

Forsvinner schizofreni? Psykosediagnostikkens fallitt



DEN SCHIZOFRENE OPHELIA? Enkelte har tolket Shakespeares emosjonelt plagede rollefigur, Ophelia, som preget av sykdommen schizofreni. Her ser vi henne portrettert av Mignon Nevada til et stykke satt opp i 1910. Det var på denne tiden man begynte å skille tydeligere mellom affektive lidelser og psykoselidelser. Foto: Wikimedia Commons

Diagnostikken av psykoser har hatt en mangslungen utvikling som i praksis har vært til liten nytte og kan ha vært uheldig. Men positive endringer er i gang.

TEKST

Per Bergsholm

PUBLISERT 5. august 2015

EMNER

Schizofreni

Psykosediagnostikk

Psykoser

«Psykose» brukes i dag om psykiske lidelser der realitetsvurderingen svikter slik at egne indre opplevelser bryter med den faktiske virkelighet (Malt et al., 2012; Ottosson, 2010; Tesli & Andreassen, 2013). Psykotiske symptomer viser seg ved ulike blandinger av vrangforestillinger, hallusinasjoner, disorganisert tenkning (slik det kommer fram i tale og noen ganger i skrift) og grovt disorganisert eller abnorm motorisk atferd. Negative symptomer – svekkede uttrykk for følelser, interesser, vilje og sosial deltagelse – er også

vanlig, men uspesifikke (Messinger et al., 2011; Cohen et al., 2012; American Psychiatric Association, 2013).

Organiske forstyrrelser i hjernen på grunn av infeksjon, neoplasme, karsykdom, toksiske substanser, autoimmunitet, degenerativ sykdom, endokrin sykdom, metabolske forstyrrelser og hodeskade kan noen ganger utløse psykotiske symptomer. Når slike årsaker ikke er til stede, snakker man om ikke-organiske eller funksjonelle psykoser, fordi det «bare» dreier seg om en funksjonsforstyrrelse. Genetiske forstyrrelser og subtile medfødte eller tidlig oppståtte hjerneskader kan selvsagt likevel ligge bak (Malt et al., 2012).

Kategoridiagnostikken av funksjonelle psykoser bygger på toneangivende fagfolks subjektive oppfatninger, fordi biologiske tester ikke fins. Funksjonelle psykoser er lenge blitt gruppert i fire hovedkategorier (Berner et al., 1992; Berrios, 1996; Lake, 2012):

- Schizofreni, med undergruppene
- paranoid schizofreni hebefren eller disorganisert schizofreni kataton schizofreni

I ICD-10 (World Health Organization, 1993) brukes schizofreni når psykotiske symptomer uten samtidig markerte affektive symptomer har vedvart minst en måned; i DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) seks måneder. Med kortere varighet enn en måned brukes i ICD-10 «akutt schizofrenilignende psykose», i DSM-5 «kortvarig psykose». Med varighet 1–6 måneder brukes i DSM-5 «schizofreniform psykose». Typisk er bisarre eller absolutt umulige vrangforestillinger, som at fremmede mennesker eller vesener har tilgang til og/eller kontroll over ens tanker, kropp eller handlinger og eventuelt høres å snakke til eller om en. Samtidig er bevisstheten klar, og vesentlig affektive eller motoriske symptomer er ikke til stede. Så snart symptombildet avviker fra dette, blir det vanskelig å skille schizofreni fra andre funksjonelle psykoser.

- Vrangforestillings-/paranoid lidelse
- Psykose med ikke-bisarre vrangforestillinger, oftest om forfølgelse eller kroppslig sykdom, uten andre vesentlige symptomer. ICD-10 skiller mellom akutt forbigående og vedvarende vrangforestillingslidelse.

I diagnosemanualene kalles de tre siste kategoriene «psykoselidelser» fordi psykose alltid er til stede når diagnosen stilles. Ved stemnings-/affektive lidelser er psykosesymptomer ikke alltid til stede. Men når de er til stede, er det selvsagt en psykotisk lidelse, og tilstanden kan bli kronisk. Skillet mellom «psykoselidelser» og «affektive psykoser» er derfor kunstig. Ikke alle psykotiske tilstander lar seg klassifisere, slik at man også har en gruppe uspesifiserte psykoser. Disse pasientene kan ha likhetspunkter med flere psykosekategorier og/eller med andre diagnostiske kategorier. Etter lengre observasjonstid kan noen ganger diagnosen spesifiseres nærmere.

Funksjonelle psykoser - diagnostisk glidning

Forekomsten og fordelingen av de forannevnte gruppene har variert med tid, sted og fagpersoners oppfatninger. I 1990 skrev for eksempel Der, Gupta og Murray (1990) en artikkel i Lancet med overskriften «Is schizophrenia disappearing?». De viste at frekvensen av førstegangsinnlagte pasienter med diagnosene schizofreni, schizoaffektiv og paranoid psykose i England og Wales var falt med omtrent 50 prosent fra 1960- til 1980-tallet uten at det skyldtes økning av andre diagnoser. Forklaringen var heller ikke at flere ble behandlet poliklinisk. Forfatterne antok at det hadde vært et reelt fall i forekomsten av de nevnte tilstandene. Lake og Hurwitz (2007) argumenterte senere for at fordelingen av diagnoser også har endret seg i de siste 70 årene, først ved en forskyvning fra schizofreni mot schizoaffektiv psykose, deretter fra disse mot affektive psykoser. Ut fra litteraturstudier skisserte de at omtrent 95 % av psykotiske pasienter kan ha hatt diagnosen schizofreni og 5 % affektiv psykose fra 1930- til 1960-tallet. På 1970- og 80-tallet var dette forskjøvet til 55 % schizofreni, 35 % schizoaffektiv psykose og 10 % affektiv psykose. På 1990-tallet var det likelig fordeling av disse tre gruppene og 5 % uspesifiserte psykoser. På 2000-tallet utgjorde schizofreni og schizoaffektiv psykose 10 % hver og affektiv psykose 75 %. Forfatterne så for seg at schizofreni og schizoaffektiv psykose kunne forsvinne som begrep, og mente det ville være gunstig for pasientene (Lake & Hurwitz, 2007; Lake, 2012).

Schizofreni - en feildiagnose?

I DSM-III (American Psychiatric Association, 1980), ICD-10 (World Health Organization, 1993) og DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) er det som før tre hovedgrupper av schizofreni – paranoid, hebefren/disorganisert og kataton. Fink og andre (Fink & Taylor, 2003; Fink, Shorter & Taylor, 2010; Fink, 2013) har lenge argumentert for at katatonibegrepet må løsrives fra schizofreni fordi det først og fremst ses ved alvorlige stemningslidelser og organiske hjernelidelser. Lake (2008) framsatte den hypotesen at grandiositet og skyldfølelse fører til paranoia, slik at paranoid schizofreni er en psykotisk stemningslidelse. Da er det bare hebefren eller disorganisert schizofreni igjen. Men nylig argumenterte Lake (2012) i en hel bok for at «schizophrenia is a misdiagnosis». Han er overbevist om at et stort flertall av pasienter med schizofreni lider av psykotisk stemningslidelse, og at det hos resten fins subtile, ikke-oppdagede organiske årsaker hvis stemningssymptomer ikke er til stede. Lake, nå professor emeritus i Kansas, har lang klinisk erfaring med pasienter han selv var lært opp til hadde schizofreni, men har endret oppfatning om. Han har publisert en rekke artikler om temaet, og oppsummert sentrale fagfolks oppfatninger (Lake, 2012). Mange deler Lakes oppfatning, og min egen erfaring tilsier at han kan ha rett i det meste av sine argumenter.

Betegnelsen schizofreni - moden for utskiftning?

Schizofreni er blitt et stigmatiserende uttrykk. I Japan (2002) og Sør-Korea (2012) har man derfor gått over til andre betegnelser, noe som har redusert stigmaet og bedret kommunikasjonen med pasientene (Sato, 2006; Takahashi, 2009; Lee et al., 2014). I unge japaneres bevissthet var schizofreni sterkt assosiert med «kriminell», og denne

assosiasjonen ble redusert med den nye betegnelsen (Takahashi, 2009). Også andre mener at tiden er inne til å skifte ut termen schizofreni (Lasalvia, Penta, Sartorius & Henderson, 2015), blant annet fordi den leder tanken vekk fra andre aspekter enn behandling med antipsykotika. Spesielt gjelder det behandling av stemningsforstyrrelse, som kan være mer eller mindre maskert av psykotiske symptomer (Swartz & Shorter, 2007). Stemningsleie, tankeinnhold og tenkeevne er alltid knyttet til hverandre. Stemningsforstyrrelse er sentralt ved psykoser, noe som har vært erkjent fra antikkens tid. Men fra slutten av 1800-tallet kom dette i skyggen av en dominerende vektlegging av tankeforstyrrelser. Som vi skal se, har historien vist at dette har vært en uheldig vektlegging, fordi det har bidratt til at følelsesliv og stemningsleie er blitt undervurdert (Lake, 2012).



ENHETSPSYKOSE Forstyrret stemningsleie ble sett på som en sentral del av funksjonelle psykoser siden antikken. Fra 1600-tallet ble manisk-melankolske blandingstilstander beskrevet. Den tyske renessansemesteren Albrecht Dürer skildrer det ene aspektet av tilstanden i dette trykket, *Melencolia 1*, fra 1514. Bildet er blitt tolket som et portrett av kunstneren selv. Bilde: Wikimedia Commons



Kahlbaum.

FORSTYRRET STEMNINGSLEIE Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) beskrev flere ulike typer psykoselidelser, som hebefreni og katatoni, men hadde ikke til hensikt å beskrive en ny type sykdom. På slutten av 1800-tallet mente fortsatt mange at funksjonelle psykoser først og fremst skyldtes forstyrret stemningsleie. Foto:

wikiwand.com



DIKOTOMI I 1899 lagde Emil Kraepelin (1856-1926) en dikotomi mellom 'dementia praecox' (senere schizofreni) og manisk-depressiv sinnslidelse. Etter hvert ble han i tvil om denne todelingen var riktig, men tvilen fikk ikke gjenklang i fagmiljøet - forenklingen hadde appell. Foto:

Wikimedia Commons

Mani, melankoli, enhetspsykose, flere psykoser - fra antikken til 1900-tallet

Fortidens store diagnostiske kategorier oppsto i den greske antikken, og kategoriene mani og melankoli inkluderte stort sett alle tilstander som fra 1800-tallet ble beskrevet som funksjonelle psykoser (Berrios, 1996; Goodwin & Redfield Jamison, 2007). Fra det andre århundre e.Kr. kjente man til at mani og melankoli ofte var to sider av samme sykdom, og fra 1600-tallet ble manisk-melankolske (senere kalt manisk-depressive eller bipolare) blandingstilstander beskrevet (Goodwin & Redfield Jamison, 2007). Det ble antatt at det var noe felles med alle funksjonelle psykoser, og fra første halvdel av 1800-tallet oppsto derfor doktrinen «enhetspsykose» (Kumbier & Herpertz, 2010; Malt et al.,

2012; Tesli & Andreassen, 2013). Med det mente man at samme sykdomsprosess lå bak alle psykosevarianter.

Historisk utvikling av psykosebegreper

TIDSPERIODE	BEGREPER
Den greske antikken	De fleste tilstander som senere ble kalt funksjonelle psykoser ble inkludert i begrepene mani og melankoli.
Middelalderen	Mani, melankoli og blandingstilstander av disse ble ofte beskrevet hos samme person over tid.
1800-tallet, første del	Enhetspsykose, dvs. ideen om at alle psykosevarianter utvikler seg fra samme tenkte sykdomsgrunnlag, hadde stor tilslutning.
1800-tallet, siste del	Flere mente at det fantes andre psykosesykdommer i tillegg til manisk-melankolsk psykose; mange psykosevarianter beskrives.
1900	Emil Kraepelin dikotomiserer slik at dementia praecox (hebefreni, katatoni, dementia paranoides) blir en liten gruppe og manisk-depressiv sinnslidelse en stor gruppe.
1911-59	Eugene Bleuler erstatter dementia praecox med schizofreni og definerer grunn- og tilleggssymptomer, mens Kurt Schneider definerer førsterangs og annerrangs symptomer. Kraepelins dikotomi befestes og schizofreni blir et svært vidt begrep.
1920	Kraepelin betviler sin egen dikotomi, men blir ikke hørt.
1920-93	Mange varianter mellom schizofreni og affektive psykoser beskrives, som schizoaffektiv, sykloid, schizofreniform, reaktiv og polymorf psykose.
1969-92	ICD-8 og 9 bygger særlig på Kraepelin, Bleuler og Schneider. Schizofreni dominerer. Men i Norge/Danmark brukes mye reaktiv psykose, særlig paranoid form, i Sverige sykloid psykose.
1970-tallet	Økende kritikk av schizofreni-overdiagnostikk: Pope & Lipinski o.a.
1980	DSM-III, kriteriebasert: Markerte affektive symptomer blir eksklusjonskriterium for schizofreni, og stemnings-inkongruente psykotiske symptomer aksepteres ved affektive psykoser.
1993	ICD-10, kriteriebasert: Følger DSM-III med få unntak. Polymorf psykose erstatter reaktiv og sykloid psykose.
1994	DSM-IV: følger stort sett DSM-III

2013	DSM-5: Undergruppene av schizofreni fjernes. Katatoni får egne koder, som kan knyttes til ulike affektive, psykotiske og organiske lidelser. Psykosesymptomer beskrives i et eget kapittel uavhengig av bestemte kategorier.
------	--

1900-tallet, sistedel, og 2000-tallet	Økende holdepunkter for at kategoridiagnostikken hemmer framgang og at en kontinuum/spektrum-modell med graderte dimensjoner på tvers av kategorier er bedre forenlig med klinikk, patogenese og behandling.
---------------------------------------	--

«Stemningsforstyrrelse er sentralt ved psykoser, noe som har vært erkjent fra antikkens tid. Men fra slutten av 1800-tallet kom dette i skyggen av en dominerende vektlegging av tankeforstyrrelser»

Forstyrret stemningsleie hadde altså vært sett på som en sentral del av funksjonelle psykoser helt fra antikken. Men fra andre halvdel av 1800-tallet ble denne antagelsen og idéen om enhetspsykose skjøvet i bakgrunnen. Det var særlig etter at Wilhelm Griesinger (1817–68) skiftet oppfatning og sammen med Ludwig Snell (1817–92) og Bénédict Morel (1809–1873) argumenterte sterkt for andre psykosesykdommer i tillegg til psykoser ved melankoli, mani og bipolare blandingstilstander, selv om kroniske og invalidiserende former av disse var velkjent fra antikken (Kumbier & Herpertz, 2010; Lake, 2012). Karl Ludwig Kahlbaum (1828–99) og hans elev og svigersønn Ewald Hecker (1843–1909) beskrev på 1860–70-tallet en psykosevariant, hebefreni, hos unge mennesker som i barnealderen oftest hadde hatt litt langsom utvikling (Hecker, 1871). Men selv om de tenkte seg at det kunne være en egen etiologi, var utgangspunktet likevel stemningsforstyrrelse: sykdommen progredierte «from melancholia, to mania, to confusion, and then to dementia» (Sedler, 1985; Fink, 2013).

Kahlbaum beskrev også katatoni (Kahlbaum, 1874). Dette er alvorlige motoriske forstyrrelser ved psykoser, fra fullstendig passivitet (stupor og mutisme/stumhet) til underlige bevegelser, stillinger og svær uro (agitasjon) (Fink & Taylor, 2003; Fink, 2013). Men Kahlbaum mente ikke å beskrive en ny sykdom, han ville bare systematisere et forvirrende felt kalt «melancholia attonita» (Berrios, 1996). Andre typer psykose ble også beskrevet, spesielt periodisk og sirkulær sinnssykdom, amentia/forvirringspsykose og dementia paranoides.

På slutten av 1800-tallet mente altså mange at det var flere ulike psykoselidelser, mens andre, som Gustav Specht (1860–1940), fortsatt mente at alle funksjonelle psykoser skyldtes forstyrret stemningsleie (Lake, 2012).

Dementia praecox/schizofreni og manisk-depressiv lidelse - en dikotomi

Et vendepunkt kom da Emil Kraepelin (1856–1926) i 1899 presenterte sin dikotomi. Han slo sammen hebefreni, katatoni og dementia paranoides (sistnevnte beskrev han selv) til dementia praecox. Melankoli, mani, manisk-melankolske blandingstilstander, periodisk og sirkulær sinnssykdom, amentia/forvirringspsykose og vrangforestillingslidelse slo han sammen til manisk-depressiv sinnslidelse (Kraepelin, 1921/2002; Berner et al. 1992). Kraepelins manisk-depressive begrep var omfattende. Pasienter med dementia praecox ble en mindre gruppe slik Kraepelin brukte begrepet, fordi han hadde med et forløpskriterium om at sykdommen måtte ha utviklet seg til alvorlig psykisk invaliditet før diagnosen kunne stilles. Han verken inkluderte eller ekskluderte melankolske og maniske syndromer i kriteriene (Berner et al., 1992). Men han ble etter hvert i tvil om sitt eget konsept og skrev i 1920: « ... det blir stadig klarere at vi ikke kan skille tilfredsstillende mellom disse to sykdommene, og dette forsterker mistanken om at vår formulering av problemet kan være feil» (Kraepelin, 1920/1974). Men den eldre Kraepelins selvkritikk ble lagt lite merke til, for den unge Kraepelins dikotomisering hadde appell med sin forenkling. Det var nå hos toneangivende fagfolk blitt skapt en tankemessig «brannmur» mellom dementia praecox og manisk-depressiv sinnslidelse (Fink, 2013).

Eugen Bleuler (1857–1939) forsterket «brannmuren» da han i 1911 introdusert termen schizofreni som erstatning for dementia praecox. Han beskrev «grunnsymptomer» som han mente var ensbetydende med schizofreni, mens vrangforestillinger og hallusinasjoner var «tilleggssymptomer» (Berner et al., 1992). «Grunnsymptomene» overlapper med det som senere er betegnet «negative symptomer» (Messinger et al., 2011), som like gjerne kan skyldes depresjon (Andreasen & Akiskal, 1983; Messinger et al, 2011; Cohen et al, 2012; Lake, 2012). «Grunnsymptomene» inkluderer også «formelle tankeforstyrrelser», som like gjerne kan skyldes den rike assosiasjonsaktiviteten som er karakteristisk ved bipolar lidelse (Lake, 2012). Bleuler inkluderte muligheten for melankolske, maniske og katatone syndromer i kriteriene for schizofreni (Berner et al., 1992) og uttalte eksplisitt at diagnosen manisk-depressiv sykdom bare skulle stilles etter å ha utelukket schizofreni (Pope Jr & Lipinski Jr, 1978). Bleulers utvidete schizofrenibegrep illustreres ved et utdrag fra hans lærebok fra 1911, oversatt av den norske psykiateren Gabriel Langfeldt (1895–1983):

Til schizofreniene hører mange urene melankolier og manier fra andre skoler, navnlig vel alle hysteriske melankolier og manier, de fleste hallusinatoriske forvirringstilstander, mange av de tilfelle som andre kaller for amentia, en del av de tilfelle som henregnes til delirium acutum, den Wernickeske motilitetspsykose, primære og sekundære sløvsinnsarter uten spesielle navn, de fleste tilfeller av paranoia, særlig alle hysteriske forrykte, nesten alle uhelbredelige hypokondrier, mange alminnelige nervøse samt tvangspasienter og impulsive (Langfeldt, 1965).



NYTT BEGREP Eugen Bleuler (1857 - 1939) erstattet termen 'dementia praecox' med schizofreni i 1911. Selv mente han den beste kuren for schizofreni var psykoanalyse. Dette bildet er tatt i 1935. Gutten på bildet er ukjent. Foto: fra boken *Eugen Bleuler - Pionier der Psychiatrie*

««Grunnsymptomene» overlapper med det som senere er betegnet «negative symptomer», som like gjerne kan skyldes depresjon»

I perioden 1939–59 (Berner et al., 1992) forsterket Kurt Schneider (1887–1967) «brannmuren» ytterligere. Han listet opp «førsterangssymptomer» på schizofreni – spesifikke hallusinasjoner og vrangforestillinger, særlig med følelse av å bli påvirket eller omtalt (Berner et al., 1992). Han la altså hovedvekten på det Bleuler hadde regnet som tilleggssymptomer, og skrev: «Når noen av disse opplevelsene uten tvil er til stede,

og ingen somatisk sykdom kan påvises, kan vi stille en sikker diagnose schizofreni» (Pope Jr & Lipinski Jr, 1978). Han inkluderte depressive og euforiske symptomer i kriteriene. Verken Bleuler eller Schneider hadde med Kraepelins forløpskriterium. Begge la til grunn Karl Jaspers' (1883–1969) hierarkiske prinsipp i differensialdiagnostikken: etter organiske symptomer kom schizofrene/psykotiske symptomer foran affektive og nevrotiske/personlighetsmessige symptomer (Berner et al., 1992). Betydningen av affektive symptomer ble sterkt nedtonet.

Freuds (1856–1939) hypoteser ga forklaring og håp om behandling. En oppfatning av *dementia praecox* som en hjernesykdom ble erstattet av en oppfatning av tankemessig disorganisering på grunn av barndomsopplevelser, noe som best kunne lindres av psykoanalyse, en filosofi som Bleuler entusiastisk sluttet seg til (Fink, 2013). Derfor ble det viktig å stille diagnosen tidlig. I en lærebok fra 1954 var det således anført at «even a trace of schizophrenia is schizophrenia» (Pope Jr & Lipinski Jr, 1978). Alt dette gjorde at begrepet schizofreni ble vagt, utflytende og svært omfattende – noe det fortsatt er (Lake, 2012).

Psykosier mellom schizofreni og affektive psykosier

Flere innflytelsesrike psykiatere forsøkte å bryte ned «brannmuren» ved å definere lidelser med en blanding av schizofrenilignende og affektive symptomer (Berner et al., 1992). Men begrepene ble mange og fragmenterte, og ulike betegnelser for lignende sykdomsbilder ble brukt på ulike steder til ulike tider. Amerikaneren Jacob Kasanin (1897–1946) introduserte i 1933 diagnosen schizoaffektiv psykose sammen med beskrivelsen av ni pasienter som tidligere hadde fått diagnosen *dementia praecox/schizofreni* (Kasanin, 1933; Berner et al., 1992). Men Lake (2012) mener disse pasientene i dag sannsynligvis ville ha fått diagnosen psykotisk stemningslidelse. I DSM-IV og DSM-5 brukes diagnosen schizoaffektiv lidelse når vrangforestillinger eller hallusinasjoner varer minst to uker lenger enn tydelige affektive symptomer. I ICD-10 avhenger diagnosen av en «approximate 'balance' between the number, severity, and duration of the schizophrenic and affective symptoms». Det er ut fra dette åpenbart at det er vanskelig å skille schizoaffektiv og affektiv psykose fra hverandre. Gabriel Langfeldt (1895–1983) fulgte på 1920–30-tallet en lignende gruppe pasienter og brukte betegnelsen schizofreniform psykose. Men etterundersøkelse av journalene tydet på at de fleste hadde hatt affektive lidelser (Bergem et al., 1990). Lignende tilstander ble beskrevet av tyskerne Karl Kleist (1879–1960) og Karl Leonhard (1904–88) på begynnelsen og midten av 1900-tallet. De brukte uttrykket sykloid psykose, med tre overlappende former – motilitetspsykose, konfusjonspsykose og angst-lykkepsykose (Kleist, 1928/1974; Leonhard, 1961; Berner et al., 1992). Navnene tilsier at forstyrret motilitet (som handler om alt fra svær agitasjon til fullstendig passivitet, altså mye likt katatoni), konfusjon/forvirring og emosjonelt kaos er sentrale karakteristika. Postpartum-psykose ble «flaggskipet» for denne diagnosen (Healy, 2008). Leonhards og Kleists arbeid ble videreført av italiensk-svenske Carlo Perris (1928–2000) (Perris, 1974; Berner et al., 1992), som påpekte at tilstanden ofte responderer godt på ECT og litium. Tilsvarende sykdomsbilder ble i Danmark og Norge ofte betegnet psykogene eller

reaktive psykoser (Strömngren, 1974; Retterstøl, 1978). Reaktiv psykose var en tid den mest brukte psykosediagnosen i Norge (Berner et al., 1992) fordi Niels Retterstøl (1924–2008) var toneangivende hos oss. I ICD-10 har man valgt betegnelsen polymorf psykose på grunn av det mangeartede og brått vekslende sykdomsbildet. Polymorf psykose er gruppert under psykoselidelser (F2-kapitlet) i ICD-10, men har mye til felles med affektiv psykose av bipolar type og kan også regnes som en undergruppe av denne (Ottosson, 2010).

Paranoid psykose og paranoid schizofreni blir ofte brukt om hverandre, sistnevnte fortrinnsvis senere i forløpet eller hvis hallusinasjoner også er til stede (Berner et al., 1992). Men man må alltid mistenke fordekt stemningsforstyrrelse bak forfølgelsestanker og kroppslige vrangforestillinger (Swartz & Shorter, 2007; Lake, 2008).

Kritikk av schizofrenibegrepet - mot dagens diagnostikk

Det oppsto økende kritikk av det etter hvert omfattende schizofrenibegrepet, særlig i USA. Pope Jr og Lipinski Jr (1978) skrev for eksempel:

Vi konkluderer at de fleste såkalte schizofrene symptomer, isolert og i tverrsnitt, har bemerkelsesverdig liten, hvis noen, påviselig verdi for diagnose, prognose eller behandlingsrespons ved psykoser. Særlig i USA fører overdreven tro på slike symptomer til overdiagnostikk av schizofreni og underdiagnostikk av affektive sykdommer, særlig mani. Dette undergraver både klinisk behandling og forskning.



FØRSTERANGSSYMPTOMER

På 1940-50-tallet listet Kurt Schneider (1887-1967) opp en rekke symptomer («førsterangs symptomer») han mente skilte schizofreni fra andre typer psykotiske lidelser. Kriteriene har hatt

en enorm innflytelse på diverse diagnosesystemer opp gjennom tidene. «Brannmuren» mellom schizofreni og affektive lidelser ble ytterligere forsterket.

Kurt Schneiders kriterier for schizofreni

Førsterangs symptomer:

- Hørbare tanker
- Stemmer som argumenterer og/eller diskuterer
- Stemmer som kommenterer
- Opplevelse av somatisk/kroppslig passivitet
- Tanker fjernes, eller andre opplevelser av at tankene påvirkes
- Tankene kringkastes
- Vrangforestillinger om persepsjoner/sanseopplevelser
- Alle andre opplevelser som innebærer påvirkning av vilje, affekter og impulser

Annenrangs symptomer:

- Andre persepsjonsforstyrrelser
- Plutselige vrangidéer
- Perpleksitet
- Depressive og euforiske stemningsendringer
- Følelse av emosjonell fattigdom
- Og mange andre symptomer i tillegg

Berner et al., 1992

I 1980 ble kritikken tatt til følge i DSM-III. Jaspers' hierarki ble reversert ved at depressive og maniske/hypomane symptomer ble eksklusjonskriterium for schizofreni, og det ble presisert at stemningsinkongruente psykotiske symptomer, som vrangforestillinger og/eller hallusinasjoner om forfølgelse og påvirkning, kunne forekomme ved affektive lidelser.

Men utenfor USA gjaldt fortsatt ICD-9 fra 1978, som for schizofreni var lik ICD-8 fra 1969 (Berner et al., 1992), og som bygde på Bleulers og Schneiders kriterier. Helsedirektør Torbjørn Mork (1928–92) var ordbærer av denne tankegangen da han som kommentar til differensialdiagnosen mellom affektive psykoser og schizofreni i 1981 understreket at:

Det er naturlig å tillegge schizofrene grunnsymptomer stor vekt ved differensialdiagnosen, mens symptomer som melankoliform depresjon eller maniform excitasjon ikke vil veie like tungt til fordel for diagnosen manisk-depressiv psykose (Helsedirektøren, 1981).

Men i 1993 tok også ICD-10 inn affektive symptombilder (mani, hypomani, depresjon og blandingstilstander) som eksklusjonskriterium for schizofreni.

Affektive syndromer er vanskelige å oppdage

Andreasen og Akiskal (1983) fant at klinikerer typisk først bestemte seg for om pasienten hadde schizofreni eller depresjon, og karakteriserte deretter stemningsleiet i tråd med dette. Det avgjørende er hva man er lært opp til. Når psykolog Arnhild Lauveng (2006) tenker tilbake på «... den store gråheten ... hvordan verden mistet sine farger og jeg var redd for å være død», synes hun det passer med «avflatede følelser» og «prodromalsyndrom» (forstadium før spesifikke symptomer har oppstått), uttrykk som er vanlige å knytte til diagnosen schizofreni. Men gråhet, fargeløshet og redsel for å være død taler for alvorlig depresjon. «Avflatede følelser» er ikke spesifikt for schizofreni, men ofte utpreget ved stemningslidelser og observerbart som psykomotorisk hemning (Messinger et al., 2011; Cohen et al., 2012).

«Prodromalsyndrom» er heller ikke spesifikt for schizofreni, men kan utvikle seg i ulike retninger, oftest til en ikke-psykotisk stemningslidelse (Johannessen & McGorry, 2010). Lauveng (2006) beskriver også en fase forenlig med hypomani forut for psykosen, noe som peker i retning av affektiv lidelse.

Sykkelig depresjon er ikke vanlig tristhet, men emosjonell og ofte også kroppslig smerte (Swartz & Shorter, 2007) med en distinkt kvalitet som ikke lar seg definere (Bech-Friis, 2002). Den det gjelder, er ofte for dårlig til å være en «rasjonell observatør» av egen tilstand (Berrios, 1996). Pasienten kan derfor benekte depresjon, og terapeuten kan komme til å beskrive stemningsleiet som «nøytralt». For pasienten ser ikke nødvendigvis deprimert ut, og kan til og med virke kvikk på overflaten hvis pasienten har bipolar lidelse eller bipolare temperamentstrekk. Når sykdommen er over det verste, kan depresjonen vise seg tydeligere, men kan da bli forklart som «postpsykotisk depresjon». Tanker og følelser er alltid innvevd i hverandre. Man kan spørre seg om det er mulig å være psykotisk med «nøytralt» stemningsleie – det virker antiintuitivt. Mange uttrykk er brukt i ulike diagnosekriterier for å få fram sykkelig depresjon – trist, dysforisk, gledeløs, interesseløs, fortvilet, håpløs, motløs, langt nede, bryr seg ikke, irritabel, engstelig, fryktsom, bekymret (Bernier et al., 1992), men ingen er dekkende. Berners (1992) «Vienna research criteria» tar utgangspunkt i objektive tegn – forstyrret affektivitet, emosjonell resonans, drivkraft og biorytme. Dette minner til forveksling om «negative symptomer». Manglende glede og lyst – anhedoni – er sentralt (Berrios, 1996). Det er også svekket selvaktelse, selvfølelse, selvkjærlighet og selvoppholdelsesdrift (Beck-Friis, 2002). Suicid ses ofte som eneste utvei når pasienten kjenner seg håpløst innesperret i emosjonell smerte, tankekaos og (nær)psykotisk somatisering (Swartz & Taylor, 2007; Yaseen et al., 2014).

Veien videre

I ICD-10 er katatoni nevnt i teksten under «Andre ikke-organiske psykotiske forstyrrelser», men har ikke eget diagnosenummer. I DSM-IV ble det mulig å tilføye katatoni som en tilleggsbeskrivelse («specificer») til andre diagnoser enn schizofreni, men også her uten eget diagnosenummer. Det fikk derfor liten gjennomslagskraft, for «in some way disease does not exist until we have agreed that it does – by perceiving, naming, and responding to it» (Rosenberg, 1986). I DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) har man derfor lyttet til Finks gruppe (Fink, 2013) – katatoni har fått sitt eget kapittel med egne diagnosenumre. Dette er viktig fordi katatoni ofte krever annen behandling enn tradisjonelt ved schizofreni. Lake og Hurwitz (2007, 2008, 2012) tanker har øyensynlig også fått gjennomslag – undergruppene av schizofreni er fjernet! Dessuten er psykosesymptomer beskrevet i et eget kapittel uavhengig av bestemte kategorier. Det fins altså ikke lenger psykosesymptomer som er spesifikke for schizofreni eller andre lidelser. Affektive syndromer har for øvrig fortsatt prioritet når man skal skille mellom affektive psykoser (F3-kapitlet i ICD-10) og såkalte psykoselidelser eller ikke-afektive psykoser (F2-kapitlet i ICD-10).

«The Babel of differing formulations» av psykiatriske diagnoser førte i sin tid til kompromisser i form av store klassifikasjonssystemer (Berner et al., 1992), med utallige og vekslende definisjoner i årenes løp. Men Kraemer et al. (1987) påpekte at «... efforts to improve reliability by simply redefining diagnostic categories are bound to fail». Berner et al. (1992) mente kompromissene gjorde systemene uegnet for psykiatrisk forskning, og argumenterte for en polydiagnostisk tilnærming. Men heller ikke dette har bidratt vesentlig (Jansson & Parnas, 2007). DSM-5-komiteen for psykoser mener kategoridiagnostikken har bidratt til «lack of progress» (Heckers et al., 2013). Tiden er i ferd med å renne ut for de mer etablerte konseptene som schizofreni, mener Johannessen og McGorry (2010). De påpeker at dagens diagnosesystemer definerer endestadier, at psykiske lidelser, og særlig psykoser, ikke er statiske og skarpt avgrensede sykdommer, men forstyrrelser som overlapper og utvikler seg i stadier.

Forenlig med dette viser billedstudier (Haukvik et al., 2014; Brandt et al., 2014) og morfologiske studier (Morris, Rumsey & Cuthbert, 2014; Konopaske, Lange, Coyle & Benes, 2014) overlappende funn for schizofreni og bipolar lidelse. Det er også en betydelig overlapping av genvarianter som disponerer for schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depresjon (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013), selv om det også er gener som ikke overlapper (Ruderfer et al., 2014) og de kliniske variasjonene er utallige. Tesli et al. (2014) finner at en «flytende kontinuummodell» passer bedre enn distinkte diagnostiske enheter. De inkluderer affektive psykoser i et felles bredt psykosespektrum, forenlig med de mange likhetstrekkene i beskrivelsen av de ulike psykosene (Lake, 2012). Timothy Crow har i 30 år argumentert for et kontinuum fra unipolar depresjon over bipolar og schizoaffektiv forstyrrelse til schizofreni (Crow, 1986; Crow et al., 2013).

Van Os og Kapur (2009) har foreslått å bruke gradering av dimensjonene psykose, negative symptomer, kognitiv svikt, mani og depresjon ved siden av

kategoridiagnosene. Motoriske og vegetative symptomer bør inkluderes som egne dimensjoner fordi man ikke uten videre tenker på dette innenfor de andre dimensjonene. Det er «på tide å tenke nytt om psykiatriske diagnoser», skriver Høye (2013), og redegjør for en ny tilnærming: «The Research Domain Criteria», som er i startfasen (Insel, 2014). Dette innebærer at man sammenholder nevrobiologiske analyseresultater (gener, molekyler, celler, nervebaner, fysiologi) med atferd, selvrappporter og behandlingseffekter uavhengig av forhåndsdefinerte kategorier, for å arbeide seg mot nye sammenstillinger eller dimensjoner med større validitet (Morris, Rumsey & Cuthbert, 2014).

Behandling - tidlig og på tvers av kategorier

Respons på tilgjengelige behandlingsmetoder, psykososiale som biologiske, går på tvers av diagnostiske skillelinjer, som på tross av diagnosekriterier likevel vil variere med klinikerens opplæring og personlige oppfatning. Prosentvise forskjeller i respons og remisjon mellom ulike kategorier kan ikke brukes for den enkelte pasient.

Antipsykotika er vanligvis førstevalg blant medikamenter, men er ofte utilstrekkelig (Lipton & Simon, 1985). For mye antidopaminerg antipsykotisk medikasjon kan kanskje ha «anti-joy-of-life»-effekt (Cullberg, 2013) og kan kanskje føre til forsterkning av psykosesymptomer på lang sikt – tardive psykoser (Swartz & Shorter, 2007).

Antidepressiva kan redusere negative symptomer og suicid ved schizofreni (Singh et al., 2010; Tiihonen et al., 2012). Nylig viste en langtids prospektiv studie at antidepressiva pluss kognitiv atferdsterapi (KAT) reduserte psykoseutvikling hos høyrisikopasienter mer enn antipsykotika pluss KAT (Fusar-Poli et al., 2014). Dette er forenlig med at psykotiske opplevelser kan være en markør særlig for affektiv lidelse (van Os, 2014). Litiums antimaniske og stemningsstabiliserende effekt er velkjent. Men litium kan også ha antidepressiv effekt og forsterke effekten av antidepressiva (Swartz & Shorter, 2007; Bschor, 2014), samtidig som maniprososerende effekt av antidepressiva reduseres eller hindres (Viktorin et al., 2014). Litium har dokumentert suicidforebyggende effekt, sannsynligvis uavhengig av effekten forøvrig (Grunze et al., 2013; Cipriani et al., 2013). Vesentlige bivirkninger kan som regel unngås ved optimal dosering og oppfølging (Bauer, Grof & Muller-Oerlinghausen, 2006; Goodwin & Redfield Jamison, 2007), men muligheten for effekt kan fortsatt bare avgjøres ved prøving og feiling (Garver et al., 1988; Smith et al., 1992; Swartz & Shorter, 2007). «Hos mennesker med mental retardasjon, som i andre pasientgrupper, kan litium gi suksess når ingen andre medikamenter har lyktes, og ved uvanlige tilstander der respons vanskelig kan forutsies», skriver Gualtieri (2002). Elektrokonvulsiv terapi (ECT) har indikasjon ved stort sett alle alvorlige psykotiske tilstander, inkludert schizofreni (Waite & Easton, 2013; Ghaziuddin & Walter, 2013; Petrides et al., 2014). ECT er det klart overlegne alternativ for psykotiske eller suicidale pasienter, og bør vurderes ved behandlingsresistent depresjon så snart depresjonen får negativ innvirkning på familie, arbeids- eller skolefunksjon, skriver Goodwin og Jamison (2007). Ved kronifisering og suicid må man gå tilbake og stille seg det klassiske spørsmålet for kvalitetskontroll: «Was the right thing done, and was it done right?» (Wyszewianski, 1988). Selv om

behandlingsmulighetene har sine begrensninger, må alle metoder overveies så tidlig som mulig, fordi psykotiske og psykoselignende tilstander er mye mer alvorlige enn risikoen ved behandlingsforsøk (Bergsholm et al, 1992). Diagnostiske merkelapper for såkalte psykoselidelser, særlig schizofreni og paranoid psykose, kan for mange pasienter ha vært til hinder for dette.



NY MARK Forskningsprosjektet The Research Domain Criteria (RDoC) i regi av NIMH sammenholder nevrobiologiske data med atferdsdata, selvrappporter og behandlingseffekter, for å undersøke nye og mer valide forståelser av psykiske lidelser. Thomas R. Insel har vært leder for NIMH siden 2002, og er ansvarlig for RDoC-prosjektet. Foto: National Institute of Mental Health

«Begrepet schizofreni ble vagt, utflytende og svært omfattende, noe det fortsatt er»

KONKLUSJON

Schizofrenibegrepet kan stå for fall, og psykosediagnostikken kan sies å ha spilt fallitt, men synes å være under gjenreising. Nye innfallsvinkler bør inn slik at alle aspekter alltid er med i vurderingen. «Brannmuren» mellom psykoselidelser og affektive lidelser bør erstattes av en spektrumtanke. Uttrykk som «nøytralt stemningsleie» bør utgå fordi det ofte er vanskelig å erkjenne sykelig depresjon, som dessuten kan være «maskert» som negative symptomer. Kronisk, ubehandlet alvorlig/psykotisk stemningslidelse kan framstå som schizofreni eller paranoid psykose (Lake, 2012; Swartz & Shorter, 2007). Men dette kan ofte representere endestadier (Johannessen & McGorry, 2010) på samme måte som hjertesvikt er endestadium for ulike hjertesykdommer. Man må med alle midler prøve å forhindre utvikling til dette stadiet. ×

Teksten sto på trykk første gang i Tidsskrift for Norsk psykologforening, Vol 52, nummer 8, 2015, side 668-680

TEKST

Per Bergsholm, Overlege dr. med., Avdeling for akuttpsykiatri, Ullevål, Oslo universitetssykehus

KONTAKT: per.bergsholm@gmail.com

+ Vis referanser

Litteratur

- American Psychiatric Association (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3. utg.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4. utg.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5. utg.). Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
- Andreasen, N. C. & Akiskal, H. S. (1983). The specificity of Bleulerian and Schneiderian symptoms: a critical reevaluation. *Psychiatric Clinics of North America*, 6/1, 41-54.
- Bauer, M., Grof, P. & Muller-Oerlinghausen, B., red. (2006). *Lithium in neuropsychiatry: The comprehensive guide*. Abingdon: Informa UK Ltd.
- Beck-Friis, J. (2002). Diagnostik av egentlig depression och så kallad utmattingsdepression. *Självvaktning - ett centralt begrepp. Läkartidningen*, 99, 512-517.
- Bergem, A. L. M., Dahl, A. A., Guldborg, C. & Hansen, H. (1990). Langfeldt's schizofreniform psychosis fifty years later. *British Journal of Psychiatry*, 157, 351-354.
- Bergsholm, P., Martinsen, E. W., Holsten, F., Neckelmann, D., Aarre, T. F. (1992). Inadekvat behandling av affective lidelser. *Tidsskrift for Den norske lægeforening*, 20, 2647-2650.
- Bergsholm, P., Martinsen, E. W., Svoen, N., Olsen, T., Holsten, F., Neckelmann D., Aarre, T. F. (1992). Affektive lidelser: Medikamentell behandling og elektrokonvulsiv terapi. *Tidsskrift for Den norske lægeforening*, 20, 2651-2656.
- Berner, P., Gabriel, E., Katschnig, H., Kieffer, W., Koehler, K., Lenz, G. et al. (1992). *Diagnostic criteria for functional psychoses, second edition*. World Psychiatric Association. Cambridge: Cambridge University Press.
- Berrios, G. E. (1996). *The history of mental symptoms*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Brandt, C. L., Eichele, T., Melle, I., Sundet, K., Server, A., Agartz, I. et al. (2014). Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder: comparison with healthy controls. *British Journal of Psychiatry*, 204, 290-298.
- Bschor, T. (2014). Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs*, 74, 855-862.
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S. & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 346, f3646.
- Cohen, A. S., Najolia, G. M., Kim, Y. & Dinzeo, T. J. (2012). On the boundaries of blunt affect/alogia across severe mental illness: Implications for Research Domain Criteria. *Schizophrenia Research*, 140, 41-45.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45, 984-995.
- Crow, T. J. (1986). The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *British Journal of Psychiatry*, 149, 419-429.
- Crow, T. J., Chance, S. A., Priddle, T. H., Radua, J. & James, A. C. (2013). Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: An interpretation of meta-analyses of structural MRI. *Psychiatry Research*, 210, 1232-1244.
- Cullberg, J. (2013). Reflections on the conceptual challenges of psychosis and schizophrenia. *The Nordic Psychiatrist*, issue 1, 6-8.
- Der, G., Gupta, S., & Murray, R. M. (1990). Is schizophrenia disappearing? *The Lancet*, 335, 513-516.
- Fink, M. (2013). Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127 (Suppl. 441), 1-47.
- Fink, M., Shorter, E. & Taylor, M. A. (2010). Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 314-320.
- Fink, M. & Taylor, M. A. (2003). *Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Fusar-Poli, P., Frascarelli, M., Valmaggia, L., Byrne, M., Stahl, D., Rocchetti, M. et al. (2015). Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychological Medicine*, 45, 1327-1339.
- Garver, D. L., Kelly, K., Fried, K. A., Magnusson, M., & Hirschowitz, J. (1988). Drug response patterns as a basis of nosology for the mood-incongruent psychoses (the schizophrenias). *Psychological Medicine*, 18, 873-885.
- Ghaziuddin, N., & Walter, G. (Red.). (2013). *Electroconvulsive therapy in children and adolescents*. Oxford: Oxford University Press.
- Goodwin, F. & Redfield Jamison, K. (2007). *Manic-depressive illness: Bipolar disorder and recurrent depression* (2. utg.). Oxford: Oxford University Press.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Möller, H.-J. et al. (2013). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 14, 154-219.
- Gualtieri, C. T. (2002). *Brain injury and mental retardation: Psychopharmacology and neuropsychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Haukvik, U. K., Westlye, L. T., Mørch-Johnsen, L., Jørgensen, K. N., Lange, E. H., Dale, A. M. et al. (2015). In vivo hippocampal subfield volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 77, 581-588.
- Healy, D (2008). *Mania*. Baltimore: The John Hopkins University Press.
- Hecker, E (1871). Die Hebefrenie. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 25, 394-429.

- Heckers, S., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Malaspina, D. et al. (2013). Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150, 11-14.
- Helsedirektøren (1981). Rundskriv nr. 1 - 1053/81. 15. august 1981. Veiledning for bruk av den psykiatriske diagnoseliste av 1. januar 1969. Oslo: Lov om psykisk helsevern, Diverse, Skriv nr. 3, Vedlegg B.
- Høye, A. (2013). På tide å tenke nytt om psykiatriske diagnoser. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 133, 1329-1331.
- Insel, T.R. (2014). The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) project: Precision medicine for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 171, 395-397.
- Jansson, L. B. & Parnas, J. (2007). Competing definitions of schizophrenia: what can be learned from polydiagnostic studies? *Schizophrenia Bulletin* 33, 1178-1200.
- Johannessen, J. O. & McGorry, P. (2010). DSM-5 and the «psychosis risk syndrome»: The need for a broader perspective. *Psychosis*, 2, 93-110.
- Kahlbaum, K. L. (1874). *Die Katatonie oder das Spannungsirresein: eine klinische Form psychischer Krankheit*. Berlin: Verlag August Hirschwald.
- Kasanin, J. (1933). The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry*, 13, 97-126.
- Kleist, K. (1928/1974). Cycloid, paranoid, and epileptoid psychoses and the problem of degenerative psychoses. Translated by Marshall, H. I: Hirsch, S. R., Shepard, M., (Red.), *Themes and variations in European psychiatry. An anthology*. Bristol: John Wright & Sons Ltd. Side 293-331.
- Konopaske, G. T., Lange, N., Coyle, J. T. & Benes, F. M. (2014). Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 71, 1323-1331.
- Kraemer, H. C., Pruy, J. P., Gibbons, R. D., Greenhouse, J. B., Grochocinski, V. J., Waternaux, C. & Kupfer, D. J. (1987). Methodology in psychiatric research. Report of the 1986 MacArthur Foundation Network I Methodology Institute. *Archives of General Psychiatry*, 44, 1100-1106.
- Kraepelin, E. (1920/1974). Patterns of mental disorder. Translated by Marshall, H. I: Hirsch, S. R. & Shepard, M. (Red.). *Themes and variations in European psychiatry. An anthology*. Bristol: John Wright & Sons Ltd. Side 3-30.
- Kraepelin, E. (1921/2002). Manic-depressive insanity and paranoia. Translated by Barclay, R. M. Edinburgh: E. & S. Livingstone / Bristol: Thoemmes Press.
- Kumbier, E. & Herpertz, S. C. (2010). Helmut Rennert's universal genesis of endogenous psychosis: The historical concept and its significance for today's discussion on unitary psychosis. *Psychopathology*, 43, 335-344.
- Lake, C. R. & Hurwitz, N. (2007). Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease - there is no schizoaffective disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 365-379.
- Lake, C. R. (2008). Hypothesis: Grandiosity and guilt cause paranoia; paranoid schizophrenia is a psychotic mood disorder; a review. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1151-1162.
- Lake, R. C. (2012). *Schizophrenia is a misdiagnosis: Implications for the DSM-5 and the ICD-11*. New York: Springer.
- Langfeldt, G. (1965). *Lærebok I klinisk psykiatri, tredje utgave*. Oslo: H. Aschehoug & Co.
- Lasalvia, A., Penta, E., Sartorius, N. & Henderson, S. (2015). Is it time to consign the label schizophrenia to history? An invited commentary. *Schizophrenia Research*, 162, 276-284..
- Lauveng, A. (2006). *I morgen var jeg alltid en løve*. Oslo: Cappelen.
- Lee, Y. S., Park, i. H., Park, S.-C., Kim, J.-J. & Kwon, J. S. (2014). Johyeonbyung (attunement disorder): Renaming mind splitting disorder as a way to reduce stigma of patients with schizophrenia in Korea. *Asian Journal of Psychiatry*, 8, 118-120.

- Leonhard, K. (1961). Cycloid psychosis - endogenous psychoses which are neither schizophrenic nor manic-depressive. *British Journal of Psychiatry*, 107, 633-648.
- Lipton, A. A. & Simon, F. S., 1985. Psychiatric diagnosis in a state hospital: Manhattan State revisited. *Hospital and Community Psychiatry*, 36: 368-373.
- Malt, U., Andreassen, O. A., Melle, I. & Årslund, D. (2012). *Lærebok i psykiatri*, 3. utgave. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Messinger, J. W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A.D. & Malaspina, D. (2011). Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: Implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clinical Psychology Review*, 31, 161-168.
- Morris, S.E., Rumsey, J. M. & Cuthbert, B. N. (2014). Rethinking mental disorders: The role of learning and brain plasticity. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32, 5-23.
- Ottosson, J.-O. (2010). *Psykiatri*. Stockholm: Lieber AB.
- Perris, C. (1974). A study of cycloid psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, supplementum 253, 1-77.
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K. et al. (2015). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *American Journal of Psychiatry*, 172, 52-58.
- Pope Jr, H. G. & Lipinski Jr, J. F. (1978). Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: A reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research. *Archives of General Psychiatry*, 35, 811-828.
- Retterstøl, N. (1978). The Scandinavian concept of reactive psychosis, schizophreniform psychosis and schizophrenia. *Psychiatrica Clinica*, 11, 180-187.
- Rosenberg, C. E. (1986). Disease and social order in America: perceptions and expectations. *Milbank Quarterly*, 64 (Suppl.1), 34-55.
- Ruderfer, D. M., Fanous, A. H., Ripke, S., McQuillin, A., Amdur, R. L., Gejman, P. V. et al. (2014). Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 19, 1017-1024.
- Sato, M. (2006). Renaming schizophrenia: a Japanese perspective. *World Psychiatry*, 5, 53-55.
- Sedler, M. J. (1985). The legacy of Ewald Hecker: a new translation of «Die Hebephrenie». *American Journal of Psychiatry*, 142, 1265-1271.
- Singh, S. P., Singh, V., Kar, N. & Chan, K. (2010). Efficacy in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 197, 174-179.
- Smith, G. N., MacEwan, W., Ancill, R. J., Honer, W. G. & Ehmann, T. S. (1992). Diagnostic confusion in treatment-refractory psychotic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53, 197-200.
- Strömngren, E. (1974). Psychogenic psychoses. I: Hirsch, S. R. & Shepard, M. (Red.), Themes and variations in European psychiatry. An anthology. Bristol: John Wright & Sons Ltd. Side 97-117.
- Swartz, C. M. & Shorter, E. (2007). *Psychotic depression*. New York: Cambridge University Press.
- Takahashi, H., Ideno, T., Okubo, S., Matsui, H., Takemura, K., Matsuura, M. et al. (2009). Impact of changing the Japanese term for «schizophrenia» for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. *Schizophrenia Research*, 112, 149-152.
- Tesli, M. & Andreassen, O. A. Psychosis - one or many? (2013) *The Nordic Psychiatrist*, issue 1, 9-11.
- Tesli, M., Espeseth, T., Bettella, F., Mattingsdal, M., Aas, M., Melle, I. et al. (2014). Polygenic risk score and the psychosis continuum model. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130, 311-317.
- Tiihonen, J., Suokas, J. T., Suvisaari, J. M., Haukka, J. & Korhonen, P. (2012). Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69, 476-483.
- Van Os, J. & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 374, 635-645.

Viktorin, A., Lichtenstein, P., Thase, M. E., Larsson, H., Lundholm, C., Magnusson, P. K. & Landén, M. (2014). The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *American Journal of Psychiatry*, 171, 1067-1073.

Waite, J. & Easton, A. (Red.). (2013). *The ECT handbook* (3. utg.). Glasgow: Bell & Bain Limited.

World Health Organization (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva: WHO.

Wyszewianski, L. (1988). Quality of care: past achievements and future challenges. *Inquiry*, 25, 13-22.

Yaseen, Z. S., Kopeykina, I., Gutkovich, Z., Bassirnia, A., Cohen, L. J. & Galynker, I. (2014). Predictive validity of the suicide trigger scale (STS-3) for post-discharge suicide attempt in high-risk psychiatric inpatients. *PLoS ONE*, 9, e86768.