelse av psykose. Studien hadde imidlertid en svak design ved at man ikke fulgte pasientene over tid, hadde dårlig kontroll på hvor pasientene fikk behandling og ikke inkluderte pasienter som allerede hadde hatt start av psykose (dvs. pasienter med lang varighet av ubehandlet psykose) (17, 18). Prosjektet hadde ikke god nok design til å kunne vise at primær forebygging med utgangspunkt i DSM-III-R-symptomene er mulig. En rekke etiske og begrepsmessige problemstillinger er blitt reist i kjølvann av prosjektet. Hvordan gikk det med pasientene som fikk intervensjonen (psykoedukativ familiebehandling og kortvarig støtteterapi)? Utviklet de psykose senere? Kan det være skadelig å få høre at man kanskje står i fare for å utvikle en psykose? Er det rimelig å bruke et retrospektivt begrep som prodromalsymptomer i prospektiv forstand når man ikke kjenner den prediktive styrken til tilstanden?

I dag er det internasjonal enighet om at prodromalsymptomene i DSM-III-R er svært uspesifikke, og at de ikke egner seg særlig godt til identifisering av personer som har stor risiko for å utvikle psykose. I en studie i Australia brukte man en variant av disse symptomene for å undersøke forekomst av mulig prepsykose i en gruppe tilfeldig utvalgte unge i alderen 16–18 år. Man fant at metoden var altfor uspesifikk og overinkluderende, hele 10–50 % av pasientene (avhengig av varighet av symptomene) angav å ha hatt minst to av symptomene (19). En retrospektiv beskrivelse av prodromalfasen ved hjelp av DSM-III-R-kriteriene er svært unøyaktig og mangelfull (20). Prodromalsymptomene i DSM-III-R representerer

## Ramme 2

### Kriterier for prepsykosetilstander etter SIPS (structured interview for prodromal syndromes)

#### Kortvarig periodisk psykose

Symptomer på psykose av svært kort varighet: mindre enn en time om dagen; ikke hyppigere enn fire dager i uken i løpet av en måned. Dessuten må symptomene ikke være desorganisierende eller farlige. Symptomene må i tillegg ha startet i løpet av de siste tre månedene og må p.t. være til stede minst flere minutter daglig minst en dag per måned

#### Svekket positivt prodromalsyndrom

Symptomer som er psykoselignende etter SIPS-skalaen (skåre 3–5), men som ikke har psykotisk intensitet. De skal ha startet i løpet av det siste året eller ha blitt forverret tilsvarende 1 poeng på SIPS-skalaen i løpet av det siste året. De må i tillegg ha vært til stede minst ukentlig den siste måneden

#### Genetisk risiko

#### og psykososial forverring

Kombinert risiko for psykoseutvikling ved at en førstegradsslektning har en psykotisk forstyrrelse (affektiv eller ikke-affektiv) og/eller at pasienten innfrir kriteriene for schizotypal personlighetsforstyrrelse i DSM-IV. Funksjonell forverring blir operasjonelt definert som en reduksjon på 30 % eller mer ved måling av Global Assessment of Functioning Scale (GAF) siste måned sammenliknet med siste 12 måneder tidligere

endringer i atferd som er relativt vanlige i puberteten uten at de representerer noen risiko for psykoseutvikling. Sannsynligvis har de relativt høy sensitivitet, men lav spesifisitet og risikoen for falskt positive tilfeller blir uakseptabelt høy.

Innen tysk forskningstradisjon har man beskrevet psykosensære symptomer basert på studier av hvordan pasienter beskriver sine subjektive opplevelser i tiden før psykosen utvikler seg (21). De såkalte basissymptomene er i teorien uttrykk for subjektive korrelater for nevrofysiologiske forandringer i den prepsykotiske fasen (22). Man har utviklet flere intervjukjemaer for å beskrive disse symptomene, bl.a. BSABS (Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms), som finnes i dansk oversettelse (23), og deler av IRAOS (Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia) (24). I en prospektiv studie ble 110 personer identifisert i perioden 1987–91 og med minst to basissymptomer på psykose, men som ikke har psykoselidelse per definisjon, fulgt opp for å se om de utviklet schizofreni

(25). I løpet av oppfølgingsperioden på 9,6 år utviklet 77 schizofreni. I kontrollgruppen, som ikke hadde slike symptomer initialt, utviklet kun to av 50 personer schizofreni. Tilstedeværelse av basissymptomer predikerte altså schizofreni i 70 % av tilfellene (spesifisitet 0,59; positiv prediktiv verdi 20 %). Fravær av basissymptomer predikerte ingen utvikling av schizofreni i 96 % av tilfellene (sensitivitet 0,98; negativ prediktiv verdi 1,3 %). Tankeforstyrrelser, forstyrrelser relatert til det å forstå språk og opplevelse av visuelle forvrengninger forutsa utvikling av schizofreni i 91 % av tilfellene (spesifisitet 0,85–0,91; falskt positiv prediksjon 1,9–7,5 %).

Dette er svært interessante funn fordi basissymptomene er mye mer spesifikke som prediktorer for senere utvikling av psykose enn DSM-III-R-kriteriene. Man kan klassifisere denne typen forebygging som primær og målrettet, fordi disse pasientene får behandling for en symptomatisk tilstand som kan sees på som svake psykosesyntomer. BSABS-manualen har derfor fungert som utgangspunkt for flere nye manualer utviklet i USA og Australia. Problemet med den tyske studien er at pasientgruppen tross alt var relativt selektert. Man trenger å replikere disse funnene på mer allmenne pasientgrupper. Pågående prosjekter i Tyskland vil kunne vise om det er mulig å bruke modellen for å forebygge psykose.

PACE-prosjektet (Personal Assessment and Crisis Evaluation Service) er etablert i Melbourne, Australia, i sammenheng med et større prosjekt om tidlig påvisning og intervensjon ved psykose (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre; EPPIC). PACE-prosjektet retter seg mot primær forebygging av psykoser (26), og har en egen klinikk opprettet for pasienter med mulig prepsykose. Man har definert tre typer risikotilstander for det å utvikle psykose (man bruker begrepet «at risk mental states» som det (foreløpig) ikke er noen god norsk oversettelse for). I løpet av de første 16 månedene ble 119 pasienter undersøkt, 49 av disse oppfylte kriterier på en eller flere av de tre risikotilstandene. I 1998 hadde man fulgt 20 av disse pasientene minst et halvt år. 40 % hadde utviklet en psykose; 5 % i løpet av den første måneden (27). I en randomisert, ikke-blindet studie med 60 pasienter fikk den ene gruppen behandling med antipsykotika (risperidon 1–2 mg/dag) og den andre mer uspesifikk behandling. Behandlingsgruppen hadde en konversjonsrate til psykose på 12,5 % mot 36 % i kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ) (28). Dette er lovende, men på ingen måte konklusive resultater.

I USA har man videreutviklet begrepene fra PACE-prosjektet og integrert viktige beskrivelser fra den tyske basissymptommodellen til et strukturert intervju: SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms) (29). Dette intervjuet tar ca. en time å gjennomføre og blir for tiden oversatt til en rekke

språk, bl.a. norsk. SIPS definerer tre prepsykosestilstander (ramme 2).

Ved PRIME-klinikken (Prevention through Risk Identification, Management, and Education) ved Yale Psychiatric Institute, USA gjennomføres en dobbeltblindet, randomisert studie for å finne ut om medikamentell behandling (olanzapin) kan forebygge psykose med utgangspunkt i SIPS-kriteriene. Foreløpige data viser at 33 % har utviklet psykose i løpet av det første året (T.H. McGlashan, personlig meddelelse).

Ved Rogaland psykiatriske sykehus er det etablert en klinikk kalt TOPP-prosjektet (tidlig oppdagelse av prepsykose). Prosjektet bruker de samme kriteriene som PRIME-klinikken, men har kun støtteorientert psykoterapi som behandling. Pasientene følges over tid for å se om de utvikler psykose. Foreløpige resultater viser at fem av de ti første pasientene utviklet psykose i løpet av det første året med oppfølging (18).

### Forkorting av varighet av ubehandlet psykose

TIPS-studien (tidlig intervensjon ved psykose) er en pågående, prospektiv, klinisk studie med hovedmål å undersøke om tidlig oppdagelse av psykose kan forbedre forløpet (30). Studien er en multisenterstudie med pasienter fra Rogaland (370 000 innbyggere), Ullevål sektor i Oslo (190 000 innbyggere) og Roskilde i Danmark (100 000 innbyggere). Pasienter med førstegangs ikke-afektiv psykose i alderen 18–65 år inkluderes i et strukturert behandlingsopplegg som er likt alle stedene. Behandlingen består av medikamenter etter en spesifisert algoritme, samtalerapi og familiebehandling. Pasientene utredes ved start av behandling, etter tre måneder og etter ett, to og fem år.

I Rogaland har man utviklet et spesielt program for tidlig oppdagelse av psykose. Programmet består av en undervisningsdel, som gjør utstrakt bruk av moderne markedsføringsmetoder, slik som annonser i aviser, reklame i radio/lokal-TV og utsendelse av informasjonsbrosjyrer til alle fylkets husstander. Det er utviklet foredrag og videoer til opplæring av allmennleger, skolepsykologer, helsesøstre, lærer etc. Dessuten er det etablert tidlig oppdagelses-team som gjør utredninger ved hjemmebesøk, på allmennlegens kontor, på skolen eller i sykehuset. Teamene garanterer utredning innen ett døgn dersom det kan dreie seg om en psykose, og fungerer som en snarvei til behandling for dem som har en alvorlig psykisk lidelse. Resultater er under bearbeiding for publisering. En sammenlikning mellom de pasientene som ble inkludert i Rogaland i perioden 1997–98 (tidlig oppdagelse) og pasienter fra prosjektet i 1993–94 (oppdagelse som vanlig) viser at pasientene kommer tidligere til behandling: varighet av ubehandlet psykose var i 1993–94 2,1 år (median seks måneder) og i 1997–98 26 uker (median fire uker) ( $p < 0,001$ ) (31).

### Konklusjon

Universelle metoder for forebygging av schizofreni som f.eks. forbedring av svangrskapsomsorgen for schizofrene mødre, vil sannsynligvis ikke gi stor uttelling.

Mer forskning er nødvendig for vi kan si sikkert at det er mulig å identifisere ikke-psykotiske tilstander som forstadier til psykose. Det pågår en rekke studier innen dette feltet. Foreløpige resultater tyder på at man kan identifisere risikotilstander som er forstadier til psykoser i 33–70 % av tilfellene, dersom man gjør bruk av begreper hentet fra basissymptommodellen. Det er fortsatt et åpent spørsmål om disse kriteriene gir akseptabel forekomst av falskt positive tilfeller og hvilken type behandling som er mest skånsom og effektiv. Psykiatrisk helsetjeneste må organiseres slik at behandling etter start av psykose kan settes inn så tidlig som mulig.

### Litteratur

1. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999; 46: 899–907.
2. Caplan G. The principles of preventive psychiatry. New York: Basic Books, 1964.
3. Larsen TK. First episode of non-affective psychosis. A study of conceptual and ethical considerations, premorbid functioning, duration of untreated psychosis and clinical outcome. Doktoravhandling. Oslo: Instituttgruppe for basalmedisinske fag, Ullevål sykehus, og Rogaland psykiatriske sjukehus, 1999.
4. Mrazek PJ, Haggerty RJ. Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington, D.C.: National Academy Press, 1994.
5. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Genève: WHO, 1992.
6. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. utg. Washington, D.C.: The American Psychiatric Association, 1994.
7. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 786–93.
8. Byrne M, Browne R, Mulryan N, Scully A, Morris M, Kinsella A et al. Labour and delivery complications and schizophrenia. Case-control study using contemporaneous labour ward records. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 531–6.
9. Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, Grunewald C, Koster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 234–40.
10. Hultman CM, Sparen P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ* 1999; 318: 421–6.
11. McGue M, Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 174–81.
12. Kelly RH, Danielsen BH, Golding JM, Anders TF, Gilbert WM, Zatzick DF. Adequacy of prenatal care among women with psychiatric diagnoses giving birth in California in 1994 and 1995. *Psychiatr Serv* 1999; 50: 1584–90.
13. Warner R. The prevention of schizophrenia: what interventions are safe and effective? *Schizophr Bull* 2001; 27: 551–62.
14. Pedersen CB, Mortensen PB. Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and re-analysis. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 46–52.

15. DSM-III-R: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3. utg. revidert. Washington, D.C.: The American Psychiatric Association, 1987.

16. Falloon IR. Early intervention for first episodes of schizophrenia: a preliminary exploration. *Psychiatry* 1992; 55: 4–15.

17. Falloon IRH, Kydd RR, Coverdale JH, Tannis ML. Early detection and intervention for initial episodes of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 271–82.

18. Larsen TK, Friis S, Haahr U, Joa I, Johannessen JO, Melle I et al. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 323–34.

19. McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 241–9.

20. Fosse M, Haaland JE. Fra premorbid fungering til psykose. Bergen: Det psykologiske fakultet, Universitetet i Bergen, 2000.

21. Huber G, Gross G, Schuttler R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1980; 6: 592–605.

22. Gross G. The «basic» symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; 21: 37–40.

23. Gross G, Huber G, Klosterkoetter J, Linz M. Bonn-skalaen til vurdering av basissymptomer. København: Rosenberg Bogtrykk, 1995.

24. Häfner H, Maurer K, Löffler W, van der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M et al. The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 380–6.

25. Klosterkotter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultz-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158–64.

26. McGorry PD. Preventive strategies in early psychosis: verging on reality. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172: 1–2.

27. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 14–20.

28. McGorry PD, Phillips LJ, Yung AR, Francey S, Velakoulis D, Brewer W et al. The identification of predictors of psychosis in a high risk group. *Schizophr Res* 1999; 36: 49–50.

29. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 1999; 70: 257–346.

30. Johannessen JO, McGlashan TH, Larsen TK, Horneland M, Joa I, Mardal S et al. Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2001; 51: 39–46.

31. Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Friis S, Guldberg C, Haahr U et al. Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1917–9.