

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årgång 165 Nr 1, 2005

Effektiv mentalvård

Specialredaktör: Kristian Wahlbeck

JOHAN LUNDIN: Den svårfångade evidensen	3
KRISTIAN WAHLBECK: Från Daniel till optimal resursfördelning på 2000-talet	6
JOHN P.A. IOANNIDIS: Vad säger oss "efterstudier" och meta- analys om effektiviteten av interventioner för mental hälsa? ...	8
SIMON GILBODY: Borde vi sälla för depression?	12
JOUKO LÖNNQVIST: Effektiviteten av självmordsprevention	15
RACHEL CHURCHILL: Effektiva interventioner för depression i primärvård	19
ESA LEINONEN: Vad har vi lärt oss under 50 år om effektiviteten av antidepressiva läkemedel?	23
JARI TIIHONEN: Verklighetstrogen utvärderande forskning med hjälp av nationella datoriserade register	26
TIMO TUOVINEN och JOHANNES LEHTONEN: Psykoterapins effekter	28
RICHARD H. RAHE: Effektiviteten av psykologiska krisinterventioner	32
ULRIK FR. MALT: Effektiviteten av behandling av psykosomatiska sjukdomar	36
MATTI ISOHANNI, JOHANNA KOSKINEN, ERIKA LAURONEN, ANTTI ALARÄISÄNEN, MIA KARHU, JOUKO MIETTUNEN, GRAHAM MURRAY: Effekten av långtidsbehandling av schizofrena psykosor	39
GERALDINE MACDONALD: Effekterna av kognitiv beteende- terapeutisk metod för sexuellt utnyttjade barn	43
KRISTIAN WAHLBECK: Effektutvärdering inom mental- och missbrukarvården: en analys av kvalitet och relevans	47
TOM AHLFORS: Intervju med psykoanalytiker Henrik Enckell; Piercing av själen	51
FRITZ GEITLIN: Har schizofrenien ett organiskt underlag i hjärnan? Kommentarer av Ulf-Göran Ahlfors	53
PRESENTATION av professor Kristian Wahlbeck	58
IN MEMORIAM: Henrik Appelberg	58
NYA BÖCKER: Kupukaula on jo menneisyyttä. Struuman historiaa Suomessa; Bror-Axel Lamberg, recension av Camilla Schalin-Jäntti	59
Årsberättelse, skattmästarens och bibliotekariens berättelse 2004	61
Stipendier och forskningsunderstöd 2005	63



Redaktion

Huvudredaktör

Johan Lundin
Folkhälsans forskningscentrum samt
Avdelningen för cancersjukdomar
Postadress: HUCS institut
PB 105, 00290 Helsingfors
E-post johan.lundin@helsinki.fi

Redaktörer

Patrik Schroeder, Tom Scheinin
och Kristian Wahlbeck

Språkgranskare

Marianne Saanila
Tel. 09-1351928

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tel. 09-47768090, fax 09-4362055
E-post kansliet@fls.pp.fi
Hemsida: www.kulturfonden.fi/fls

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501

Utges av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2005

Den svårfångade evidensen

Artiklarna i detta nummer av Handlingarna uppvisar en imponerande jakt på bevis, men väcker samtidigt en stilla irritation. Skall det verkligen vara så svårt att bevisa effekten av medicinsk behandling? Kan det vara möjligt att man ständigt måste vara på sin vakt t.o.m. när det gäller resultat som är fastställda genom omfattande metaanalyser tagna ur medicinens heliga Graal – Cochrane-databaserna? Och varför är det så speciellt svårt att bedöma just psykiatrisk behandling?

Ett av problemen med att fastställa att en behandling är effektiv och evidensbaserad har att göra med svårigheten att definiera effekt. Om resultatet av en behandling skall mätas objektivt, måste själva måttet vara pålitligt. Om man skall bedöma tillfrisknande från fibromyalgi, så är exempelvis graden av utmattning ett dåligt mått, eftersom den i många fall kan bero på en samtidigt förekommande depression (1). Psykiatrisk behandling kan lindra utmattning genom att depressionen lindras men behöver inte nödvändigtvis påverka fibromyalgisymtomen i övrigt.

En uppgiven kritiker kunde tänkas lakoniskt konstatera att det enda riktigt pålitliga måttet på behandlingseffekt är patientens vitalstatus – vid liv eller död efter föreskriven behandling. De flesta övriga mått är i större eller mindre utsträckning surrogatmarkörer kontaminerade av bedömarens subjektiva influens och diverse felkällor. Detta kan gälla såväl skenbart objektiva mått som ett laboratoriesvar, som subjektiva frågor ställda till patienten om upplevd hälsa. Ofta handlar måttens bristfällighet i sista hand om avsaknaden av ett mer formellt medicinskt ”språk”, dvs. fastställda normer för utbyte av information. Referensvärdet för ett

visst laboratorieresultat är x för ett laboratorium och y för ett annat. Om ett test då bedöms som negativt eller positivt utgående från två olika referensvärden, har man omedelbart infört en källa till variation i den framtida metaanalysen.

En genomgående svårighet vid bedömning av psykiatriska behandlingar är den ovan nämnda ofta förekommande komorbiditeten. Patienter med andra samtida psykiska åkommor och somatiska sjukdomar exkluderas ofta från randomiserade kliniska prövningar. I Tuoviniens och Lehtoniens rapport uteslöts inemot 40 procent av patienterna pga. andra samtida sjukdomar (2). Effekten av den studerade terapin förblir därmed oviss för denna stora grupp.

Att även metaanalyser kan ge motstridiga uppgifter beror många gånger på just skillnader i exklusions- och inklusionskriterier i de studier som resultaten baserar sig på. Exempelvis en studie som utvärderar behandling av otit med antibiotika och inkluderar barn upp till 14 år med lindrig effusion bakom trumhinnan, kan inte nödvändigtvis jämföras med en studie som gäller barn under skolåldern med dubbelsidig, varig inflammation i mellanörat (3). Man bör alltså vid beslut om behandling känna till om den nya patienten ifråga överhuvudtaget motsvarar den grupp som ingått i de studier som lett fram till ”evidensen”.

Ett tydligt tecken på bristen på mått och verktyg för att bedöma effekten av psykiatriska behandlingar är att man i flera artiklar föreslår analys av genuttryck som en framtida lösning på problemet (1, 2, 4). Samtidigt är man medveten om att många besvär är diffusa, övergående och svåra att fastställa på individplan. Man kan väl knappast då räkna

med att genuttryck i en sådan situation på något vis skulle vara mer beständiga? Det är erkänt svårt att upprepa resultat baserade på analys av genuttryck eftersom variationer ständigt förekommer till följd av yttre och inre förändringar, tid på dygnet för provtagningen, andra samtidiga sjukdomar, metoder för genuttrycksanalysen osv. (5, 6).

”Som vetenskapsman har jag lärt mig att information bara har samma trovärdighet som dess källa” säger den fiktiva chefen för CERN i Dan Browns bestseller *Änglar och demoner*. Detta kan väl rimligen omfattas, men även trovärdiga källor så som ofta citerade medicinska journaler kan ha fel. I en tankeväckande artikel visar JPA Ionnadis att mindre än hälften av kliniska studier som initialt påvisat gynnsam effekt av en ny behandling och publicerats i ansedda journaler kunde upprepas (7). Han manar därför till försiktighet då det gäller att tolka rapporterade effekter av nya behandlingar. Invänta bekräftande studier, lita mer på stora randomiserade

undersökningar än på metaanalyser av ett flertal mindre studier. Och gläd dig över att evidensen inte fattar beslut, att den enbart ger redskap åt den som fattar besluten (8).

JOHAN LUNDIN

1. Malt UF. Effektiviteten av behandling av psykosomatiska sjukdomar. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2005;165:36.
2. Tuovinen T, Lehtonen J. Effektiviteten av psykoterapi. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2005;165:28.
3. Louhiala P, Hemilä H. Näyttöön perustuva lääketiede - hyvä renki mutta huono isäntä. Duodecim 2005;121:1317-1325.
4. Leinonen E. Vad har vi lärt oss under 50 år om effektiviteten av antidepressiva läkemedel? Finska Läkaresällskapets Handlingar 2005;165:23.
5. Burke HB. Discovering patterns in microarray data. Mol Diagn 2000;5(4):349-57.
6. Reid JF, Lusa L, De Cecco L, Coradini D, Veneroni S, Daidone MG, Gariboldi M, Pierotti MA. Limits of predictive models using microarray data for breast cancer clinical treatment outcome. J Natl Cancer Inst 2005;97(12):927-30.
7. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. JAMA 2005;294(2):218-28.
8. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002;324(7350):1350.

Från Daniel till optimal resursfördelning på 2000-talet

Gör ett försök med dina tjänare i tio dagar
Daniel 1:12

Hälsovården är en högt värderad grundsten för välfärdsstaten. I takt med att den allmänna sektorn har vuxit, har även medvetandet om att de tillgängliga samhällsresurserna är begränsade vuxit. Samtidigt står hälsosektorn inför ökande kostnader, inte minst för att den biomedicinska utvecklingen leder till allt dyrare teknik inom hälsovården. I detta läge är en optimal allokering av hälsovårdens resurser både en rättvisefråga och en nödvändighet.

Hur skall vi få mest hälsa för våra skattepengar? En optimering kan inte lyckas utan att vi har utvärderande forskning som stöd för prioriteringsbesluten. Intuitiva bedömningar är inte alltid riktiga. Det är inte självklart att mer hälsa uppnås med en ambulanshelikopter än med exempelvis satsningar på åldringsvården (1). Utvärderingen av alternativa satsningars effekter bör göras med god forskningsmetodik för att ge sanna svar.

Väl utförda randomiserade studier är en "gyllene" standard inom evalueringsforskningen (2). I vissa fall, t.ex. vid utvärdering av lagstiftning, är randomisering svår att uppnå, men även i dessa fall bör utvärderingen göras med jämförelse med en kontrollgrupp. Denna princip för utvärdering är känd sedan gammaltestamentliga tider (se textruta).

Under de senaste årtiondena har metodiken för empiriska utvärderingar av offentliga tjänster utvecklats kraftigt tack vare två internationella forskarnätverk. Cochrane-nätverket (3) arbetar för högklassig och uppdaterad utvärdering av interventioner inom hälsovården, och dess yngre syster Campbell-nätverket (4) arbetar för evaluering av social- och kriminalvård samt utbildning.

Effektevaluering är ett högaktuellt tema inom mentalvården, som kämpar för sitt existensberättigande. Den finländska mentalvården har sedan 1990 förlorat uppskattningsvis en fjärdedel av sina resurser. Till en del har detta berott på negativa och fördomsfulla attityder och oinformerade åsikter om mentalvårdens effektivitet. Detta temanummer visar att den samlade evidensen för interventioner inom mentalvårdssektorn är stark. Mentalvården kan med fog hävda att såväl

medicinska som psykosociala åtgärder för mental hälsa har visats ha effekt. Nu är det dags för den övriga hälsovården och beslutsfattare att få upp ögonen för den outnyttjade potential som finns i den moderna evidensbaserade mentalvården. Samtidigt gäller det att satsa på hälsofrämjande verksamhet, prevention, behandling och rehabilitering i rätt proportion till de psykiska störningarnas ökande betydelse. I dag orsakar psykiska störningar en fjärdedel av all morbiditet i Finland (mätt i sjukdagar), och psykiska störningar är den vanligaste orsaken till förtida invalidpension (5). Mentalvården nuvarande resurstilldelning står inte i proportion till de psykiska störningarnas betydelse för folkhälsan.

Paulo-stiftelsens symposium 2004 "Effectiveness Research in Psychiatry" var ett led i ansträngningarna för att öka medvetenheten om effekterna av interventioner inom psykiatri. Stiftelsens styrelses fördomsfria inställning och ett enträget arbete av symposiets primus motor, emeritusprofessor Ranan Rimón, möjliggjorde ett högklassigt internationellt symposieprogram. Detta temanummer av Finska Läkaresällskapets Handlingar innehåller ett urval av de teman som behandlades vid symposiet.

KRISTIAN WAHLBECK

REFERENSER

1. FinOHTA: Lääkintähelikopterin vaikuttavuus [ambulanshelikopterverksamhetens effektivitet]. FinOHTAs rapporter 12. Helsingfors: Stakes 2000.
2. Wahlbeck K, Tuunainen A. The Cochrane Collaboration in psychiatry: from evidence to practice. *Psychiatria Fennica* 31:41-45, 2000.
3. <http://www.cochrane.org>
4. <http://www.campbellcollaboration.org>
5. Pirkola S., Sohlman B. (red.). Psykisk hälsa i Finland. Nyckeltal från Finland. Saarijärvi, Stakes 2005.

Gör ett försök med dina tjänare i tio dagar, och låt oss giva grönsaker att äta och vatten att dricka.

Sedan må du jämföra vårt utseende med de ynglingars, som hava ätit av konungens mat; och efter vad du då anser må du göra med dina tjänare

Och han hörde dem därutinnan och gjorde ett försök med dem i tio dagar

Och efter de tio dagarnas förlopp befunnos de vara fagrare att skåda och stadda vid bättre hull än alla de ynglingar, som hade ätit av konungens mat

Daniel 1:12-16, 1903 års översättning



Johan Edgren håller tal på trädgårdsfesten med anledning av att Fastighets Ab Gryningen till Finska Läkaresällskapet överlätit fontänskulpturen "Otium saxorum" av skulptören Jarmo Vellonen.

Vad säger oss ”efterstudier” och metaanalys om effektiviteten av interventioner för mental hälsa?

JOHN P.A. IOANNIDIS

Metaanalys har accepterats som den högsta nivån i evidenshierarkin och den kan erbjuda kvantitativa metoder också för att bedöma systematiska fel i klinisk forskning. Här diskuterar vi vissa empiriska tillämpningar inom området mental hälsa. För det första lägger vi fram evidens för en suboptimal balans vid rapporteringen av för- och nackdelar i kliniska prövningar vid psykisk ohälsa. För det andra framläggs evidens om i vilken mån små prövningar ger samma resultat som stora. Stora kliniska prövningar är mycket ovanliga vid psykisk ohälsa, och kan, då de genomförs, ibland ge andra resultat än små prövningar. Till sist framläggs empiriska data om huruvida evidensen förändras med tiden. Tillämpningen av rekursiv kumulativ metaanalys tyder på att tidiga prövningar kan ge fördelaktigare resultat än senare prövningar, speciellt vid läkemedelsterapi.

VAD KAN METAANALYS ERBJUDA EVIDENS-BASERAD MEDICIN?

Evidensbaserad medicin lägger stor vikt vid att kritiskt granska samlad information inom hälso- och sjukvården samt att åstadkomma en systematisk syntes av data från olika studier av samma kliniska spørsmål eller forskningsfråga. Inom flera system för rangordning av evidenshierarkin har metaanalys under det senaste decenniet nått en topposition av utomordentlig betydelse.

Metaanalys omfattar en samling kvantitativa metoder som syftar till att på ett gediget matematiskt sätt integrera tillgänglig information om en specifik fråga. Ändamålet med metaanalys ses ofta som ett försök få sammanfattade uppskattningar av olikartad information, men det är antagligen en missuppfattning om vad denna forskningsmetod omfattar. Metaanalys kan visserligen förbättra styrkan i att upptäcka skillnader eller att övertygande visa att det inte finns skillnader mellan de jämförda modaliteterna. Att upptäcka, bedöma och förklara olikhet (heterogenitet) är dock antagligen ett intressantare mål för metaanalys än den enkla datasyntesaspekten

(1). På senare tid har det utvecklats flera kvantitativa metoder som gör det möjligt att analysera källorna till heterogenitet och systematiskt fel. Detta tillvägagångssätt kan öka vår insikt om kliniska interventioner, klarlägga problem med tidigare forskning och antyda prioriteringar med avseende på framtida forskning.

I de medicinska vetenskaperna har metaanalys tillämpats främst för datasyntes från randomiserade kliniska prövningar. Men det finns även ett ökande intresse för till-

FÖRFATTAREN

John P.A. Ioannidis är professor och chef för institutionen för hygien och epidemiologi vid medicinska fakulteten vid universitetet i Ioannina, Grekland och biträdande professor i medicin vid Tufts University School of Medicine, Boston, USA. Han är intresserad av evidensbaserad medicin samt klinisk och molekylär epidemiologi.

lämpningar som går ut på att sammanställa och undersöka heterogenitet från icke-randomiserade epidemiologiska data, molekylärmedicinsk information, diagnostiska tester eller prognosfaktorer. Dessa nya tillämpningar innebär egna utmaningar då det gäller att genomföra metaanalys och tolka resultaten.

Termen "efterstudier" är antagligen också missvisande för metaanalys och liknande forskningsmetoder. De data som analyseras är naturligtvis oftast retrospektiva, men denna regel har flera undantag. Prospektiva metaanalyser vinner ökat stöd som ett lockande tillvägagångssätt för att få fram evidens i stor skala. Också retrospektiva metaanalyser är för övrigt "primärforskning" så till vida, att de kan och bör ställa upp sina egna, klart specificerade forskningsobjekt och mål. En stor fördel med en metaanalys är att tillvägagångssätt och protokoll kan vara ytterst standardiserade, i nästan lika hög grad som vid en randomiserad prövning. Dessutom kan systematiska översikter och metaanalyser visa på viktiga brisfälligheter inom den medicinska litteraturen som kräver korrigering. Här följer några exempel på sådana tillämpningar inom området mental hälsa.

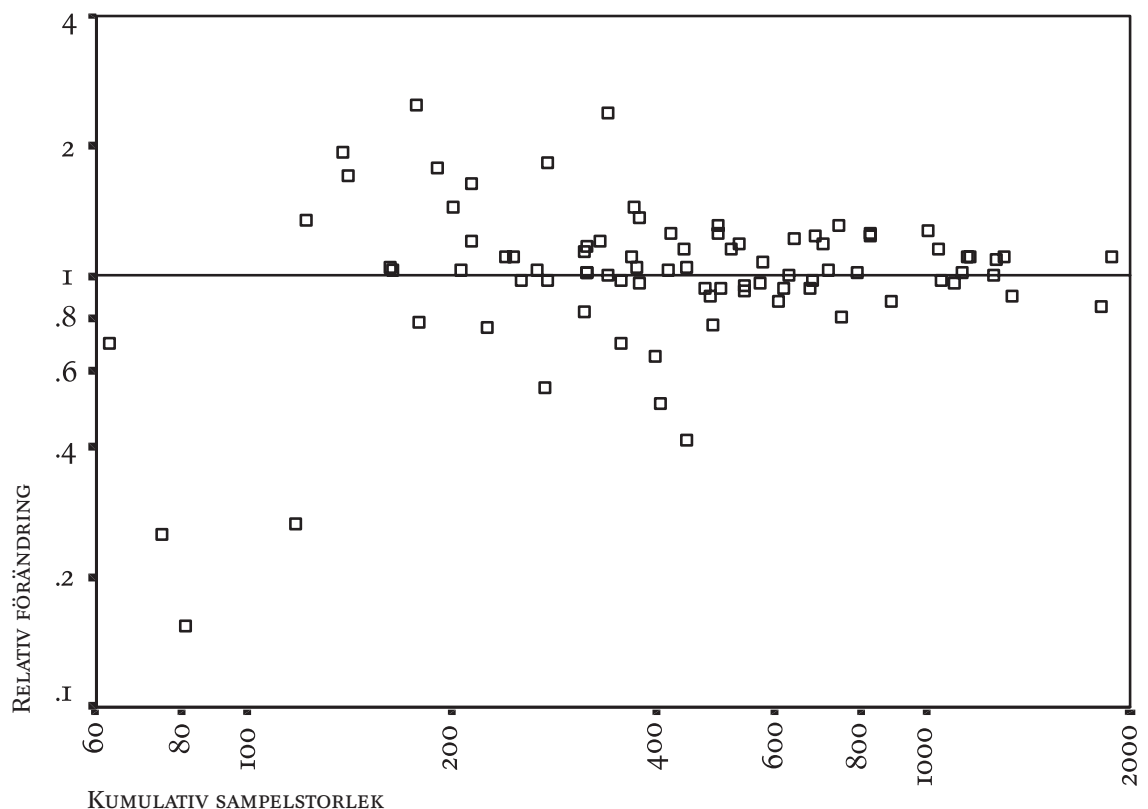
BRISTFÄLLIGHETER OCH SYSTEMATISKA FEL I RAPPORTERAD KLINISK FORSKNING: FÖR- OCH NACKDELAR

Granskningen av kliniska studier inom psykisk ohälsa har visat på flera frågor i planeringen, rapporteringen och tolkningen som kräver uppmärksamhet. Första rangens problem innefattar små sampelstorlekar, fragmentering av litteraturen och användning av hundratals skalor för att mäta utfallet, av vilka många aldrig har validerats. Det ser också ut som om rapporteringsstandarder negligerades. Förhoppningsvis kommer en omfattande tillämpning av Consolidated Standards for Reporting of Trials (CONSORT) att förbättra denna situation i framtiden (2). Vissa faktorer i samband med rapporteringen uppvisar stora brister och kräver speciell uppmärksamhet. Speciellt verkar det finnas en obalans i hur effekt och skadeverkningar behandlas i den medicinska litteraturen. Vi bedömde nyligen 142 randomiserade prövningar från registret PsiTri (tillgängligt på <http://psitri.stakes.fi>) över kontrollerade prövningar inom psykisk ohälsa (3). Vi analyserade dessa prövningsrapporter med avseende på tillräcklighet av och den relativa tonvikten på säkerhetsfrågor i innehållet. Av de 142 prövningarna hade 25

minst 100 randomiserade försökspersoner och minst 50 försökspersoner i var studiearm. I fråga om läkemedelsprövningar hade bara 21,4 procent adekvat rapportering av kliniska skadeverkningar och bara 16,5 procent hade adekvat rapportering av laboratoriebestämd toxicitet, medan 32,0 procent rapporterade både antalet och orsakerna till bortfall på grund av toxicitet i vardera armen. Vid läkemedelsprövningar offrades i medeltal en tiondels sida i resultatrapporterna på säkerhet och 58,3 procent ägnade mera utrymme åt författarnas namn och positioner än åt säkerhet. Ingen av prövningarna av icke-läkemedelsinterventioner (n = 39) hade tillräcklig eller ens delvis tillräcklig rapportering av vare sig kliniska skadeverkningar eller av laboratoriebestämd toxicitet. Det fanns ingen undergrupp som gav betydande utrymme åt säkerhetsfrågor. Dessa data tyder på att säkerhetsrapportering i stor utsträckning negligeras i prövningar av interventioner inom psykisk ohälsa, kanske till och med i större utsträckning än inom andra medicinska områden. Denna brist hindrar bedömningen av förhållandet mellan risk och nytta vid ett rationellt beslutsfattande inom mentalvården. CONSORT-uttalandet utvidgades nyligen i ett försök att ge vägledning för en mer ändamålsenlig och omfattande rapportering av skadeverkningar i kliniska prövningar (4). Det återstår att se om rapporteringen av skador kommer att förbättras i framtiden.

EN JÄMFÖRELSE MELLAN STORA OCH SMÅ STUDIER

En fråga av betydande intresse är om det finns diskrepans mellan stora och små randomiserade kontrollerade prövningar vid frågor om psykisk ohälsa. Denna fråga har uppmärksamats inom flera andra medicinska områden (5). Vi tog nyligen upp den i samband med interventioner vid psykisk ohälsa (6). Vi gick igenom 161 systematiska Cochrane- och 254 DARE-översikter om interventioner i samband med psykisk ohälsa. Bland dessa identifierade vi 16 metaanalyser med åtminstone en "stor" randomiserad prövning med sampelstorlek > 800 och åtminstone en mindre prövning. Effektstorlekar beräknades särskilt för "stora" och mindre prövningar. Signifikant heterogenitet mellan studierna av olika storlek sågs i fem metaanalyser. Då man beräknade slumpmässiga effekter, skilde sig resultaten av stora och mindre prövningar utöver slumpen i 4 metaanalyser (25 pro-



FIGUR 1. Relativa förändringar av oddskvoterna för återfall i förhållande till den kumulativa sampelstorleken. Relativa förändringar större än 1 visar att nya studier lett till större oddskvoter i metaanalysen, dvs de kumulativa sammanfattande prövningsresultaten är mindre gynnsamma för interventionen under utvärdering ("experimentgruppen").

cent). I tre av dessa diskrepansfall (effekten av dagvård på intelligenskvot, utsättande av antidepressiva läkemedel, risperidon jämfört med typiska antipsykotika vid schizofreni) visade mindre prövningar större effekt än de stora prövningarna. I ett fall sågs det motsatta (olanzapin jämfört med typiska antipsykotika vid schizofreni). I fyra metaanalyser skilde sig effektstorleken mer än dubbelt mellan stora och mindre prövningar. Olika kvalitets- och designparametrar identifierades som potentiella förklaringar till vissa diskrepanser. Den första slutsatsen av denna undersökning är att stora prövningar är sällsynta vid psykisk ohälsa. Flera stora prövningar borde genomföras – och så länge de inte finns har metaanalyser en stor uppgift att fylla. Resultaten av stora prövningar överensstämmer oftast med resultaten av mindre studier, men diskrepanser

förekommer, så man måste vara försiktig när endast begränsade data finns att tillgå. Både stora och mindre prövningar borde granskas noggrant eftersom de utgör en obruten kedja av meningsfull evidens.

HUR MYCKET ÄNDRAS EVIDENSEN MED TIDEN?

Längs samma linjer undersökte vi också om säkerheten och uppskattningen av effekten och tolerabiliteten av interventioner vid psykisk ohälsa förändras med tiden, då flera prövningar i samma ämne tillkommer. Resultaten av metaanalyser kan och bör alltid uppdateras när nya data publiceras, och denna princip har accepterats av Cochrane-samarbetet åtminstone för alla Cochrane-översikter. Vi undersökte empiriskt 100 metaanalyser

(1 024 prövningar med 99 303 deltagare) där utfallet var död, återfall, misslyckande eller bortfall, med 5 prövningar publicerade under 3 olika år (7). Åtta metaanalyser nådde vid någon punkt formell statistisk signifikans ($p < 0,05$) men miste senare denna signifikans när data från flera prövningar samlades. I typiska fall upplöstes här stora effektstorlekar vid tidiga prövningar i och med ytterligare evidens. Med 500 randomiserade försökspersoner kunde förändringarna i oddskvoten senare bli mer än 1,5-faldiga i 95 procent av fallen. För utfallen död, återfall (Figur 1) och misslyckande var en minskning av effektstorleken något vanligare än en ökning av effektstorleken när fler data blev tillgängliga (157 mot 125, $p = 0,06$). Detta var tydligast vid jämförelser mellan läkemedelsbehandlingar och placebo (79 mot 51, $p = 0,009$). Utgående från dessa fynd slöt vi oss igen till

att evidens som baserar sig på ett litet antal deltagare i randomiserade prövningar bör tolkas försiktigt vid alla interventioner inom psykisk ohälsa. Speciellt kan en tidig effekt av läkemedelsterapi ibland överskattas.

SLUTSATSER

Sammantaget kan metaanalyser erbjuda ett sätt att få svar på specifika frågor av intresse genom att man ställer olika delar av tillgänglig evidens mot varandra. Vid sidan av tillämpningar som ger svar på enskilda frågor, är det lika eller kanske ännu mer intressant att använda dessa metoder för att få insikt i tillförlitligheten och osäkerheten i fråga om kliniska forskningsfynd i allmänhet. Att identifiera bristfälligheter kan bidra till bättre planerade studier och klarare kliniska svar i framtiden.

JOHN P.A. IOANNIDIS, MD

INSTITUTIONEN FÖR HYGIEN OCH EPIDEMIOLOGI, MEDICINSKA FAKULTETEN VID UNIVERSITETET I IOANNINA, IOANNINA 45110, GREKLAND

INSTITUTE FOR CLINICAL RESEARCH AND HEALTH POLICY STUDIES
TUFTS-NEW ENGLAND MEDICAL CENTER,
TUFTS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE,
BOSTON, USA

jioannid@cc.uoi.gr

REFERENSER

1. Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet* 1998; 351:123-7.
2. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*; 2001; 134:663-94.
3. Papanikolaou PN, Churchill R, Wahlbeck K, Ioannidis JP. Safety reporting in randomized trials of mental health interventions. *Am J Psychiatry*; 2004;161:1692-7.
4. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D; CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*; 2004;141:781-8.
5. Cappelleri JC, Ioannidis JP, Schmid CH, de Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, Lau J. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare? *JAMA*; 1996;276:1332-8.
6. Contopoulos-Ioannidis DG, Gilbody SM, Trikalinos TA, Churchill R, Wahlbeck K, Ioannidis JP. Comparison of large versus smaller randomized trials for mental health-related interventions. *Am J Psychiatry*; 2005;162:578-84.
7. Trikalinos TA, Churchill R, Ferri M, Leucht S, Tuunainen A, Wahlbeck K, Ioannidis JP; EU-PSI project. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. *J Clin Epidemiol*; 2004;57:1124-30.

Borde vi sålla för depression?

SIMON GILBODY

Depression är en svåridentifierbar, allvarlig och vanlig störning. Det har hävdats att identifieringen av depression kunde förbättras genom rutinmässig användning av frågeformulär för egenskattning av depression. I artikeln presenteras en aktuell Cochrane-översikt, som visar att även om identifieringen av patienter med depression ökar marginellt när egenskattning utförs rutinmässigt, så leder sållningen inte till förbättringar i behandlingen av depression. Befintlig evidens avråder från rutinmässig sållning av depression i hälso- och sjukvården.

BAKGRUND

Depression drabbar mellan 5 och 10 procent av alla individer under ett års tid och är den tredje vanligaste besöksorsaken inom primärvården (1). Av patienter med depression söker 80 procent vård för icke-specifika fysiska symtom (2), utan att de spontant för på tal den psykiska bakgrunden till sina problem (3). Det har rapporterats att man inom primärvården inte känner igen depressiva symtom hos cirka 50 procent av mottagningspatienter med depressiva störningar (som säkerställt med forskningsinriktad diagnostisk intervju) (4). Liknande problem finner man också på allmän sjukhus, där det förekommer betydande underdiagnostisering och vårdbehov som inte tillgodoses (5).

Depression står i samband med en avsevärd minskning av funktionsförmågan och livskvaliteten (6). Deprimerade patienter använder mellan 50 och 100 procent mer allmänmedicinska hälso- och sjukvårdstjänster än liknande patienter utan depressiv sjukdom (7). Den ökade ekonomiska börda som depression för med sig, uppkommer som en följd av förlusten av funktionsförmåga och produktivitet samt en mer omfattande användning av hälso- och sjukvårdstjänster. Den ekonomiska bördan är större än de resurser som satsas på behandling (8, 9).

Flera tillvägagångssätt har förespråkats för att öka depressionsbehandlingens kvalitet i icke-specialistmiljö. Vissa av dem har omfattat förbättringar i behandlingsprocessen,

så som personligt ombud och samarbete i vården (sk. collaborative care) (10), medan andra har gällt utbildningsstrategier för att öka husläkares och annan icke-mentalvårdspersonals kunskaper och skicklighet (11). En lösning som har rekommenderats är att man utnyttjar en kort självbedömning som hjälp vid identifieringen av depression (12). En sådan egenskattning har hittills betecknats som sållningsinstrument eller sk case-finding instrument. Ett sådant tillvägagångssätt verkar ytligt sett lockande, eftersom det finns instrument som är kortfattade, lätta att tillämpa och poängsätta, psykometriskt stabila (validerade och tillförlitliga) samt godtagbara för patienterna (13).

Den rutinmässiga användningen av dessa instrument mötte till en början motstånd men har på senare tid vunnit stöd i policyuttalanden av Preventative Services Task Force (14) och Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (15) i USA samt det brit-

FÖRFATTAREN

Dr. Simon Gilbody är Senior Lecturer för hälsovårdsforskning i mentalvårdstjänster vid avdelningen för hälsovetenskap vid University of York. Han är aktiv i Cochrane-samarbetet och redaktör vid Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group (CCDAN).

tiska National Institute of Clinical Excellence (NICE) (16). Potentiellt kan dessa instrument i betydande grad förbättra icke-specialisters förmåga att känna igen och hantera depression, men man kan inte utgå från att så är fallet. Att använda sig av instrument för sällning och finande av fall är inte heller en kostnadsneutral verksamhet, eftersom man måste investera betydande resurser och tid om varje patient inom primärvården och på allmänsjukhus skall fylla i ett enkätformulär. Också enkla kvalitetshöjande strategier måste stödjas av evidens om klinisk nytta och kostnadseffektivitet.

För att skingra denna osäkerhet om effekt av rutinmässigt använd egenskattning har en Cochrane-översikt genomförts. Resultaten av översikten stöder inte sällning som intervention lika mycket som tidigare översikter på området (17). Översikten gjordes med Cochrane-samarbetets rigorösa metoder (18), så att bara evidens med minsta möjliga systematiska fel togs med, dvs randomiserade kontrollerade kliniska prövningar. Studier som innefattade en betydligt intensifierad vård, såsom studier av personliga ombud, togs inte med i denna översikt för att testa den övergripande effektiviteten av sällning i och för sig (19).

Tolv studier (med 5 693 patienter) uppfyllde inklusionskriterierna. Man gjorde en meta-analys enligt sk random effects-modell och undersökte heterogeniteten med logistisk metaregression. Vi kom fram till följande resultat: 1. att upptäcka depression: kliniker kunde nätt och jämt bättre känna igen depression med stöd från egenskattningsinstrument för sällning/finande av fall (relativ risk 1,38; 95 procent konfidensintervall 1,04 till 1,82). Man fann dock betydande heterogenitet ($I^2 = 71$ procent) mellan studierna och belägg för systematiskt publikationsfel. Den mest troliga orsaken till denna heterogenitet var studiernas rekryteringsmetoder. 2. vården av depression: det fanns ingen effekt på hanteringen av depression i allmänhet (relativ risk 1,34; 95 procent konfidensintervall 0,98 till 1,84) eller på hur antidepressiva läkemedel ordinerades (relativ risk 1,19; 95 procent konfidensintervall 0,82 till 1,73). Man fann även här heterogenitet mellan studierna ($I^2 = 81$ procent).

3. depressionens utfall: få studier rapporterade hur sällningsinstrument för egenskattning inverkar på depressionens egentliga

utfall, och det var inte möjligt att statistiskt sammanslå dem. Tre av fyra studier rapporterade dock ingen klinisk effekt ($p < 0,05$) vid vare sig sex eller tolv månader. Inga studier undersökte kostnadseffektiviteten av sällning som strategi.

DISKUSSION

Sällningsundersökningar kan bara försvaras om instrumentet är (1) exakt; (2) resulterar i effektivare behandling än annars skulle vara fallet och (3) gör det med ett fördelaktigt förhållande mellan kostnader och nytta (20–22). Man bestämmer traditionellt ett sällningsinstruments exakthet genom att undersöka sensitiviteten, specifiteten och det prediktiva värdet (23). Det är dock det prediktiva värdet som är mest intressant för en praktiskt verksam kliniker – d.v.s. proportionen mellan dem som testet förutsäger har sjukdomen och dem som verkligen visar sig ha den (24). Det är osannolikt att detta värde skulle vara större än 50 procent i icke-specialistmiljö.

Det andra kriteriet som måste uppfyllas av ett sällningsinstrument är att användandet av instrumentet resulterar i effektivare behandling. Den evidens som skisseras i den aktuella översikten visar klart att det inte finns understöd för sällning i detta hänseende. Också i de fall då rutinmässig respons ändrar den kliniska handläggningen, fann man i allmänhet att det därpå följande kliniska resultatet inte hade förbättrats (t.ex. 4).

Det sista kriteriet som skall uppfyllas är att fördelarna med sällning bör uppväga kostnaderna. Kostnaderna kan omfatta de kostnader (i pengar, tid och förlorade tillfällen) som uppkommer då man rutinmässigt börjar mäta resultaten, men inga studier i denna översikt mätte detta. Dessutom måste man i kostnaderna inkludera den skada som kan åstadkommas av rutinmässig sällning, genom att man börjar behandla personer som felaktigt har konstaterats ha någon psykisk störning ("falskt positiva") eller genom att remittera vidare eller vidta åtgärder för personer som tros ha ett emotionellt problem, fast problemet kan gå över av sig självt.

Ytterligare undersökningar behövs kring alla dessa faktorer, och så länge sådana studier inte finns, skulle det vara oklokt att rekommendera rutinmässig sällning med egenskattning för rutinmässig användning.

Slutsatsen är att forskning av hög kvalitet i form av randomiserad evidens visar att sällning i och för sig inte förbättrar depres-

sionsbehandlings kvaliteten. Ett antal alternativa strategier för att förbättra kvaliteten och resultaten av depressionsbehandling finns tillgängliga; de omfattar personligt ombud och samarbete i vården (25). Att ta i bruk sållning som en snabbkur för kvalitetsförbättring bör motarbetas.

DR. SIMON GILBODY PhD MB MRCPsych
SEEBOHM ROWNTREE BUILDING
DEPT. OF HEALTH SCIENCES, UNIVERSITY OF
YORK, YORK, YO10 5DD, STORBRITANNIEN
sg519@york.ac.uk

REFERENSER

1. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer HY. Office of National Statistics: Psychiatric Morbidity Among Adults Living in Private Households, 2000. London: HMSO, 2001.
2. Kessler D, Lloyd K, Lewis G, Gray DP. Cross sectional study of symptom attribution and recognition of depression and anxiety in primary care. *BMJ* 1999;318:436–40.
3. Goldberg D, Bridges K. Somatic presentation of psychiatric illness in primary care setting. *J Psychosom Res* 1988;32:137–144.
4. Dowrick C, Buchan I. Twelve month outcome of depression in general practice: does detection or disclosure make a difference? *BMJ* 1995;311:1274–1276.
5. Katon W, Ciechanowski P. Impact of major depression on chronic medical illness. *J Psychosom Res* 2002;53:859–63.
6. Wells KB, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Greenfield S, Ware JE, Jr. Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or fee-for-service care. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262(23):3298–302.
7. Simon GE, Katzelnick DJ. Depression, use of medical services and cost-offset effects. *J Psychosom Res* 1997;42:333–344.
8. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003;64:1465–75.
9. Thomas C, Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000. *Br J Psychiatry* 2003;183:514–519.
10. Von Korff M, Goldberg D. Improving outcomes of depression: the whole process of care needs to be enhanced. *BMJ* 2001;323:948–949.
11. Thompson C, Kinmonth AL, Stevens L, et al. Effects of clinical-practice guideline and practice-based education on detection and outcome of depression in primary care: Hampshire Depression project randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:185–191.
12. Wright A. Should general practitioners be testing for depression? *British Journal of General Practice* 1994;44:132–135.
13. Williams JW, Pignone M, Ramirez G, Stellato CP. Identifying depression in primary care: a literature synthesis of case-finding instruments. *Gen Hosp Psych* 2002;24:225–237.
14. US Preventative Services Task Force. Guide to Clinical Preventative Services. second ed. Alexandria, Va: International Medical Publishing, 1996.
15. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for Depression: Systematic Evidence Review Number 6. Rockville MD: AHRQ, 2002.
16. National Institute for Clinical Excellence. Depression: core interventions in the management of depression in primary and secondary care. London: HMSO, 2004.
17. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, Burchell CM, Orleans CT, Mulrow CD, et al. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:765–76.
18. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.4 [updated March 2005]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
19. Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Screening and case finding for depression - review under submission. The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 2005.
20. Wilson JM, Junger CT. Principles and practice of screening for disease: World Health Organization Public Health Paper 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
21. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971;27:3–8.
22. Mant D, Fowler G. Mass screening: theory and ethics. *BMJ* 1990;300:916–18.
23. Knottnerus JA, van Weel C, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002;324:477–80.
24. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A basic science for clinical medicine*. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1991.
25. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003;289:3145–51.

Effektiva interventioner för depression i primärvård

RACHEL CHURCHILL

I primärvården är depression ett av de stora problemen inom mental ohälsa. Ett antal interventioner finns att tillgå för akut behandling av depression. Systematiska översikter genomförda av Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group (CCDAN) har utvärderat effekten av ett antal interventioner som är relevanta för behandlingen av depression i primärvården. För Paulosymposiet i Lahtis i maj 2004 gjordes en genomgång av CCDAN-översikter. Syftet var att fastställa vilka interventioner som hade visats vara effektiva, ineffektiva eller potentiellt skadliga, eller för vilka evidensen för effekt fortfarande var oklar. De översikter som visade på effekt sammanställdes, och författarnas slutsatser diskuterades. Resultaten visade på värdet av systematiska översikter för att demonstrera behandlingseffekt, men de underströk också begränsningarna inom den primärforskning som borde ge vägledning för specifik behandling inom primärvården.

DEPRESSIONSSYNDROMET

Termen depression beskriver ett brett spektrum av sinnestillstånd, beteenden och känslor som sträcker sig från någonting som är en normal reaktion på vardagslivet, via livslång mild fluktuerande depression (dystymi) till syndromet egentlig depression och dess allvarligaste form, psykotisk depression (1). Centrala faktorer i depression är sänkt sinnesstämning, förlorat intresse för aktiviteter som normalt är lustfyllda, försämrad koncentration och minnessvårigheter, samt känslor av värdelöshet som ofta är kopplade till med självmordstankar. Depressionen kan också omfatta fysiska symtom som sömn-

störningar, viktförändring, trötthet och de somatiska symtomen på ångest. Depression är en vanlig störning, som ändå kan föra med sig betydande funktionsinskränkningar och ge upphov till stark vånda och lidande bland patienterna. Inskränkningarna på många funktionsområden kan vara lika stora som eller större än de som kroniska medicinska tillstånd ger; de medför också en stor börda för andra familjemedlemmar (2).

DEPRESSIONENS PREVALENS OCH INCIDENS

Depression är en av de vanligaste sjukdomarna. Varje år kommer en kvinna av 15 och en man av 30 att drabbas av depression, och varje allmänpraktiker kommer att träffa mellan 60 och 100 personer med sjukdomen (3). Depression tenderar att vara en återkommande sjukdom; bara en liten del av depressionerna i samhället utgörs av depressiva engångsepisoder. De flesta patienter med depression söker sig först till primärvården och sköts av allmänläkare och deras primärvårdslag (4), och mer än 50 procent av patienter som besöker sin primärvårdsmottagning kan uppvisa vissa depressionssymtom (5). Ungefär 10 procent

FÖRFATTAREN

Dr. Rachel Churchill är Senior Lecturer vid avdelningen för hälsovårdsforskning, Institute of Psychiatry, Kings Collage London. Hon är en av initiativtagarna till och nuvarande huvudredaktör för Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group.

av mottagningsbesökarna uppvisar antingen svår depression eller mildare episoder, så att åtminstone en patient per dag på mottagningen lider av mild eller mer allvarlig depression. Sjukdomen undgår tämligen ofta diagnos, eftersom det finns en 50 procents möjlighet att man inte inser att patienterna lider av depression, även om de kommer till mottagningen (6, 7). I Storbritannien handlägger primärvården omkring 90 procent av de fall som diagnostiseras (8). Allt som allt har man uppskattat att mellan 9 (4) och 12 procent (1) av dem som konsulterar sin allmänläkare för ett psykiskt problem senare remitteras till den specialiserade sjukvården för bedömning och konsultation. Av de patienter som fått depressionsdiagnos inom primärvården skickas tre av 1 000 till psykiater och bara ungefär en av 1 000 tas in på sjukhus.

HANDLÄGGNING AV DEPRESSION

Handläggning av depression omfattar vanligen en räkna behandlingsmetoder. Hit hör antidepressiva läkemedel, såsom tricykliska läkemedel (TCA), selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI), monoaminoxidasinhibitorer (MAOI) och reversibla monoaminoxidasinhibitorer (RIMA), samt psykologiska behandlingar som olika slag av kognitiva terapier och beteendeterapier, psykodynamisk psykoterapi, supportiva terapier och rådgivning. Dessa behandlingsmetoder kan erbjudas som en enstaka åtgärd eller kombineras, ofta beroende på patientens önsknings. Antidepressiva läkemedel kan vara effektiva vid behandlingen av egentlig depression (9). De har bäst effekt på episoder som är svåra eller medelsvåra. Ett stort antal antidepressiva finns nu att tillgå, och kliniker har olika preferenser vid sitt val av förstahandsbehandling. Det finns en betydande mängd evidens om effektiviteten, toleransen och säkerheten av antidepressiva läkemedel vid behandlingen av depression. Ett antal systematiska översikter och metaanalyser av dessa data har genomförts för att undersöka bland annat effektiviteten och toleransen av enstaka läkemedel (10, 11, 12), olika kategorier av antidepressiva läkemedel (13, 14, 15), samt effekterna av de olika kategoriernas specifika farmakologiska egenskaper (16). Läkemedelsbehandling kombineras ofta med psykologisk behandling också för medelsvårt sjuka patienter, trots att många människor i den lindrigare ändan av de depressiva sjukdomarnas spektrum antas svara bättre på enbart psykologisk intervention (17).

DEN BÄSTA TILLGÄNGLIGA EVIDENSEN FÖR BEHANDLING AV DEPRESSION I PRIMÄRVÅRDEN

Randomiserade kliniska prövningar (RCT) anges ofta vara en "gyllene" standard för att utvärdera olika behandlingsinterventioner. De utgör också den mest välgrundade evidenskällan för olika behandlingsformers kliniska effektivitet, trots sina begränsningar. Vid RCT fördelas lämpliga försökspersoner slumpmässigt på olika behandlingar eller en kontrollintervention (som kan vara placebo eller "sedvanlig behandling"). Man strävar efter att genomföra behandlingarna under förhållanden som minimerar potentiella systematiska fel och minskar inflytandet av variabler som kan påverka resultatet. Enstaka studier saknar dock ofta den statiska styrkan att upptäcka, eller med säkerhet utesluta, en måttlig men kliniskt viktig skillnad mellan två behandlingar. En prövning kan således visa på att ingen statistiskt signifikant behandlingseffekt föreligger när en sådan effekt i verkligheten finns – ett falskt negativt fel, d.v.s. av typ II. Det finns många exempel på sådana studier med låg styrka inom forskningen i mental ohälsa. Till exempel visade Hotopf och medarbetare att bara 10 procent av 122 prövningar av antidepressiva läkemedel kunde ha upptäckt en 20 procents skillnad i tillfrisknande mellan TCA- och SSRI-medel med 80 procents styrka och 95 procents konfidens (18).

SYSTEMATISKA ÖVERSIKTER OCH META-ANALYSER

Under de senaste tio åren har det funnits ett ökande intresse för att utveckla mer strukturerade och vetenskapliga tillvägagångssätt för översikter ägnade att ge explicit formulerade, reproducerbara, aktuella sammandrag av effekten av hälsovårdsinterventioner (19). Systematiska översikter, som de som publiceras och regelbundet uppdateras i The Cochrane Library (tillgänglig på <http://www.thecochranelibrary.com>), sammanställs med ett systematiskt tillvägagångssätt för att minimera systematiska och slumpmässiga fel. Procedurerna dokumenteras i metoddelen av översikterna (20). Systematiska översiktsmetoder bidrar till att begränsa potentiella systematiska fel vid urvalet av studier och systematiska publikationsbias (snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att man föredrar att publicera undersök-

ningar som givit positivt resultat). Genom att systematiskt identifiera, noggrant granska, tabellföra och – där det är lämpligt – integrera alla relevanta studier, möjliggör systematiska översikter en mer objektiv bedömning. De kan därför bidra till att undanröja osäkerheter då grundforskningen, klassiska översikter, redaktionella kommentarer och kliniska riktlinjer inte är samstämmiga. Systematiska översikter erbjuder bättre statistisk styrka för att bedöma en interventions verkan och ökar precisionen vid bedömningen av den samlade effekten. I många fall kan man göra en metaanalys för att få en syntes av de numerära resultaten från en grupp av liknande studier som gör samma jämförelser. Metaanalyser innebär en statistisk sammanslagning av resultaten av en grupp oberoende primärstudier till en enda uppskattning av interventionseffekten. Där det är möjligt att göra metaanalys, får man en större styrka i att upptäcka eller utesluta relativt små effekter, vilket utgör ett lockande alternativ till att utföra en ny, stor primärstudie med tillräcklig styrka.

Det har gjorts ett antal översikter inom Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group (CCDAN) med relevans för användningen av antidepressiva läkemedel i primärvårdsbehandlingen av patienter med depression. Många av översikterna påvisar effektiviteten av allmänt tillämpade behandlingar. Till exempel visade Moncrieff och medarbetare (21) att tricykliska antidepressiva var effektivare än aktiv placebo (effektstorlek = 0,39; 95 procent konfidensintervall 0,24 till 0,54) vid behandlingen av personer med depression. Geddes och medarbetare (13) visade att det inte fanns några skillnader i effektiviteten mellan antidepressiva av kategorierna SSRI och tricykliska (effektstorlek = 0,035; 95 procent konfidensintervall -0,006 till 0,076). Guaiana och medarbetare (22) visade att amitriptylin var minst lika effektivt som övriga tricykliska och nyare substanser (oddskvot = 1,12; 95 procent konfidensintervall 1,01 till 1,23). Furukawa och medarbetare (23) visade att tricykliska antidepressiva i låg dos var mer effektiva än placebo (relativ risk = 1,65; 95 procent konfidensintervall 1,36 till 2,0 vid fyra veckor och 1,47; 95 procent konfidensintervall 1,12 till 1,94 vid sex till åtta veckor). För behandling av personer med dystymi visade Lima och Moncrieff (24) att antidepressiva läkemedel var effektivare än placebo (relativ risk 0,68; 95 procent konfidensintervall 0,59 till 0,78) utan skillnader mellan eller inom läkemedelsgrupperna. Lima och Hotopf (25)

fann inga signifikanta skillnader i effektivitet mellan olika kategorier av antidepressiva (relativ risk = 1,14; 95 procent konfidensintervall 0,84 till 1,54).

EVIDENSBASENS BEGRÄNSNINGAR

Trots de många uppmuntrande resultaten från dessa översikter, betonar deras författare ett antal potentiella begränsningar med den tillgängliga evidensen och uttrycker ett visst tvivel på sin roll i att vägleda klinisk praxis inom primärvården. Till exempel understryker Moncrieff och medarbetare (21) samt Guaiana och medarbetare (22) den dåliga kvaliteten på många av studierna som ingår i deras översikter, medan Geddes och medarbetare (13), Furukawa och medarbetare (23), Lima och Moncrieff samt Lima och Hotopf (25) alla betonar den otillräckliga uppföljningstiden i de studier de har tagit med och ifrågasätter om det går att generalisera från provningsmaterialet.

Liknande problem identifierades i en nyligen genomförd översikt som undersökte effekten av kortvariga psykologiska behandlingar (26). Under de senaste tio åren har man sett en märkbar ökning av antalet patienter inom primärvården som söker icke-farmakologiska sätt att lindra symtomen på depression. Författaren till denna artikel gick igenom av 63 kliniska prövningar för att undersöka om psykologiska behandlingar är verksamma vid depression i allmänhet och för att studera de kliniska och metodiska faktorer som kan ha samband med resultatet. Även om översikten demonstrerade en betryggande effekt av psykoterapi jämfört med sedvanlig behandling (oddskvot = 3,01; 95 procent konfidensintervall 2,27 till 3,99), belastades de inkluderade studierna av metodproblem. Prövningarna var små och använde sig i allmänhet av svaga randomiserings- och fördelningsprocedurer, så att en del av de randomiserade patienterna senare uteslöts ur analyserna. Många fick annan samtidig behandling, såsom antidepressiva läkemedel. Flera av studierna genomfördes av grupper som hade kopplingar till utveckling av den undersökta terapeutiska tekniken, och få kontrollerade hur terapeuten höll sig till terapin. De kliniska skillnader mellan studiepopulationerna som kunde undersökas i heterogenitetsanalyser antydde att depressionens ursprungliga svårighetsgrad, antalet behandlingssessioner som stod till buds och varifrån patienterna rekryterades kunde påverka behandlingseffektens storlek.

Trots det relativt stora antalet studier på detta område, kunde man dra rätt lite slutsatser om den potentiella betydelsen av patienternas sociodemografiska karaktärstiska, den specifika effekten av patienternas behandlingspreferenser, deras motivation och den terapeutiska alliansen, eller effekterna av psykodynamiska och klientcentrerade terapier. Det är också tveksamt om de tillgängliga studierna kan generaliseras till primärvården.

SLUTSATSER

Det finns en betydande mängd evidens från randomiserade kliniska prövningar och systematiska översikter som kan utgöra vägledning vid beslut om vården av patienter med depression. Denna framställning illustrerar värdet av systematiska översikter av RCT för att påvisa behandlingseffekter och för att belysa de områden där mera eller bättre evidens behövs. Den visar också att dessa studier, trots att den tillgängliga evidensen ofta antyder storleken på den effekt som kan förväntas för en genomsnittlig patient, ofta underlåter att utvärdera verkan av potentiellt viktiga karaktärstiska hos patienterna och terapierna. Därför lyckas de inte ge tillräckligt med information om den potentiella effektiviteten av specifika terapier för en enskild individ.

RACHEL CHURCHILL PhD, MSc
COORDINATING EDITOR, COCHRANE
DEPRESSION, ANXIETY AND NEUROSIS REVIEW
GROUP
INSTITUTE OF PSYCHIATRY, HEALTH SERVICES
RESEARCH DEPARTMENT, LONDON, ENGLAND
r.churchill@iop.kcl.ac.uk

REFERENSER

1. Paykel ES and Priest RG. (1992) Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ*; 305; 1198-1202.
2. Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD et al. (1995) Functioning and well-being outcome of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Arch Gen Psychiatry* 52; 11-19.
3. Meltzer H, Gill B, Petticrew M and Hinds K. (1994) OPCS Survey of Psychiatric Morbidity in Great Britain Bulletin No 1. HMSO. London.
4. Department of Health (1999). A National Service Framework for Mental Health. Modern Standards and Service Models. Department of Health. HMSO. London.
5. Freeling P and Tylee A. Depression in general practice. I: Handbook of affective disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.

6. Goldberg D and Huxley P. (1980) Mental illness in the community: The pathway to psychiatric care. London. Tavistock Publications.
7. Blacker CVR and Clare AW. (1987) Depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatry* 150; 737-751.
8. Mann A. (1992) Depression and anxiety in primary care: epidemiological evidence. I Jenkins R, Newton J, Young R (Eds.) The prevention of depression and anxiety. London: HMSO.
9. NHS CRD (1993). Effective Health Care. Number 5. March.
10. Barbui C & Hotopf M. (2001) Amitriptyline v. the rest: Still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psych* 178, 129-44.
11. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, & Anderson I. (2002) Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psych* 180; 396-404.
12. Barbui C, Hotopf M, & Garattini S. Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 58[6], 379-86. 2002.
13. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD001851. DOI: 10.1002/14651858.CD001851.
14. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, Geddes JR, Hardy R, Lewis G, Mason JM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD002791. DOI: 10.1002/14651858.CD002791.
15. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. (2000) *J Affect Dis* 58(1); 19-36.
16. Freemantle N, Anderson IM, & Young P. (2000) Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 177; 292-302.
17. Roth A and Fonagy P. (1996) What works for whom? A critical review of psychotherapy research. New York: Guilford Press.
18. Lewis G, Churchill R, Hotopf M. Systematic reviews and meta-analysis. *Psychol Med* 1997; 27 (1): 3-7.
19. Egger M, Davey Smith G and O'Rourke K. (2001b) Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. (I) Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in context. Egger M, Davey Smith G and Altman D. (Eds). London: BMJ Books.
20. Hotopf M, Lewis G, Normand C. (1997) Putting trials on trial--the costs and consequences of small trials in depression: a systematic review of methodology. *J Epidemiol Comm Health* 51; 354-358.
21. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003012. DOI: 10.1002/14651858.CD003012.pub2.
22. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004186. DOI: 10.1002/14651858.CD004186.
23. Furukawa T, McGuire H, Barbui C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003197. DOI: 10.1002/14651858.CD003197.
24. Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001130. DOI: 10.1002/14651858.CD001130.
25. Lima MS, Hotopf M. Pharmacotherapy for dysthymia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD004047. DOI: 10.1002/14651858.CD004047.
26. Churchill R, Hunot V, Corney R, Knapp M, McGuire H, Tylee A, Wessely S. Brief psychological therapies versus treatment as usual for depression. (Protocol) The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001763. DOI: 10.1002/14651858.CD001763. Genomförd översikt under publicering.

Vad har vi lärt oss under 50 år om effektiviteten av antidepressiva läkemedel?

ESA LEINONEN

Den övergripande verkningsgraden för behandling med olika antidepressiva läkemedel i blandade patientmaterial med klinisk depression har i allmänhet varit mer än 60 procent, jämfört med omkring 30 procent av patienterna som svarar på placebo. Då man jämfört tricykliska antidepressiva (TCA) med selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) hos patienter med depression i allmänhet, har man inte funnit någon skillnad i övergripande effektivitet. När det gäller fortsatt läkemedelsterapi och underhållsbehandling är det inte lika väl känt som vid akutbehandling hur effektiva antidepressiva läkemedel är. Aktiv behandling kan minska återfallskvoten med nästan hälften jämfört med placebo hos patienter som initialt svarade på behandlingen. Omkring hälften av de patienter som har avslutat behandling med antidepressiva kommer att få återfall inom 12 månader, jämfört med en femtedel av dem som fortsätter läkemedelsbehandlingen. I och för sig har effekten av antidepressiva läkemedel inte förbättrats sedan TCA introducerades, och remissionskvoterna är fortfarande långt ifrån fullkomliga. Det kan fortfarande räcka tre till fyra veckor innan läkemedlet börjar verka. De nyare antidepressiva läkemedlen tolereras dock väsentligen bättre än de äldre.

Randomiserade kliniska prövningar (antidepressiva mot placebo) och systematiska översikter har visat att alla slags antidepressiva minskar symtomen vid depressionssjukdomar av alla svårighetsgrader vid akutbehandling av vuxna. Den övergripande verkningsgraden för behandling med olika antidepressiva läkemedel i blandade patientmaterial med klinisk

depression har i allmänhet varit mer än 60 procent jämfört med cirka en tredjedel av patienterna som svarar på placebo (1). Man har konstaterat att 69 procent av patienter som tar placebo klarade sig sämre än en genomsnittlig person som tar ett antidepressivt läkemedel. Det finns dock fortfarande många olösta problem. En betydande minoritet av patienterna får inte ett tillfredställande behandlingssvar, och varje återfall minskar verkningsgraden. Några problem med att utvärdera antidepressiv läkemedelsbehandling visas i tabell I.

De grundläggande verksamma ämnena i "moderna" antidepressiva, tricykliska antidepressiva (TCA) och monoaminoxidasinhibitorer (MAO-I) upptäcktes på 1950- och 1960-talen. De har många biokemiska egenskaper gemensamma med nyare effektiva antidepressiva. De huvudsakliga verkningsmekanismerna för olika typer av antidepressiva presenteras i tabell II.

FÖRFATTAREN

Esa Leinonen är professor i psykiatri vid Tammerfors universitet och överläkare vid psykiatriska kliniken vid Tammerfors universitetssjukhus. Han har publicerat 160 vetenskapliga artiklar inom psykiatrisk läkemedelsbehandling, klinisk psykofarmakologi, psykofarmakogenetik och psykogeriatri.

Tabell I. Problem med att utvärdera antidepressiv läkemedelsbehandling

-
- spontan remission av depressionen
 - starkt svar på placebobehandling. I ungefär en av tre kliniska prövningar har det "aktiva" medlet och placebo uppvisat likadan effekt
 - akut farmakologisk inverkan förklarar inte den fördröjda terapeutiska responsen
 - ungefär en tredjedel av deprimerade patienter svarar inte på en adekvat dos antidepressivum inom fyra veckor
-

Tabell II. Huvudsakliga verkningsmekanismer för antidepressiva

-
- har en akut stimulerande effekt på nivån av monoaminneurotransmittorer
 - blockerar återupptagningen av monoamin (TCA, SSRI, venlafaxin)
 - har en omedelbar interaktion med en eller flera receptorer för neurotransmittorer eller enzymer
 - blockerar enzymet monoaminoxidas (MAO-I)
 - blockerar alfa-2-receptorer (mianserin, mirtazapin)
 - de flesta antidepressiva nedreglerar post- och presynaptiska monoaminreceptorer på lång sikt
 - tolerans för akuta biverkningar
 - terapeutisk inverkan
 - inverkar på genuttryck (?)
-

TCA konstaterades i början vara överlägsna MAO-I vid de flesta typer av depression, speciellt vid svåra former. Därför har TCA kliniskt föredragits framför MAO-I. Det kan dock hända att MAO-I är effektivare vid atypisk depression. Den övergripande risk/nyttokvoten för medicinering med båda grupperna har i allmänhet varit dålig. De har ett lågt terapeutiskt index, rikligt med biverkningar (antikolinerga och kardiovaskulära för TCA) och samverkningar (mat som innehåller tyramin och läkemedel med serotoninaktivitet för MAO-I).

När man har jämfört TCA med SSRI hos depressiva patienter i allmänhet, har man inte funnit någon skillnad i övergripande faktisk verkan (2). Verkningsgraden (mätt som en 50 procents minskning i validerade depressionsskalor) för båda grupperna har varit omkring 60 procent. SSRI kan vara något bättre tålda, eftersom flera patienter i TCA- än i SSRI-grupperna har lämnat prövningarna (3). Bland patienter intagna på sjukhus verkar TCA (t.ex. amitriptylin) vara effektivare än jämförda SSRI (3). Dosnivåer ekvivalenta med 100–200 mg imipramin per dag torde ha den bästa risk/nyttokvoten, större doser ger oftast inte ökad effekt, medan en minskad effekt har påvisats för lägre doser. Det finns

ingen evidens för att något speciellt SSRI-preparat skulle ha större effekt (mer selektivt, kraftigare verkan) än något annat. Venlafaxin har rapporterats öka remissionskvoten jämfört med SSRI (oddskvot [OR] 1,4; antal personer som behöver behandlas [NNT] 14) (4).

Också vid dystymi har effekten av antidepressiva läkemedel jämfört med placebo varit nog så övertygande. Riskkvoten för respons på behandlingen vid akuta prövningar har varit 1,9 och NNT 4 (5). En jämförbar effektstorlek har rapporterats för patienter med depression i samband med kroppslig sjukdom. Hos äldre vuxna har både TCA och SSRI konstaterats minska risken för att de inte svarar på behandlingen med en något större fördel för TCA. Vid egentlig depression har kombinerade data för nyare typer av antidepressiva (icke-TCA) visat att en 50 procents symtomminskning uppnåddes hos 51 procent av de patienter som fick aktiv behandling jämfört med 32 procent hos dem som fick placebo. Den relativa fördelen var alltså 1,6 (6).

Effektiviteten av antidepressiva läkemedel vid fortsatt läkemedelsterapi och underhållsbehandling känner man inte lika bra som vid akutbehandling. Det finns en systematisk metaanalys där man har gått igenom randomiserade kliniska prövningar vid fortsatt

behandling i fyra till sex månader. Man konstaterade att aktiv behandling minskade återfallskvoten med nästan hälften jämfört med placebo hos patienter som initialt svarade på behandlingen (7). Liknande resultat har också rapporterats hos äldre vuxna. Det finns inga översikter om underhållsbehandling men en del randomiserade kliniska prövningar stöder ett minskat återfall med aktiv behandling jämfört med placebo. Detta stärks av att 45 procent av de patienter som har avslutat behandling med antidepressiva riskerar återfall inom 12 månader, jämfört med 19 procent av dem som fortsätter läkemedelsbehandlingen (8). Återfallsrisken (liksom också den preventiva styrkan hos antidepressiva) är störst hos patienter som haft flera tidigare depressionsepisoder.

En kombination av behandling med antidepressiva läkemedel och psykoterapi kan vara mera effektiv än bara någondera. Att lägga till antidepressiva läkemedel till interpersonell eller kognitiv psykoterapi har rapporterats förbättra symtomen vid svåra depressioner men inte vid lindriga till medelsvåra depressioner (9). Det finns rapporter om att kognitiv psykoterapi kan minska risken för återfall inom ett till två år i högre grad än antidepressiva läkemedel. Ytterligare prövningar behövs för att jämföra antidepressiv läkemedelsterapi och olika slags psykoterapi samt kombinationer av dem vid kort- och långsiktig behandling av depressiva sjukdomar.

Andelen biverkningar har i allmänhet varit större med TCA än med SSRI. Skillnaden till förmån för SSRI har varit klar, speciellt beträffande biverkningar av antikolinerg typ, medan SSRI oftare ger gastrointestinala symtom och agitation i början av behandlingen (10). Det finns vissa skillnader i mängden biverkningar inom SSRI-gruppen, så har fluvoxamin rapporterats orsaka gastrointestinala och neurologiska biverkningar oftare än övriga SSRI (3). Plötsligt utsättande av både TCA- och SSRI har associerats med abstinenseffekter, där paroxetin i SSRI-gruppen står för den högsta frekvensen (11). Det har spekulerats om ett samband mellan självmordsbenägenhet och behandling med antidepressiva läkemedel. Rapporter har framlagts där fluoxetinbehandling har varit förenad med högre självmordsrisk än vissa TCA. Detta fick dock inte stöd i en systematisk översikt (12).

Effekten av antidepressiva läkemedel har inte förbättrats sedan TCA introducerades, och remissionskvoterna är fortfarande långt ifrån fullkomliga. Det kan fortfarande räcka

tre till fyra veckor innan läkemedlet börjar verka. Dessutom finns inga pålitliga kliniska eller biologiska markörer som skulle förutspå svar på antidepressiv behandling. Att optimalt para ihop ett antidepressivt läkemedel med en specifik patient är fortfarande lika mycket konst som vetenskap.

De nyare antidepressiva läkemedlen tolereras dock väsentligen bättre än de äldre. Nya läkemedelsgenerationer med mera specifik receptorprofil eller med helt annorlunda verkningsmekanismer (antikortisolmedel, peptidhormonantagonister) håller på att studeras.

Tiden kommer att utvisa om någon av dem verkligen ökar effektiviteten av antidepressiv behandling.

PROFESSOR ESA LEINONEN
TAMMERFORS UNIVERSITETSSJUKHUS
PSYKIATRI
33380 PITKÄNIEMI
esa.leinonen@pshp.fi

REFERENSER

1. Mulrow CD, Williams JW, Chiqueete E, et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care people. *Am Med J* 2000;108:54–64.
2. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression. I: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford.
3. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19–36.
4. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Brit J Psychiat* 2002;180:396–404.
5. Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. I: Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford.
6. Mulrow CD, Williams JW, Trivedi M, Chiquette E, Aguilar C, Cornell JE. Treatment of depression: newer pharmacotherapies. 1999, 181. Rockville, MD, USA: Agency for Health Care Policy and Research.
7. Loonen AJ, Peer PG, Zwanikken GJ. Continuation and maintenance therapy with antidepressive agents: meta-analysis of research. *Pharm Week Sci* 1991;13:167–175.
8. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harvard Rev Psychiatry* 1998;5:293–306.
9. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy – pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1009–1015.
10. Trindade E, Menon D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for major depression. Part I. Evaluation of the clinical literature. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 1997 August Report 3E. Evidence-Based Mental Health 1998;1:50.
11. Stahl MM, Lindquist M, Pettersson M, et al. Withdrawal reactions with selective serotonin reuptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:163–169.
12. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991;303:685–692.

Verklighetstrogen utvärderande forskning med hjälp av nationella datoriserade register

JARI TIIHONEN

De nuvarande behandlingsalgoritmerna för psykiska störningar baserar sig på resultaten från randomiserade kontrollerade kliniska prövningar, men man vet inte hur resultaten av sådana prövningar de facto kan överföras. Nationella datoriserade register som innehåller information om sjukhusvård, läkemedelsexpediering och dödlighet kan användas för att undersöka detta.

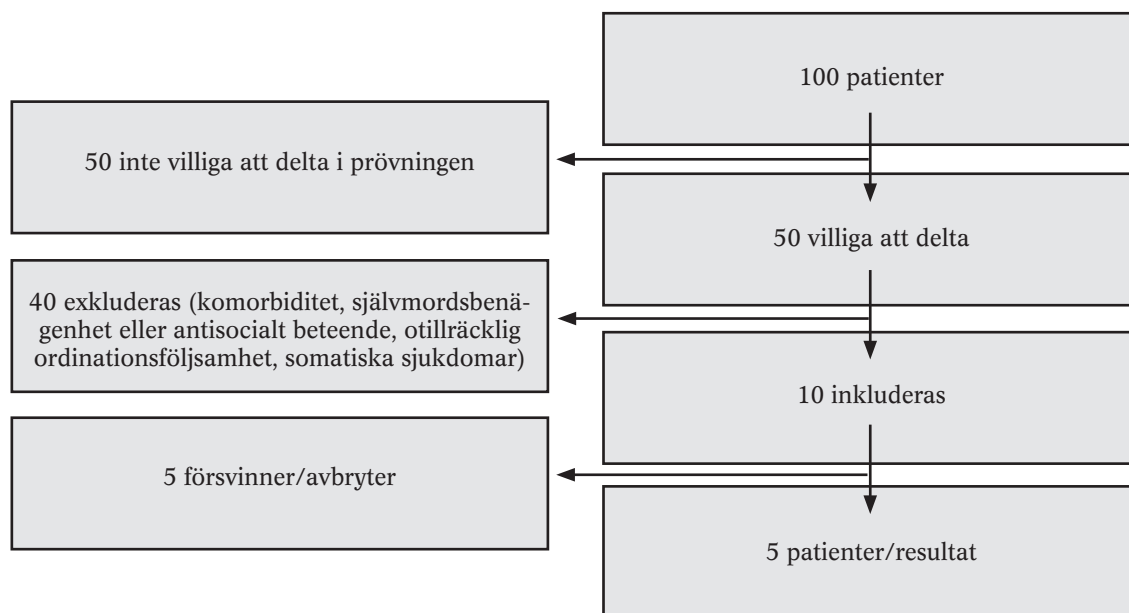
De nuvarande behandlingsalgoritmerna för egentlig depression och schizofreni baserar sig främst på resultaten från randomiserade kontrollerade kliniska prövningar. Eftersom de patienter som tas med i dessa prövningar bara omfattar en minoritet av alla patienter, omfattande de 10–20 procent som inte samtidigt missbrukar droger, inte lider av somatiska sjukdomar eller inte uppvisar otillräcklig ordinationsföljksamhet, självmordsbenägenhet eller antisocialt beteende, vet man inte hur väl prövningarnas resultat kan överföras på den kliniska verkligheten (figur 1). Likaså vet man till exempel inte hur behandling med antidepressiva läkemedel påverkar självmordsrisken, eller hur typen av antipsykotisk behandling av den första schizofreniepisoden påverkar långtidsprognosen. Att undersöka dessa frågor skulle kräva stora sampel och långa uppföljningstider. Denna artikel presenterar preliminära resultat om hur prognosen i verkligheten för första episodens schizofrenipatienter kan undersökas med hjälp av nationella datoriserade register.

Flera nya andra generationens antipsykotiska läkemedel har tagits i kliniskt bruk under det senaste årtiondet, och några av dessa har i kliniska prövningar visats ha en något bättre verkan jämfört med första generatio-

nens antipsykotiska läkemedel. Frågan om kostnadseffektivitet är för närvarande en av de mest avgörande frågorna inom psykiatin, eftersom nya läkemedel är anmärkningsvärt dyra. Därför har två stora kliniska prövningar inletts för att undersöka den effektiviteten av behandling med olika slag av antipsykotiska läkemedel i klinisk vardag: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) i USA, och Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) i Europa. Trots att dessa prövningar kommer ett ge synnerligen värdefull information, kommer andelen bortfall i dessa studier antagligen

FÖRFATTAREN

Jari Tiihonen är professor och prefekt vid rättspsykiatriska kliniken vid Kuopio universitet sedan 2003. Han verkar vid Niuvanniemi sjukhus och har publicerat över 150 originalartiklar, främst kring funktionellt och autoradiografisk avbildning av hjärnan, psykofarmakologi samt epidemiologiska studier av psykiska sjukdomar och kriminalitet.



Figur 1. Typiskt flödesschema vid randomiserade kontrollerade psykiatriska prövningar.

att vara flera tiotals procent. Därför är det primära utfallsmåttet i dessa prövningar inte återfallskvoten eller dödligheten, utan bortfall ur prövningen eller byte av antipsykotiskt läkemedel av vilken som helst orsak. Ett sätt att studera den verkliga effektiviteten av antipsykotisk behandling är att länka data om läkemedelsexpediering, dödlighet och återfall som leder till sjukhusvård genom att använda nationella registerdatabaser.

I Finland är det möjligt att identifiera alla personer som har behandlats på sjukhus med hjälp av det nationella registret för vårdanmälan (HILMO). Den diagnostiska tillförlitligheten vid schizofreni i HILMO har konstaterats vara mycket god (1). Information om dödlighet och dödsorsaker registreras av Statistikcentralen och alla läkemedel som köpts på apotek registreras av Folkpensionsanstalten. Registren täcker 100 procent av alla levande personer som är bosatta i Finland.

Genom att samköra dessa databaser studerade vi den verkliga effektiviteten för monoterapi med de oftast använda antipsykotiska läkemedlen för patienter med första episodens schizofreni. Vi använde återfallskvoten och dödligheten som primära utfallsmått. I den statistiska analysen strävade vi efter att kontrollera för sociodemografiska faktorer, sjukdomens svårhetsgrad och urvalsbias mellan de medicinerade grupperna.

Utfallet studerades enligt den ursprungliga antipsykotiska läkemedelsbehandlingen som

inleddes under den första månaden av öppen vård (vilket påminner om intention to treat-metoden vid randomiserade kliniska prövningar), och också enligt den aktuella behandlingen under hela den 7 år långa uppföljningsperioden. Resultaten tyder på att typiska och atypiska antipsykotiska läkemedel är en mycket heterogen grupp med avseende på hur effektivt de minskar dödligheten och återfallen hos patienter med första episodens schizofreni. Slutsatsen är att nationella registerdatabaser kan användas för att studera den verkliga effektiviteten av psykofarmakologisk behandling genom att använda dödligheten och relapser som leder till sjukhusvård som primära utfallsmått.

PROFESSOR JARI TIIHONEN
RÄTTPSYKIATRISKA KLINIKEN, KUOPIO UNIVERSITET, NIUVANNIEMI SJUKHUS, 70240 KUOPIO
jari.tiihonen@niuva.fi

REFERENSER:

1. Suvisaari JM, Haukka JK, Tanskanen AJ, Lönnqvist JK. Decline in the incidence of schizophrenia in Finnish cohorts born from 1954 to 1965. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:733-740.
2. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, Haukka J: Effectiveness of antipsychotic treatments in a nation-wide cohort of 2230 patients in community care after the first hospitalization due to schizophrenia and schizoaffective disorder. Insänt 2005.

Psykokoterapins effekter

TIMO TUOVINEN OCH JOHANNES LEHTONEN

Psykokoterapiernas effektivitet har undersökts rätt mycket, och allmänt kan man konstatera att psykokoterapierna leder till resultat och är ekonomiskt lönsamma behandlingsformer inom psykiatrin. Eventuella skillnader i effektivitet mellan olika psykokoterapimetoder och de kurrativa mekanismer som eventuellt är gemensamma för alla psykokoterapier är ännu rätt oklara.

INLEDNING

I motsats till en fortfarande rätt allmän uppfattning har psykokoterapiernas effektivitet undersökts empiriskt en hel del, speciellt sedan 1990-talet. Utgående från den samlade forskningskunskapen kan man konstatera att psykokoterapi i allmänhet har visat sig vara en både effektiv och kostnadseffektiv behandlingsform vid många slag av störningar. Än så länge är det dock mindre klart om någon speciell psykokoterapiform eller -teknik är effektivare än någon annan vid en viss störning.

Det finns redan flera metaanalyser av psykokoterapins resultat. I utvärderande kliniska prövningar har psykokoterapi jämförts med en kombination av psykokoterapi och läkemedelsbehandling eller med det spontana tillfrisknandet hos personer som köar för behandling. Inom psykiatrins delområden har man undersökt resultaten av psykokoterapi vid behandling av personlighetsstörningar och psykiska störningar hos unga och äldre. Det finns ökande forskningsevidens om den psykodynamiska psykokoterapins resultat. Man har undersökt psykokoterapins ekonomiska effekter i samhället. Ett utvecklingsområde inom psykokoterapiforskningen är avbildning av hjärnan. I denna artikel presenteras kort några resultat från de ovannämnda forskningsområdena.

METAANALYSER

Behovet av metaanalyser inom psykokoterapiforskningen blev uppenbart, i och med att sedvanliga kliniska prövningar av psykosociala interventioner visade stor variation i behandlingsresultaten och inte gav möjligheter

att dra slutsatser om effektiviteten av behandlingsformerna i allmänhet. I sin metaanalys observerade Lipsey och Wilson (1) en kraftigt, rentav dramatiskt positiv allmän inverkan av psykosociala behandlingsformer, som inte kunde förklaras som en produkt skapad av metaanalystekniken eller som en utbredd placeboinverkan. Behandlingsformernas effekter var så påfallande stora, att man inte kunde förbise deras praktiska och kliniska betydelse. De psykosociala behandlingsformernas effektstorlek varierade mellan 0,40 och 1,50, vilket väl motsvarade resultat som allmänt anses vara effektiva för många behandlingsformer vid somatiska sjukdomar.

Depressiva patienter har konstaterats ha betydande nytta av psykokoterapi. Behandlingsresultaten har varit av samma klass som vid läkemedelsterapi (2). Psykokoterapi har konstaterats lindra depressionens alla symtom. Mest belägg finns det för kognitiv beteendeterapi (3).

FÖRFATTARNA

Timo Tuovinen är biträdande lärare och specialistläkare vid Kuopio universitet och psykiatriska kliniken vid Kuopio universitetscentralsjukhus.

Johannes Lehtonen är professor och överläkare vid Kuopio universitet och psykiatriska kliniken vid Kuopio universitetscentralsjukhus.

PSYKOTERAPI JÄMFÖRT MED EN KOMBINATION AV PSYKOTERAPI OCH LÄKEMEDELSBEHANDLING

I en metaanalys av Thase m.fl. (4) sammanförde man data från sex kliniska prövningar, där man hade behandlat icke-psykotiska, icke-bipolära depressiva patienter antingen med enbart kognitiv eller interpersonell psykoterapi eller med en kombination av interpersonell psykoterapi och antidepressiv läkemedelsbehandling. Vid lindriga depressioner fanns det ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna, men vid allvarliga, återkommande depressioner visade sig kombinationsbehandlingen vara klart effektivare, vilket stärker den erfarenhetsbaserade, redan länge förhärskande uppfattningen samt stöder nuvarande behandlingspraxis.

SPONTANT TILLFRISKNANDE I VÅRDKÖN

Det spontana tillfrisknandet hos depressiva patienter som utvalts slumpvis till vårdköen i psykoterapiundersökningar klargjordes med hjälp av metaanalys (5). Under en rätt kort kötid (2–20 veckor) lindrades depressions-symtomen hos ca 10–15 procent av dem som väntade på behandling, enligt bedömning med Hamiltons och Becks depressionsskalor. Utan behandling uppnådde 20 procent av patienterna enligt symtomskalorna lindring som i en kort läkemedelsprövning skulle tolkas som remission.

PSYKOTERAPI VID PERSONLIGHETSSTÖRNINGAR

I en metaanalys som omfattade 14 undersökningar av psykodynamisk och 11 av kognitiv beteendeterapi fick Leichsenring och Leibling (6) det övergripande effektstorlekstalet 1,46 för psykodynamisk psykoterapi. Mätt med självskattningsskalor var talet 1,08 och bedömt av forskarna 1,79. Motsvarande effektstorlekstal för kognitiv beteendeterapi var 1,00, 1,20 och 0,87. Forskarna kunde dra den preliminära slutsatsen att både psykodynamisk och kognitiv psykoterapi är effektiva behandlingsformer vid personlighetsstörningar. Speciellt för den psykodynamiska psykoterapins del tydde forskningsresultaten på att resultaten är långvariga.

PSYKOTERAPI I UNGDOMSÅREN

Effektiviteten av kognitiv beteendeterapi och resultatens varaktighet vid behandlingen av

depressiva och dysforiska unga utreddes med en metaanalys av sex undersökningar (7). Den allmänna effektstorleken efter behandlingen var 1,02 och vid uppföljningen fortfarande 0,61. Resultaten tyder på att de kognitiv beteendeterapeutiska behandlingsformer är effektiva på både kort och lång sikt vid behandling av depression hos unga.

PSYKOTERAPI FÖR ÄLDRE

I en metaanalys av 17 kliniska prövningar bedömde man psykosociala behandlingsformers effektivitet vid depression hos äldre (8). Att behandla patienter aktivt är klart effektivare än att lämna dem obehandlade, vare sig resultatet mättes med självskattning eller med de skattningsinstrument forskarna använde. Psykosociala behandlingsformer var effektiva både vid egentlig depression och vid lindrigare depressioner.

PSYKODYNAMISK PSYKOTERAPI

I en stort upplagd undersökning av Sandells (9) arbetsgrupp i Stockholm jämfördes resultaten av psykoanalys och långvarig psykodynamisk psykoterapi vid rätt så svåra psykiska störningar med kontrollpersoner ur normalbefolkningen. Dessutom utvärderades behandlingsresultatens beständighet vid en uppföljning i tre år efter avslutad behandling. Resultaten bedömdes både med mätare för den psykiska symtombildningen (Symptom Checklist-90, SCL-90) och mätare för det psykiska välbefinnandet (Sense of Coherence, SOC). Under den tre år långa behandlingen minskade symtombildningen till en nivå som låg inom variationens gränser i kontrollgruppen i båda terapigrupperna, men i psykoanalysgruppen minskade symtomen ännu efter behandlingen under hela den tre år långa uppföljningen, så att de nästan nådde kontrollgruppens medelnivå. Det psykiska välbefinnandet blev något sämre under det första behandlingsåret, men började sedan förbättras i båda grupperna, så att man under behandlingen nådde fram till gränserna för variationen inom kontrollgruppen. I psykoanalysgruppen förbättrades resultaten ytterligare under uppföljningen. Terapeutens supportiva behandlingsgrepp hade samband med minskningen av symtom och med behandlingsresultatets varaktighet.

I en färsk undersökning av Svartberg m.fl. (10) jämfördes resultaten av dynamisk korttidspsykoterapi och kognitiv psykoterapi vid

personlighetsstörningar av typ C (hämmad, beroende, tvångssymtom). Båda behandlingsgruppernas tillstånd förbättrades i betydande grad under behandlingen och den tvååriga uppföljningen, mätt med mätare för symptombelastning, problem i människorelationerna och personlighetspatologi. Efter uppföljningen hade 54 procent i korttidspsykoterapigruppen och 42 procent i den kognitiva psykoterapigruppen blivit av med sina symtom. I fråga om problem med människorelationerna och personlighetens funktionsduglighet hade 40 procent i båda grupperna tillfrisknat.

EKONOMISKA EFFEKTER AV PSYKOTERAPIN

Man uppskattar att svåra personlighetsstörningar orsakar betydande kostnader bland annat genom en ökad användning av hälso- och sjukvårdstjänster. Caleo m.fl. (11) uppskattar i sin undersökning nettokostnaderna för hälso- och sjukvårdstjänster som utnyttjas av patienter som lider av instabil personlighetsstörning (borderline personality disorder) och som fick intensiv psykoterapi. Forskarna samlade uppgifter om sjukhusvård, användning av jourtjänster, laboratorieundersökningar och medicinering samt kostnaderna för dessa under 12 månader innan psykoterapin inleddes och under 12 månader sedan psykoterapin hade avslutats. När man adderade inbesparingarna i sjukvårdskostnader och kostnaderna för psykoterapin, kom man fram till en nettoinbesparing på 18 000 dollar per patient. Största delen av inbesparingarna förklarades med minskad sjukhusvård.

I en annan undersökning (12) jämfördes hälso- och sjukvårdskostnaderna för patienter som vårdades på ett psykoanalytiskt orienterat dagsjukhus med kostnaderna för patienter som fick standardbehandling i början av behandlingen, när behandlingen hade pågått i 18 månader samt efter 18 månaders uppföljning. Före och under behandlingen fanns ingen skillnad i kostnader mellan grupperna, men kostnaderna för dagsjukhusgruppen började minska när behandlingen framskred. Orsaken var att behovet av sjukhusvård och jourbesök minskade, och de sammanlagda kostnaderna för behandlingen på dagsjukhus blev lägre än för standardbehandlingen. Man konstaterade ingen minskning av hälso- och sjukvårdskostnader i standardbehandlingsgruppen.

DIAGNOSTISK AVBILDNING AV HJÄRNAN OCH PSYKOTERAPI

Den neurobiologiska modellen för inlärningens inverkan på genuttrycket och hjärnans verksamhet tyder på ett betydande samspel mellan miljön och hjärnans funktioner. Psykoterapi kan ses som en inlärningsprocess som inverkar på hjärnans funktion. Utgående från detta har man hittills gjort ett halvt dussin undersökningar, där psykoterapins inverkan på hjärnans funktion har påvisats med hjälp av olika metoder för avbildning av hjärnan. Avbildningsundersökningar har gjorts vid kognitiv beteendeterapi och vid interpersonell, psykodynamisk och supportiv psykoterapi vid behandling av depression, tvångssyndrom och social fobi. De förändringar i hjärnans funktion som man med olika metoder har konstaterat i samband med tillfrisknande, har i allmänhet varit jämförbara med förändringar som konstateras i samband med framgångsrik läkemedelsbehandling (13–18).

FRAMTIDEN

Utgående från undersökningar om psykoterapins effektivitet kan man redan nu konstatera, att psykoterapierna leder till resultat och är ekonomiskt lönsamma behandlingsformer. Utmaningar för kommande psykoterapiforskning är att noggrannare klargöra psykoterapins inverkan på hjärnan samt de läkande elementen i psykoterapiprocesserna.

ML TIMO TUOVINEN
PSYKIATRISKA KLINIKEN
KUOPIO UNIVERSITET
PB 1627
70211 KUOPIO
timo.k.tuovinen@kuh.fi

PROFESSOR JOHANNES LEHTONEN
PSYKIATRISKA KLINIKEN
KUOPIO UNIVERSITET
PB 1627
70211 KUOPIO
johannes.lehtonen@kuh.fi

REFERENSER

1. Lipsey MW, Wilson DB. The efficacy of psychological, educational, and behavioral treatment. Confirmation from meta-analysis. *Am Psychol* 1993; 48: 1181–209.
2. Robinson LA, Berman JS, Neimeyer RA. Psychotherapy for the treatment of depression: a comprehensive review of controlled outcome research. *Psychol Bull* 1990; 108: 30–49.
3. Antonuccio DO, Danton WG. Psychotherapy versus medication for depression: Challenging the conventional wisdom with data. *Professional Psychology: Research and Practice* 1995; 26: 574–585.
4. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E m fl. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1009–15.
5. Posternak MA, Miller I. Untreated short-term course of major depression: a meta-analysis of outcomes from studies using wait-list control groups. *J Affect Disord* 2001; 66: 139–46.
6. Leichenring F, Leibing E. The effectiveness of psychodynamic therapy and cognitive behavior therapy in the treatment on personality disorders: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1233–41.
7. Reinecke MA, Ryan NE, Dubois DL. Cognitive-behavioral therapy of depression and depressive symptoms during adolescence: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 26–34.
8. Scogin F, McElreath L. Efficacy of psychosocial treatments for geriatric depression: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 69–74.
9. Sandell R, Blomberg J, Lazar A. Time matters: On temporal interactions in long-term follow-up of long-term psychotherapies. *Psychother Res* 2002; 12:39–58.
10. Svartberg M, Stiles TC, Seltzer MH. Randomized, controlled trial of the effectiveness of short-term dynamic psychotherapy and cognitive therapy for cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 810–7.
11. Hall J, Caleo S, Stevenson J, Meares RA. An economic analysis of psychotherapy for borderline personality disorder patients. *J Ment Health Policy Economics* 2001; 4: 3–8.
12. Bateman A, Fonagy P. Health service utilization costs for borderline personality disorder patients treated with psychoanalytically oriented partial hospitalization versus general psychiatric care. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 169–71.
13. Viinamäki H, Kuikka J, Tiihonen J, Lehtonen J. Change in monoamine transporter density related to clinical recovery: A case-control study. *Nord J Psychiatry* 1998; 52: 39–44.
14. Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 171–8.
15. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 641–8.
16. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I m fl. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 425–33.
17. Laasonen-Balk T, Viinamäki H, Kuikka JT, Husso-Saastamoinen M, Lehtonen J, Tiihonen J. 123I- -CIT binding and recovery from depression: a six-month follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 152–5.
18. Saarinen P, Lehtonen J, Joensuu M m fl. An outcome of psychodynamic psychotherapy: a case study of the change in serotonin transporter binding and the activation of the dream screen. *Am J Psychotherapy* 2005; 59: 61–73.

Effektiviteten av psykologiska krisinterventioner

RICHARD H. RAHE

För att närma sig detta ämne på ett systematiskt sätt definieras först vissa dimensioner och egenskaper som kännetecknar en kris. Därefter presenteras krisbearbetning (debriefing) för grupper av krisoffer historiskt med början från andra världskriget fram till i dag. Därefter belyses den aktuella kontroversen med avseende på effektiviteten av psykologisk krisbearbetning i grupp. Avslutningsvis presenteras kritik av denna forskning samt frågor för framtida forskning på området.

KRISDIMENSIONER

En kris har dimensioner som beskriver typen av kris (t.ex. jordbävning, flygolycka, eldsvåda, kriser förorsakad av människor), hur länge den pågår, hur den inverkar på offren, sannolikheten för att den skall återkomma och den grad av kontroll över krishändelserna som är tillgängliga för offren. Exempelvis är en kris orsakad av människor i regel mycket mer omskakande för offren än andra slag av kriser. När man känner till dessa dimensioner kan typen av psykologisk krisbearbetning planeras, om sådan är indicerad.

Offren för en kris avviker från varandra enligt sannolikheten att dö eller skadas av krishändelserna. Primäroffer är de personer som direkt exponeras för krisen, så som invånarna i ett område som förstörs av en jordbävning. Sekundäroffer, i allmänhet räddningspersonal, utsätts också för mycket farliga förhållanden, men i allmänhet i ett senare och något säkrare skede. Tertiäroffer är personer som var vittne till krisen men som inte var fysiskt inblandade i den. Tertiäroffer kan dock bli allvarligt traumatiserade, exempelvis som vittnen till våldtäkt och tortyr. Andra offer omfattar familjemedlemmar och nära vänner till primäroffren, bårhusarbetare och nästan offer – de som nätt och jämt undgick att bli primär- eller tertiäroffer.

KRISENS UTVECKLING

Krisinterventionens natur varierar enligt hur lång tid det har gått sedan krisen. Omedelbart efter krisen befinner sig de flesta offren i ett tillstånd av misstro och förvirrat beteende. Detta tillstånd räcker från de första minuterna till några timmar. Psykologisk intervention i detta skede skulle inte hjälpa. Däremot finns det ofta ett stort behov av praktisk krishjälp (mat, vila, socialtjänster) och information. När ordningen och offrens värdighet återställts samt allmän och samfundsbasead hjälpverksamhet fått igång, i allmänhet dagar till veckor efter krisen, kan psykologiska interventioner genomföras.

FÖRFATTAREN

Richard H. Rahe är emeritusprofessor i psykiatri vid University of Nevada, Reno och USCD, San Diego. Han är pensionerad Captain of US Navy, efter att ha varit Commanding Officer vid Navy Research Center i San Diego och också för Central Military Hospital i Guam. Richard H. Rahe har forskat i psykosomatisk medicin sedan 1960-talet och publicerat över 300 vetenskapliga originalartiklar. Nu är han anknuten till University of Washington, Seattle, USA.

Veckor till månader efter en kris kommer offren liksom allmänheten ofta in i en fas av skuld, ilska och/eller anklagelser. Dessa kraftiga känslor verkar återspegla rätt desperata försök att "förklara" krisen. Om till exempel en damm har brustit och översvämmat ett samhälle, kan många människor börja anklaga regeringen för att ha byggt en undermålig damm eller för att ha tillåtit folk att bo på området som översvämmades.

Nyuppbyggnad och minnesstunder är en välgörande tid som i allmänhet kommer månader efter krisen. Det är också en potentiell tidpunkt för psykologisk krisbearbetning med tonvikt på återhämtning. Sist och slutligen har en kris den positiva följden att man tillämpar den läxa man lärt sig och "blir starkare än tidigare". Detta sker i allmänhet månader till år efter krisen och då är det för sent för krisintervention.

UTVIDGNING AV TRAUMAKLASSIFICERINGEN I DSM

I den psykiatriska och psykologiska litteraturen är "trauma" den allmänna termen för en kris. I tredje och fjärde utgåvorna av amerikanska psykiaterföreningens klassifikation Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (1,2) har följderna av sådant trauma i allmänhet definierats som akut eller kroniskt posttraumatiskt stressyndrom (PTSD). De senaste definitionerna av PTSD har utvidgat begreppet trauma, vilket har resulterat i ett ökat antal primär-, sekundär- och tertiäroffer (Tabell 1). Som en följd av detta finns det nu fler potentiella deltagare i krisinterventioner än tidigare.

GRUPPDEBRIEFINGENS HISTORIA

Krisbearbetning i grupp (gruppdebriefing) för personer som varit utsatta för ett betydande trauma inleddes under de sista åren av andra världskriget för amerikaner. Den som skapade detta slags psykologiska krisbearbetning var officeren i arméns reserv Samuel Lyman Atwood Marshall. Behovet av krissamtal i grupp efter en större strid var uppenbart för Marshall då han intervjuade soldater som hade deltagit i striderna.

Här följer ett citat från Marshalls bok *Men Against Fire* (3):

"Att ge en soldat en korrekt stridsuppfattning är något alldeles annat än att uppmuntra honom att tänka på kriget. Det senare är ett allt för väldigt panorama; det innehåller så många

detaljer som förvirrar hans sinne och som inte har betydelse för hans personliga problem ... Man diskuterar krigets orsaker med honom ... Man berättar för honom om soldater och sjömän från andra länder ... Men han får inte det han mest behöver – de enkla detaljerna om gemensamma mänskliga erfarenheter på slagfältet. Som ett resultat ger han sig ut i den ojämförligt mest prövande erfarenheten i livet nästan som en total främling."

Marshall föreslog två eller tre timmars krisbearbetning för en pluton, eller till och med ett kompani män, där varje person skulle berätta om sin erfarenhet av striden. Vid slutet av sessionen hade alla fått en fullständig bild av vad som skedde i stället för det inskränkta perspektiv de hade före krissamtalet. Männen kunde också dela sina inledande rädslor och sin förlamning under de tidiga striderna, liksom sitt senare mod och resolvera efter att ha tagit del av stöd av de soldater som kämpade vid deras sida.

När beväringarna återvände från andra världskriget transporterades de i allmänhet hem på den amerikanska flottans fartyg. Dessa färder kunde räcka från två till tre veckor. Männen transporterades i allmänhet hem kompanivis och uppmuntrades att varje dag tillbringa några timmar med att tala med andra med liknande stridserfarenhet. I motsats till detta flögs beväringar hem från Korea, Vietnam, Persiska viken samt idag från Afghanistan och Irak på en eller två dagar. De kommer ofta hem separerade från de män och kvinnor som de har tjänstgjort med, och de har inte tid och ett ställe för att få dela sin erfarenhet med andra.

Krisbearbetning individuellt och i grupp uppmuntrades för amerikanska krigsfångar som återvände från andra världskriget, Korea och Vietnam. Flera långtidsstudier har gjorts om de medicinska och psykologiska följderna av fångenskap hos män som stod ut med år av extrem fysisk och psykisk stress. Ett liknande försök gjordes med de 52 amerikaner som hölls som gisslan i Iran i 444 dagar.

OLIKA TYPER AV KRISBEARBETNING (CISD OCH CISM)

Jeffrey Mitchell startade krishantering, sk. Critical Incident Stress Debriefing (CISD) för ambulanspersonal i USA år 1983 (4). Mitchell fick idén till detta tillvägagångssätt då han arbetade som medicinsk akutvårdare. Han återupptog sina studier för att bli psykolog. Det är viktigt att inse att CISD i början ut-

Tabell I. Kriterierna för utlösande händelser vid posttraumatiskt stressyndrom i DSM-klassifikationen

DSM III (1987) (1)

Personen upplevde en händelse som ligger utanför ramen för normala upplevelser....eller såg en annan person dödas eller bli allvarligt skadad.

DSM IV (1994) (2)

Personen upplevde, bevittnade eller konfronterades med en händelse eller en serie av händelser som innebar död, allvarlig skada (eller hot om detta), eller ett hot mot egen eller andras fysiska integritet.

vecklades för sekundära traumaoffer. CISD är ett mycket strukturerat krissamtal som räcker 3- 4 timmar. CISD-modellen för krishantering består av sju faser; introduktion, fakta, tanke, känslor, symtom, undervisning samt avslutning. Mitchell fann att man var färdig att acceptera detta tillvägagångssätt, men få studier om metoden har någonsin gjorts.

George Everly samarbetade med Mitchell i slutet av 1980-talet, och tillsammans utvidgade de CISD till att omfatta förberedelser före en händelse, individuellt stöd under krisen, familjestöd och individuell remittering av offer till olika slags tjänster (4). De ändrade namnet för sitt utvidgade program till Critical Incident Stress Management (CISM) och har lärt ut sina grundläggande och nyutvecklade tillvägagångssätt till tusentals personer.

Ett viktigt tillvägagångssätt vid tidig krishantering som fördes fram av Everly och Mitchell, och som görs inom en dag efter traumat, kallas avlastningssamtal (defusing). Avlastningssamtal görs med en liten grupp av offer, det räcker oftast mindre än en timme och fokuserar i första hand på att minska akuta stressymtom.

Det är viktigt att notera att problem har förekommit bland de massor av avknoppade CISM-lag som skapades i enlighet med Mitchells och Everlys riktlinjer för utbildning. Problemen utgörs av bristande kvalitetskontroll i de många lagen samt CISM-lagens ofta förekommande överreaktion på en kris. Till exempel måste man be flera av de tillströmmande CISM-lagen att avlägsna sig under dagarna efter bombdådet i Oklahoma City samt terroristattacker i New York City och Washington, D.C 11.9.2001.

KORTVARIG KRISBEARBETNING I GRUPP

Efter ett trauma som ett antal amerikanska soldater stationerade i Berlin hade utsatts för gick Richard Rahe 1985 in för en kortvarig

krisbearbetning i grupp som omfattade sex sessioner på en timme. Dessa värnpliktiga, män och kvinnor, var närvarande då nattklubben La Belle utsattes för ett bombdåd och var vittne till att personer på dansgolvet dog eller skadades. Under de veckovis återkommande sessionerna informerades deltagarna om hur stressymtom uppkommer, hur länge de räcker och hur man återhämtar sig från dem. De delade med sig åt varandra sådant som de lärt sig av händelsen och använde tid till att fundera över hur deras kommande liv kommer att påverkas av erfarenheten (6).

RANDOMISERADE KONTROLLERADE PRÖVNINGAR AV CISM

Under det senaste årtiondet har krisbearbetning börjat intressera ett flertal forskningspsykologer (7, 8). Utvärderingarna har omfattat både CISM-modellen med krissamtal i grupp och kognitiv beteendeterapi (KBT) individuellt och i grupp. Dessa forskare använder ofta en randomiserad kontrollerad prövningsmetodik (RCT) – någonting som inte gjordes i Mitchells och Everlys fall. En av de tidigaste prövningarna av KBT som uppvisade positiva resultat gjordes av våldtäktsoffer år 1995 av Foa m.fl. (10) Dessa tidiga positiva resultat i ett litet material kunde dock inte upprepas av samma forskningsgrupp senare (11).

Slutsatsen av en metaanalys av dessa RCT-studier (9) var att prövningsdeltagare som genomgått krisbearbetning inte klarade sig bättre, utan till och med sämre, än kontrollpersoner.

Den allmänna kvaliteten på prövningarna som tagits med i metaanalysen var tvivelaktig, eftersom randomiseringen av försökspersonerna inte gjordes noggrant och största delen av de undersökta kriserna var medelsvåra (t.ex. bilolyckor) eller måttligt svåra (t.ex. missfall, misshandel). Ingen av studierna gällde svåra kriser, i likhet med dem som behandlades

av Mitchell och Everly. Dessutom gjordes interventionerna i flera av RCT-studierna inte tidsmässigt konsekvent, och bortfallskvoten vid uppföljningen var stor.

För närvarande använder man ett tillvägagångssätt som liknar kortvariga krissamtal i grupp, där antalet veckovisa sessioner varierar från 5 till 12. Slutligen använder flera av de senaste studierna nu individuella KBT-krissamtal snarare än gruppssessioner.

FRÅGOR OCH ÖVERVÄGANDEN FÖR FRAMTIDA KRISBEARBETNING

Frågor som borde besvaras när man planerar för och forskar i krisbearbetning i framtiden omfattar: Är RCT-studier på personer efter ett svårt trauma etiska?; Vilka kriser borde bearbetas och vilka inte?; Vilka kategorier av offer borde få krisbearbetning?; Var borde bearbetningen hållas?; Vilken utbildning borde de som handlägger bearbetningen ha?; Fördelar och nackdelar av krissamtal i grupp jämfört med individuella krissamtal; Eventuell användning av kortvarig krisbearbetning; och Vilken är den optimala uppföljningsintervalen efter en krisbearbetning?

PROFESSOR RICHARD H. RAHE
UNIVERSITY OF WASHINGTON
SCHOOL OF MEDICINE
SEATTLE, WASHINGTON, USA
richard@drdrahe

REFERENSER

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.) Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1987.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1994.
3. Marshall S.L.A. Men against fire: The problem of battle command. Oklahoma: University of Oklahoma Press, 2000.
4. Mitchell, J.T. When disaster strikes...the critical incident stress debriefing process. *Journal of Emergency Medical Services* 1983; 8:36-39.
5. Everly, G.S., Mitchell, J.T. Critical Incident Stress Management (CISM): a new era and standard of care in crisis intervention (2nd ed.) Chevron Publishing, Elicott City, MD, 1999.
6. Rahe, R.H. Acute versus chronic post traumatic stress disorder. *Integr Physiol Behav Sci* 1993; 28:46-56.
7. McNally, R.J., Bryant, R.A., Ehlers, A. Does early psychological intervention promote recovery from posttraumatic stress? *Psychological Science in the Public Interest*, 2003; 4:45-79.
8. Raphael, B., Wilson, J.P. (red.) *Psychological debriefing: theory, practice and evidence*. Cambridge University Press, Cambridge, England, 2000.
9. Rose S, Bisson J, Wessely S. Psychological debriefing for preventing post traumatic stress disorder (PTSD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD000560/frame.html>
10. Foa, E.B., Hearst-Ikeda, D., Perry, K.J. Evaluation of a brief cognitive-behavioral program for the prevention of chronic PTSD in recent assault victims. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63:948-955.
11. Foa, E.B., Rothbaum, B.O. Treating the trauma of rape: cognitive-behavioral therapy for PTSD. New York: Guilford Press, 1998.

Effektiviteten av behandling av psykosomatiska sjukdomar

ULRIK FR. MALT

I översikten ligger tyngdpunkten på effektiviteten av behandlingen av somatoforma störningar och medicinskt oförklarade symptom. De kliniska prövningarnas antal är begränsat, och de är behäftade med svagheter. En majoritet av patienterna har psykiatrisk samsjuklighet. Behandlingseffekten visar sig i själva verket oftare som minskad samsjuklighet än som effekt på den egentliga psykosomatiska störningen.

Otillräckliga data tyder på att psykoterapi eventuellt har bättre effekt än psykofarmakologisk behandling. Av psykoterapiformerna är kognitiv beteendeterapi den bäst utvärderade.

Identifieringen av samsjuklighet är viktigt i behandlingen av psykosomatiska sjukdomar. Nya genetiska rön kan ändra på klassificeringen av psykosomatiska sjukdomar och öppna dörren för mera skraddarsydda behandlingar.

INLEDNING

En översikt över behandlingen av psykosomatiska sjukdomar är beroende av hur "psykosomatisk" sjukdom definieras. Många olika definitioner används i litteraturen. Den bredaste definitionen utgår från att inbegripa biologiska, psykologiska, miljömässiga och kulturella synsätt vid studiet av medicinska sjukdomar. Denna holistiska definition innebär att alla sjukdomar är psykosomatiska. Trots att definitionen i viss mån är riktig, anses den inte vara relevant när man diskuterar evidensbaserad behandling av "psykosomatiska sjukdomar".

En snävare definition baserar sig på sjukdomsklassificeringarna ICD-10 och DSM-IV. Om man följer dessa riktlinjer, kan de psykosomatiska sjukdomarna anses omfatta somatoforma störningar, t.ex. somatiseringsyndrom, hypokondri, dysmorfofobi, somatoforma autonoma dysfunktioner, så som funktionella tarmbesvär (kolon irritabile), samt somatoforma smärtsyndrom. Definitionen omfattar inte ett antal syndrom som ofta antas ha samband med psykologisk vånda, så som fibromyalgi och kroniskt trötthetssyndrom.

Medicinskt oförklarade ("medically unexplained") symtom är ett begrepp som ofta

används av brittiskt influerade forskare. Denna definition omfattar somatiska yttringar av psykiatriska störningar samt många av de syndrom som här har räknats upp. Vissa somatoforma och konversionsstörningar (dissociativa) utesluts dock ur denna definition.

Begreppet "psykosomatiska sjukdomar" används också för att beskriva sjukdomar som orsakas av psykologiska konflikter eller vånda och som leder till vävnadsskada. Denna definition motsvaras av psykoanalytikernas tidigare försök att identifiera "verkliga" psykosomatiska sjukdomar så som bronkialastma och hypertyreos. I dag ifrågasätter man om detta begrepp är berättigat, och det kommer inte att användas här.

FÖRFATTAREN

Ulrik Fr. Malt är professor vid Institutt for psykiatri, Universitet i Oslo och överläkare vid psykosomatiska avdelningen på Rikshospitalet i Oslo. Han bedriver forskning inom psykosomatik och psykofarmakologi och är första författare av norska Lærebok i psykiatri.

En speciell tysk definition av "psykosomatisk" måste nämnas. I denna tradition definieras psykosomatisk medicin helt enkelt som psykoterapi. Många tyska läroböcker i "psykosomatisk medicin" är de facto vanliga psykiatriska läroböcker i icke-psykotiska ("neurotiska") sjukdomar, med kraftig tonvikt på psykologiska och psykoterapeutiska aspekter (1). Den definitionen används inte i denna översikt.

Definitionsfrågan kompliceras för närvarande ytterligare av American Medical Associations beslut att använda benämningen "psychosomatic medicine" för en ny subspecialitet som omfattar konsultationspsykiatri eller psykiatri för medicinskt sjuka. Enligt den definitionen borde psykologisk och psykiatrisk behandling av alla medicinska sjukdomar tas med i en behandlingsöversikt, och definitionen är således för omfattande för att vara meningsfull i denna översikt.

I följande översikt kommer tyngdpunkten därför att ligga på effektiviteten av behandlingen av medicinskt oförklarade syndrom och somatoforma störningar, bortsett från smärtsyndrom (men inklusive fibromyalgi).

METODER

Effekten av behandlingar kan utvärderas med flera metoder, från metaanalys av strikt kontrollerade randomiserade prövningar till systematiska kvalitativa analyser av fallbeskrivningsstudier. I denna översikt är den viktigaste informationskällan databaser som Clinical evidence (2), Cochrane Library of Systematic Reviews (3), American College of Physicians (ACP) Journal club (4); Evidence-Based Mental Health (5) och databasen TRIP+ (6) samt Medline. Avsaknad av evidens som beror på att undersökningar saknas, innebär dock inte bevis för ineffektivitet. Därför ingår klinisk praktik och erfarenhet i denna översikt.

RESULTAT

Bortsett från undersökningar av smärtbehandling, är antalet randomiserade kliniska prövningar vid somatoforma störningar och medicinskt oförklarade symptom mycket begränsat. Prövningarnas värde begränsas också av att den diagnostiska genomgången är otillräcklig (t.ex. hjärndysfunktion), och den statistiska styrkan är låg. Ett annat problem är att man inte särskiljer de resultat som förklaras av behandlingseffekten på samsjukligheten med psykiatriska störningar (t.ex. depression).

Både psykiatrisk och somatisk komorbiditet är regel hos patienter med somatoforma störningar och medicinskt oförklarade syndrom, och data visar klart att patienter med somatiska störningar och depression blir bättre då de behandlas med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo (oddskvot 0,37; 95 % konfidensintervall 0,27-0,51).

Liknade resultat har rapporterats från studier av medicinskt oförklarade syndrom. När patienter med komorbida psykiatriska störningar utesluts ur analysen, försvinner ofta effekten av psykofarmakologisk behandling jämfört med kontroller. Sålunda hade SSRI-läkemedlet paroxetin ingen inverkan på utmattning hos icke-deprimerade patienter, och antidepressiva läkemedel hjälper inte patienter som lider av kronisk smärta i nedre delen av ryggen men inte samtidigt har symptom på depression. Bland fibromyalgipatienter är paniksyndrom, generaliserat ångestsyndrom och dystymi vanliga. Många effektiva behandlingar för fibromyalgi behandlar i själva verket denna psykiatriska samsjuklighet.

Liknande metodologiska problem gör det svårt att bedöma resultaten av psykoterapeutiska interventioner vid somatoforma störningar och medicinskt oförklarade syndrom. Dessutom är förbättringen i effektstorlek måttfull (cirka 0,5) om man jämför med kontrolltillstånd. Denna effektstorlek är inte större än den man ser vid läkemedelsprövningar (t.ex. 7).

De flesta kliniska prövningarna av psykoterapi har tillämpat kognitiv beteendeterapi. Det finns dock ingen övertygande evidens för att en viss psykoterapiform skulle vara bättre än en annan, vilket också har konstaterats beträffande psykoterapi för depression. Det man nu vet tyder i själva verket på att ett systematiskt tillvägagångssätt, som erbjuder någon form av emotionell lindring och emotionellt stöd förenat med psykoedukation och problemlösning, är den optimala behandlingen för de flesta patienterna.

De otillräckliga data som tyder på att psykoterapi har bättre effekt än psykofarmakologisk behandling har lett till ökad fokusering på hälsorelaterade kostnader. Till exempel har en studie om funktionella tarmbesvär visat att psykoterapi och SSRI-medel hade liknande effekt och liknande inverkan på hälsorelaterad livskvalitet. Vid uppföljning under ett år var dock psykoterapi, men inte paroxetin, förknippad med den största minskningen i hälsorelaterade kostnader jämfört med sedvanlig behandling (psykoterapi 976 \$ [SD

984 \$]; paroxetin 1252 \$ [SD 1616 \$]; och sedvanlig behandling 1663 \$ [SD 3177 \$] (7). Det fanns dock allmänt taget inte tillräckligt med data för att man skulle kunna dra någon bestämd slutsats om den ena behandlingens hälsorelaterade kostnader jämfört med den andras.

KOMMENTARER

Det är mycket svårt att dra några allmänna slutsatser om effektiviteten av behandling av "rena" somatoforma störningar och medicinskt oförklarade symtom. Allmänt taget svarar psykosomatiska sjukdomar associerade med psykiatrisk samsjuklighet; stress och vissa behandlingsbara dysfunktioner i hjärnan bäst på behandling, vare sig den är psykofarmakologisk eller psykoterapeutisk. Därför måste klinikerns främsta uppgift vara att upptäcka sådana störningar hos alla patienter med "psykosomatiska symtom" och ge ändamålsenlig behandling, om sådan finns. Detta innebär att behandlingen av psykosomatiska sjukdomar till dags dato inte kan vara helt evidensbaserad. Klinisk erfarenhet och omdöme är fortfarande nyckeln till lyckad behandling.

Under de senaste åren har stressrelaterade förändringar i den alternativa splitsningen av gener påvisat hur fysisk och psykisk (psykosomatisk) stress hos människor modulerar aktivitetsberoende genuttryck, proteinuppbyggnad, fysiologisk funktion och psykologisk erfarenhet. Detta öppnar ett nytt område för forskning inom psykosomatisk behandling, där man kombinerar psykologiska, sociala och neurobiologiska perspektiv. Detta kräver dock en längre gående utvärdering än enbart

diagnostisk beskrivning. Det är osannolikt att det nuvarande sättet att välja patienter för randomiserade kliniska prövningar (t.ex. DSM-IV- eller ICD-10-diagnoser) kommer att visa sig vara ett fruktbart sätt att förbättra behandlingen av psykosomatiska sjukdomar i framtiden.

Framtidens behandlingar av psykosomatiska sjukdomar utan psykiatrisk samsjuklighet borde vara mera "skräddarsytt" inriktade på dysfunktionella personlighetsdrag, nyckelsymtom och illa anpassade beteenden. Funktionell genomik borde beaktas i dessa behandlingsbeslut. I enlighet med detta borde psykofarmakologisk behandling av psykosomatiska sjukdomar i större utsträckning baseras på kunskap om läkemedlets farmakodynamiska egenskaper (t.ex. receptorprofil och andra molekyllära effekter).

PROFESSOR ULRIK FR. MALT
PSYKOSOMATISKA AVDELNINGEN, RIKSHOSPITALET,
UNIVERSITETET I OSLO, OSLO, NORGE
ulrik.fredrik.malt@rikshospitalet.no

REFERENSER

1. Malt UF. German Psychosomatic Medicine: An international perspective. I Diefenbacher A (Red.) Consultation-Liaison Psychiatry in Germany, Austria and Switzerland. Adv Psychosom Med 2004; 26: 1-7
2. www.clinicalevidence.com
3. www.cochrane.org
4. www.acpjg.org
5. www.bmjpg.com/template.cfm?name=specjou_mh
6. www.tripdatabase.com
7. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliffe J, Read N, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2003; 124:303-17.

Effekten av långtidsbehandling av schizofrena psykoser

MATTI ISOHANNI, JOHANNA KOSKINEN, ERIKA LAURONEN, ANTTI ALARÄISÄNEN, MIA KARHU, JOUKO MIETTUNEN, GRAHAM MURRAY

Schizofreni är tidigt debuterande psykos med rötter i individens tidiga utvecklingsskeden. Prognosen är varierande, men en bestående funktionsförsämring iakttas ofta. Dödligheten i såväl självmord som somatiska sjukdomar är förhöjd.

Av patienterna drar 70-80 procent nytta av existerande behandlingar, men behovet av nya effektiva behandlingsmetoder är stort.

Tidig intervention före psykosens utbrott kan vara effektiv. Antipsykotisk läkemedelsbehandling är effektiv mot vissa psykotiska symtom och skyddar mot återfall. Det finns betryggande empirisk evidens för effektiviteten av vissa psykologiska och psykosociala interventioner.

Till utmaningarna inom behandlingen av schizofreni hör den somatiska översjukligheten, den sociala stigmatiseringen och arbetsfördelningen mellan bistjänsterna och den specialiserade sjukvården.

INLEDNING

Schizofrena psykoser börjar tidigt. De har en varierande prognos som ofta är dålig, och de för med sig omfattande skadliga följder för individen, familjen, det sociala umgänget, yrkeslivet och utbildningen. Patienterna och deras släktingar bär den största sjukdomsördan. Tillståndet leder till att patienten förlorar den verklighet som är gemensam med andra människor och till att fundamentala delar av identiteten smulas sönder i fråga om känslan av ett psykiskt och fysiskt jag, sexualiteten, de mänskliga relationerna, kreativiteten, yrket och fortplantningen.

Man har utvidgat begreppet utvecklingssepidemiologi eller "levnadsloppsepidemiologi" så

att det omfattar studiet av tidiga händelser och riskfaktorer som föregår kroniska sjukdomar och sjukdomar som debuterar i vuxen ålder. Denna riktning studerar sjukdomsorsaker i utvecklingsperspektiv samt orsakssammanhang och samverkan mellan individ och miljö (1). Utvecklingsmässiga förstadiet till vuxenpsykoser tyder på att delorsaker verkar under tidiga livsskeden, medan sårbarheten och uttrycksformerna förändras under loppet av utvecklingen.

VAD VET MAN OM PROGNOSEN VID SCHIZOFRENA PSYKOSER?

Det finns många indikatorer och mätvärden för utfall eller prognos. De kan indelas i två undergrupper. Det kliniska förloppet och psykopatologiskt status kan bedömas på grundval av antalet intagningar på sjukhus, sjukhusvårdens längd, återfall, hur allvarliga symtomen är, suicidala eller våldsamma tankemönster, funktionsförmåga, läkemedelsmängd, biverkningar o.s.v. Det sociala tillståndet bedöms utgående från sociala relationer, levnadsförhållanden, bostad, ekonomisk självständighet samt prestationer

FÖRFATTARNA

Matti Isohanni är professor i psykiatri vid Uleåborgs universitet. Han och medförfattarna har aktivt forskat i psykiatriska riskfaktorer utgående från Nord-Finland kohorten.

inom utbildning och yrke. Dessutom kan man utvärdera somatisk (ko)morbiditet, mortalitet, behandlingsmotstånd, ordinationsföljsamhet, behandlingsföljsamhet, livskvalitet, familjestatus och civilstånd, självständigt boende, fertilitet, sexualitet o.s.v.

Vilka objektiva kriterier man än använder ger utfallsstudier en rätt så pessimistisk bild (2, 3, 4). De flesta levnadslopp visar allvarliga negativa effekter och en bestående nedgång jämfört med den premorbida nivån (5, 6). Långtidsutfallet förändrades bara lite under nittonhundratalet (7). Varken bot eller prevention finns ännu i sikte. Ingen behandling har någon klar effekt på negativa symtom och kognitiva begränsningar. Men vissa mål kan uppnås (8, 9, 10).

En jämförelse av olika utfallsstudier (som presenteras i detalj i en metaanalys av Hegarty et al. (7)) visar att resultaten är mycket varierande. Ungefär 20–40 procent av patienterna anses ha en god prognos, 60 procent har remissioner och återfall, medan 20–40 procent uppvisar betydande kroniska symtom. När det gäller fullständigt tillfrisknande, varierar resultaten (beroende på kriterierna) mellan 3 procent och 17 procent (3, 11, 12). Man har påvisat vissa faktorer som förutspår ett dåligt utfall, dock inte speciellt kraftigt: tidig början, långt obehandlat psykosskede, manskön, genetisk belastning för schizofreni, ogift status och komorbiditet (4).

Vad händer under långtidsuppföljning under en stor del av levnadsloppet? Häfner och an der Heiden ger en översikt av detta (4). Med åldern kan de psykiska symtomen avta och den sociala förmågan tillta, också spontant tillfrisknande förekommer (13). Harding et al. (14) fann att 68 procent efter 32 års uppföljning uppvisade ett gott utfall med beaktande av alla faktorer. Ett överskott av somatisk och psykiatrisk komorbiditet, dålig livskvalitet och social isolering tenderar dock att förekomma även i fortsättningen. Utfallet hos kroniska patienter är inte så bra: nästan varje patient uppvisar betydande brister i social funktion, även om könsskillnaderna minskar eller försvinner (15). Nu för tiden ser man svåra, katatona och kroniska fall mer sällan än förr. Trots det är social utslagning, mortalitetsöverskott och somatisk samsjuklighet växande utmaningar. Dödligheten är sammantaget 1,5 gånger det väntade och ännu högre i det aktiva skedet (16). De främsta dödsorsakerna är självmord, kardiovaskulära sjukdomar, tumörer, respiratoriska sjukdomar och infektioner.

Sammantaget är alltså de schizofrena psykosernas utfall ofta dåligt, och vi är i desperat behov av mer effektiva behandlingsmetoder. Behandlingseffekten (70–80 procent av fallen har en klar nytta av behandlingen) är dock av samma storlek som vid kroniska somatiska sjukdomar, som kronarsjukdom, osteoporos eller reumatiska sjukdomar, och en realistisk optimism är därför berättigad.

VAD ÄR EFFEKTIVITET?

Effektivitet är ett mått på i vilken mån en specifik intervention, ett ingrepp, en behandlingsregim eller en tjänst fungerar för en bestämd population då den används i ett rutinemässigt sammanhang (17). I teorin skall måtten på effektivitet och kostnadseffektivitet baseras på randomiserade kontrollerade studier. Sådana undersökningar är dyra, svåra att utföra i verkligheten och ibland oetiska. Randomiserade kontrollerade studier under speciella förhållanden mäter inte sann effektivitet utan bara hur effektiva tjänsterna är. Dessa undersökningar kan bara svara på en del av de frågor som spelar in vid kliniska beslut (18). I livshotande tillstånd, som akuta psykos, är randomiserade kontrollerade undersökningar ofta inte möjliga.

Det är viktigt att skilja mellan effekt: vad en procedur gör under "ideala" förhållanden; effektivitet: vad en procedur gör i den "verkliga världen" och kostnadseffektivitet: vilka förändringar i effektiviteten en viss investering åstadkommer.

ÄR BEHANDLINGEN AV SCHIZOFRENA PSYKOSER EFFEKTIV?

I vilken mån uppfyller behandlingen av schizofrena psykos sitt syfte? Och vem bedömer saken? Patienter, släktingar, professionella inom sjukvården och skattebetalare kan ha olika mål. Fullständigt tillfrisknande, "hälsa" och återgång till nivån före insjuknandet är i allmänhet inte realistiskt. Delvist tillfrisknande kan vara möjligt att uppnå, åtminstone kan man vänta sig ett visst mått av respons. En god målsättning kan vara att förhindra relaps: 80–90 procent av de som lider av schizofreni upplever minst ett återfall. God livskvalitet? Yrke? Självständigt boende? God somatisk hälsa? Ingen extra komorbiditet, långt liv?

Gör vi allt som står i vår makt med avseende på dessa förödande sjukdomar? Den vetenskapliga utvärderingen och beläggen för effektivitet kan vara begränsade: man känner

till det behandlade men inte det naturliga förloppet. Det finns dock några metaanalyser som ger en del svar på dessa frågor.

Tidig intervention i psykoser – t.o.m. i prodromalstadiet – har väckt avsevärt internationellt vetenskapligt intresse. Men data är otillräckliga för definitiva slutsatser (19). Pågående och slutförda undersökningar tyder dock på en viss effekt på tidig upptäckt, sänkt incidens, inledande av fasspecifik behandling och senarelagt/upp/framskjutet? psykotiskt sammanbrott.

Farmakologisk behandling med antipsykotika (t.ex. klorpromazin som referensbehandling för psykoser (20) eller nyare antipsykotika (21)) minskar signifikant de akuta symtomen, behandlingsmisslyckanden rent allmänt och risken för återfall. Detta gäller inte bara under de första 1–2 åren utan också under perioder av försämring vid kronisk schizofreni. Befintliga undersökningar har till största delen underlåtit att utvärdera patienternas och deras familjers synpunkter. Flera öppenvårdsbaserade longitudinella randomiserade undersökningar behövs för att utvärdera effekten av antipsykotiska läkemedel på patientens allmänna och sociala förmåga att fungera i samhället.

Det finns betryggande empirisk evidens för effektiviteten av vissa psykologiska och psykosociala interventioner (22, 23), men det tycks finnas betydande hinder för att göra sådana interventioner tillgängliga i praktiken.

Psykoedukativa metoder har utvecklats för att öka patienternas kunskap om och insikt i sin sjukdom och behandlingen av den. Man antar att denna ökade kunskap och insikt kommer att hjälpa personer med schizofreni (både patienter och familjemedlemmar) att komma till rätta med sjukdomen mer effektivt, och att prognosen på så sätt förbättras. Evidens från undersökningar tyder på att psykoedukativa tillvägagångssätt är användbara som en del av behandlingsprogrammet (24).

Den kognitiva beteendeterapi är lovande, men de uppgifter som stöder en omfattande användning av denna terapiform för personer med schizofreni eller andra psykotiska sjukdomar är långtifrån slutgiltiga (25). De data som för närvarande är tillgängliga visar oklar evidens för kognitiv rehabilitering som behandling för schizofreni (26).

Det finns otillräcklig evidens för effektiviteten av psykodynamisk psykoterapi (27), personligt ombud (28) och träning i sociala färdigheter, trots att lyckade fallbeskrivningar har publicerats.

Det finns för närvarande begränsad eller ingen tillgänglig evidens för att interventioner som syftar till att inverka på mortalitetsöverskottet eller de somatiska riskerna (t.ex. rökning, övervikt och metaboliskt syndrom hos patienter som behandlas med antipsykotika) faktiskt har en verkan. Vissa interventioner för att bemästra suicidalitet, viktökning eller dyslipidemi associerad med antipsykotika har undersökts, men fortsatta undersökningar om deras effektivitet behövs.

UTFALL OCH EFFEKTIVITET STUDERAS MINIMALT I FINLAND

I Finland är den vetenskapliga forskningen i schizofreni omfattande. Nyare studier har inriktat sig på etiologi, riskfaktorer, komorbiditet, mortalitet och genetik samt även studier i diagnostisk avbildning. Man har dock utvärderat effektiviteten av olika behandlingar i obetydlig utsträckning, och inte heller inverkan av de snabba (oplanerade) förändringarna i utbudet av mentalvårdstjänster under 1990-talet, såsom den ökade remitteringen av psykospatienter tillbaka till primärvården.

Så vitt vi vet, har bara ett fåtal pilotundersökningar gjorts i Finland. Exempelvis gjordes år 2003 en naturalistisk pilotundersökning vid psykiatriska kliniken vid Uleåborgs universitetssjukhus för att analysera huruvida behandlingen av schizofrena psykoser uppfyllde kriterierna för evidensbaserad behandling. Kvaliteten på medicineringen och den psykosociala behandlingen var tillfredställande, det var däremot inte nivån på den somatiska uppföljningen.

AVSLUTANDE KOMMENTARER

Behandlingen av schizofrena psykoser är inte speciellt effektiv. Och man kan fråga sig varför? Schizofrena psykoser är svåra sjukdomar. Till yttermera visso fungerar behandlingssystemet inte optimalt. De sociala förändringarna och förändringarna i omvärlden har varit snabba, t.ex. yrkeslivet är speciellt krävande för sårbara personer. En orsak kan även vara patienternas, de anhörigas och den professionella yrkeskårens svaga ställning i mentalvårdsfrågor.

Nya utmaningar (delvis i samband med andra generationens antipsykotiska läkemedel) är ökad mortalitet och somatisk/psykiatrisk komorbiditet, liksom rökning, diabetes, viktökning och ökad risk för metaboliskt syndrom. Alla dessa faktorer ökar risken

för tidigt debuterande kardiovaskulära och respiratoriska sjukdomar. Vi har effektiva interventioner för dem, men de är svåra att tillämpa i verkligheten. Ett annat problem är social utstötning, liksom en suboptimal arbetsfördelning mellan den specialiserade sjukvården och bastjänsterna.

PROF. MATTI ISOHANNI
AVDELNINGEN FÖR PSYKIATRI
OULUN YLIOPISTO
PL 22
90221 OULU
matti.isohanni@oulu.fi

REFERENSER

- Murray R, Jones P, Susser E, van Os J, Cannon M et al.: The epidemiology of schizophrenia. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
- Angst J. European long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 1988; 14(4):501-513.
- Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganey K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janca A, Lee PW, Leon CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D, Wiersma D et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 506-517.
- Häfner H H, an der Heiden W. Course and outcome in schizophrenia. I: Hirsch SR, Weinberg D, eds. *Schizophrenia*, 2: ra upplagan, Blackwell Publishing, 2003: 101-141.
- McGlashan TH. A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 1988; 14(4): 515-542.
- Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med* 1992; 22: 131-145.
- Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: A meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1409-1416.
- Lehman AF, Steinwachs DM, Co-Investigators of the PORT Project. At Issue: Translating research into practice: The schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bulletin* 1998; 24(1): 1-10.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty J P. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. The expert consensus guidelines series. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 12): 5-19.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Supplement to the *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2
- Rund BR. Fully recovered schizophrenics: A retrospective study of some premorbid and treatment factors. *Psychiatry* 1990; 53: 127-139.
- Lauronen E, Koskinen J, Veijola J, Miettunen J, Jones PB, Fenton FS, Isohanni M. Recovery from schizophrenic psychoses within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Insänt manuskript*.
- Murray GK, Leeson V, McKenna J. Spontaneous improvement in severe, chronic schizophrenia and its neuropsychological correlates. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 357-358.
- Harding C, Brooks G, Ashikaga T, Strauss J, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 727-735.
- Räsänen S, Hakko H, Herva A, Isohanni M, Nieminen P, Moring J et al. Gender differences in long-stay psychiatric inpatients. Observations from Northern Finland. *Int J Mental Health* 1999; 28: 69-85.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502-508.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
- Isohanni M, Miettunen J, Koponen H. Mikä ohjaa lääkärin kliinistä toimintaa ja päätöksentekoa? [Vad styr läkarens kliniska verksamhet och beslutstagning?] *Finlands Läkartidning* 2004; 59: 1415-1417.
- Marshall M, Lockwood A. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004a, Chichester: John Wiley.
- Thornley B, Rathbone J, Adams CE, Awad G. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209-1222.
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002a; 32: 783-91.
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002b; 32: 763-82.
- Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- Cormac I, Jones C, Campbell C, Silveira da Mota Neto J. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- Hayes RL, McGrath JJ. Cognitive rehabilitation for people with schizophrenia and related conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- Malmberg L, Fenton M. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- Marshall M, Gray A, Lockwood A, Green R. Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004b. Chichester: John Wiley.

Effekterna av kognitiv beteendeterapeutisk metod för sexuellt utnyttjade barn

GERALDINE MACDONALD

Risken för skadliga följder av sexuella övergrepp i barndomen har blivit allt bättre dokumenterade. En Cochrane-översikt, som granskar effekten av kognitiv beteendeterapeutiska metoder som ett sätt att hjälpa barn som har utsatts för sexuella övergrepp, har identifierat åtta studier som uppfyller översiktens inklusionskriterier. Av de fem utfall för vilka det var möjligt att kombinera data i en metaanalys, nådde bara två statistisk signifikans efter slutförd behandling. Kognitiv-behavioristisk terapi (KBT) tycktes minska risken för posttraumatiskt stressyndrom och för depression i barndomen. Den färdiga översikten kommer att diskutera resultaten i förhållande till studiernas metodologiska kvalitet och till debatten om när sexuellt utnyttjade barn bör remitteras till terapi.

SEXUELLA ÖVERGREPP PÅ BARN

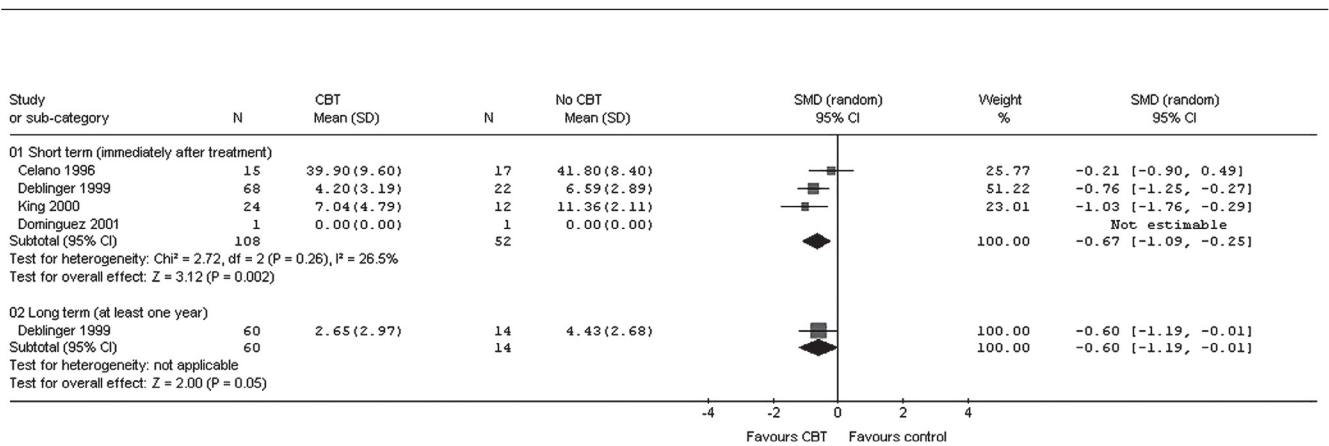
Metodproblem, som även omfattar problem med definitionen, gör att uppskattningar om incidensen och prevalensen av sexuella övergrepp på barn varierar mycket. I motsats till

de flesta andra hälsoproblem avser man med sexuella övergrepp på barn vanligen en händelse eller en serie av händelser, och därför varierar definitionen på sådant utnyttjande. En liknande variation ses i definitionen på andra former av övergrepp, både bland yrkespersoner och bland allmänheten, samt dem emellan. En ofta använd definition är Schecters och Roberges (1): "att utsätta beroende, utvecklingsmässigt omogna barn och unga för sexuella aktiviteter som de inte helt förstår, som de inte kan ge sitt informerade samtycke till och som bryter mot familjerollernas sociala tabu". Kliniker och forskare är allmänt taget eniga om att sexuella övergrepp på barn är ett betydande socialt problem som gäller ett stort antal barn av båda könen i olika kulturer och socialklasser (2, 3).

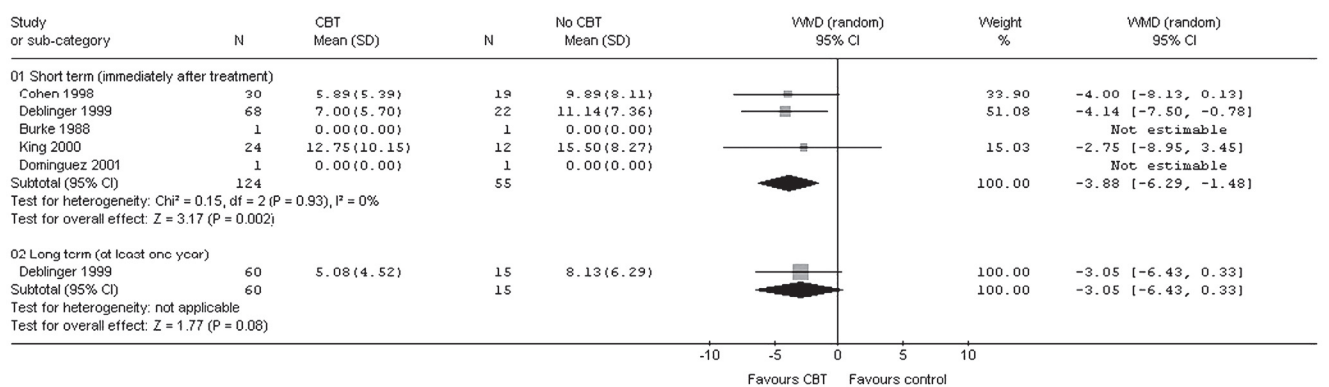
Följderna av sexuella övergrepp för ett barns sociala och emotionella välbefinnande och utveckling har dokumenterats allt bättre, men trots det finns ett behov av metodiskt mera ändamålsenliga och mera pålitliga studier på området (4–6). Två följdverkningar står speciellt i samband med sexuella övergrepp i barndomen: de sexualiserande effekterna av övergreppen och den ökande risken – för en

FÖRFATTAREN

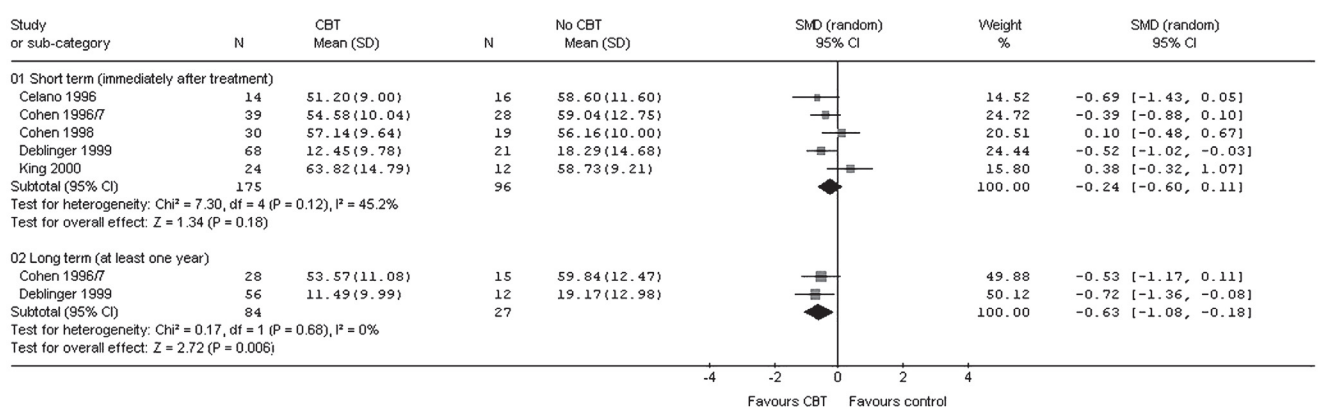
*Geraldine Macdonald är direktör för informations- och kunskapshantering vid Commission for Social Care Inspection, London, England. Hon är också huvudredaktör för Cochrane-nätverkets Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group och Visiting Professor vid University of Bristol. Hon har ett speciellt forskningsintresse i evidensbaserat handläggande av barnmisshandel, och är författare till boken *Effective Interventions in Child Abuse and Neglect: An Evidence-Based Approach to Planning and Evaluating Interventions*.*



Figur 1. Effekten av kognitiv beteendeterapeutiska interventioner på förekomsten av posttraumatiskt stressyndrom hos barn som hade utsatts för sexuella övergrepp



Figur 2. Effekten av kognitiv beteendeterapeutiska interventioner på förekomsten av depression hos barn som hade utsatts för sexuella övergrepp



Figur 3. Effekten av kognitiv beteendeterapeutiska interventioner på förekomsten av externaliserande beteende hos barn som hade utsatts för sexuella övergrepp

del – att senare sexuellt utnyttja andra. Framgångsrika interventioner kan inte bara minska eller förebygga den psykiska och sociala inverkan av övergreppen på ett offer och hans eller hennes familj, utan de kan också påverka effekterna på kommande generationer.

Det finns lovande experimentell evidens för effektiviteten av kognitiv beteendeterapeutiska interventioner när det gäller att hantera ett stort antal emotionella och beteendemässiga problem, av vilka många förekommer som symtom hos barn som har blivit sexuellt utnyttjade, som ångest (7), internaliserande och externaliserande (t.ex. aggressivt eller utagerande) beteende (8, 9) samt posttraumatiskt stressyndrom (10). Kognitiv beteendeterapeutiska interventioner, som baserar sig på inlärningsteorier, utgör en bred, evidensbaserad referensram för att utvärdera effekterna av sexuella övergrepp och för att planera interventioner som är skräddarsydda för individuella omständigheter. En Cochrane-översikt håller som bäst på att sammanställas för att utvärdera effekterna av detta slags interventioner.

ÖVERSIKTENS INKLUSIONSKRITERIER

Översiktens inklusionskriterier var att studien var en randomiserad eller kvasirandomiserad klinisk prövning av effekten av kognitiv beteendeterapi (KBT) för barn och unga upp till 18 års ålder som hade varit utsatta för sexuella övergrepp (definierat som ovan) under de tolv föregående månaderna. Utfall av intresse var: barnets psykiska funktionsförmåga; beteendeproblem; kriminellt beteende som ung eller vuxen samt föräldrarnas expertis, kunskap och tillskrivning av beteenden och problem hos barnet.

BESKRIVNING AV STUDIER SOM INGÅR

En omfattande litteratursökning identifierade åtta randomiserade kontrollerade kliniska prövningar. Två beskrev adekvat maskering av allokering till interventions- eller kontrollgrupp. Studierna är små, och kännetecknas av vanliga metodproblem, t.ex. avbrutet deltagande i studien, underlåtelse att rapportera vem som gjorde utvärderingarna, otillräcklig uppföljning samt avsaknad av analys enligt avsikt att behandla (intentiontotreat-analys).

De kliniska prövningarna som ingår i översikten tillämpade ofta olika skattningsskalor för att mäta liknande utfall. För att beräkna effektstorleken standardiserades därför den

uppmätta behandlingseffekten för varje utfall. I de fall där tillräckliga data var tillgängliga togs de med i en metaanalys, som gjordes med den s.k. random effects-modellen.

KBT FÖREBYGGER PTSD OCH DEPRESSION HOS BARN

Av de fem resultat för vilka det var möjligt att kombinera data i en metaanalys (depression, posttraumatiskt stressyndrom, ångest hos barn, externaliserande beteende och sexualiserat beteende hos barn), nådde bara två resultat statistisk signifikans efter behandlingen. Utgående från utfallet för 160 barn, tycktes KBT inverka positivt på posttraumatiskt stressyndrom (figur 1) efter interventionen; den standardiserade medelskillnaden (SMD) låg på -0,67 (95 procent konfidensintervall -1,09, -0,25) samt på depression i barndomen (figur 2) med en vägd medelskillnad (WMD) på -2,48 (k.i. -4,99–0,021). Depressionen mättes med skattningsskalan Child Depression Inventory.

Av tre studier som rapporterar uppföljningsdata minst ett år efter interventionen, låter två förstå att KBT kan ge förbättringar i barnens externaliserande beteende (11–13). Den tredje kliniska prövningen hade motsägelserfulla resultat. Deltagarna i den uppvisade en låg nivå av rädsla och ångest före interventionen, och likheten mellan kontrollgruppen och den experimentella gruppen är potentiellt vilseledande (14). Det är kanske riktigt att utesluta denna kliniska prövning, som också var mycket liten, där största delen av analyserna baserade sig på ett mindre antal fall än de ursprungligen randomiserade utan att detta förklarades. När denna kliniska prövning utesluts ur analysen, visar metaanalysen på en signifikant mindre förekomst av externaliserande beteende i behandlingsgruppen (SMD -0,63 (k.i. -1,08, -0,18)) (figur 3).

Ingen statistiskt signifikant effekt kunde uppmätas på barnets ångest eller sexualiserat beteende. Data från två separata studier antyder att KBT kan inverka positivt på föräldrars attityder eller färdigheter (13, 15).

RESULTATEN STÖDER FORTSATT UTVÄRDERING AV KBT

Resultaten understryker, vilket är typiskt, behovet av större kliniska prövningar av bättre kvalitet, med god behandlingsintegritet och långtidsuppföljning. Trots att resultaten av denna översikt sannolikt inte kommer att

ha normativt värde, stärker de det potentiella värdet av kognitiva beteendeterapeutiska interventioner och betydelsen av noggrant utvärderade interventioner för denna mycket sårbara grupp av barn.

ATT OBSERVERA: Översikten är än så länge ofullständig och har inte genomgått Cochrane-samarbetets redigeringsprocess.

PROFESSOR GERALDINE MACDONALD
COMMISSION FOR SOCIAL CARE INSPECTION
33 GREYCOAT STREET
LONDON
SW1P 2QF, ENGLAND
geraldine.macdonald@csci.gsi.gov.uk

REFERENSER

1. Schechter and Roberge. Sexual exploitation. I: Helfer RE, Kempe CH (red.). Child abuse and neglect: the family and the community. Cambridge MA: Ballinger, 1976.
2. Prentky RA. A rationale for the treatment of sex offenders: Pro Bono Publico. I: McGuire J (red.). What works: reducing reoffending. Guidelines from research and practice. Chichester: Wiley, 1996.
3. Finkelhor D. The international epidemiology of child sexual abuse: an update. Child Abuse Neglect 1994;18:409–17.
4. Kendall-Tackett KA, Meyer-Williams L, Finkelhor D. Impact of sexual abuse on children: a review and synthesis of recent empirical studies. Psychological Bull 1993;113(1):164–80.
5. Trickett PK. Sexual and physical abuse and the development of social competence. I: Luthar SS, Burack JA, Cicchetti D, Weisz JR (red.). Developmental psychopathology: perspectives on adjustment, risk and danger. New York: Cambridge University Press, 1997.
6. Rind B., Tromovitch P., Bauserman R. A meta-analytic examination of assumed properties of child sexual abuse using college samples. Psychological Bull 1998;124(1):22–53.
7. Kendall PC. Treating anxiety disorders in children: results of a randomized clinical trial. J Consult Clin Psychology 1994;62:100–10.
8. Harrington R, Wood A, Verduyn C. Clinically depressed adolescents. I: Graham P (red.). Cognitive-behaviour therapy for children and families. Cambridge: Cambridge University, 1998.
9. Kazdin AE. Cognitive-behavioural therapy and relationship therapy in the treatment of children referred for antisocial behavior. J Consult Clin Psychol 1989;57(4):522–35.
10. Deblinger, E., Lippmann, J., Steer, R. Sexually abused children suffering posttraumatic stress symptoms: Initial treatment findings. Child Maltreatment 1996;1(4):310–21.
11. Cohen, J.A., Mannarino, A.P. A treatment study for sexually abused preschool children: Initial findings. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35(1):42–51.
12. Cohen, J.A., Mannarino, A.P. A treatment study for sexually abused preschool children: Outcome during a one-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36(9):1228–35.
13. Deblinger E., Steer R.A., Lippmann, J. Two year follow up of Cognitive Behavioural Therapy for sexually abused children suffering post-traumatic stress symptoms. Child Abuse Neglect 1999;23(12):1371–8.
14. Berliner L., Saunders B.E. Treating fear and anxiety in sexually abused children: Results of a controlled 2-year follow-up study. Child Maltreatment 1996;1(4):294–309.
15. Celano M., Hazzard A., Webb C., McCall C. Treatment of traumatic beliefs among sexually abused girls and their mothers: An exploration. J Abnorm Child Psychol 1996;24(1):1–17.

Effektutvärdering inom mental- och missbrukarvården: en analys av kvalitet och relevans

KRISTIAN WAHLBECK

Empirisk utvärdering av effekten av interventioner inom mental- och missbrukarvården är krävande, speciellt när det är frågan om psykosociala interventioner. Den internationella prövningsdatabasen PsiTri erbjuder stöd för evidensbaserad beslutstagning. En analys av databasens evalueringsstudier visar att en omfattande evidensbas för interventioner inom mental- och missbrukarvården existerar. Studierna är metodmässigt ofta av god kvalitet, men det finns brister i prövningarnas utförande och rapportering. Forskningsinsatserna är inte i balans med sjukdomskategoriernas betydelse ur folkhälsosynpunkt. För att uppnå en förbättrad relevans av de kliniska prövningarna bör ökad offentlig finansiering styras till eftersatta forskningsområden.

Mental- och missbrukarvården skiljer sig inte från annan hälso- och sjukvård när det gäller krav på effektivisering och optimal resursanvändning (1). Ett särdrag är däremot att psykosociala interventioner kan ha omfattande och svärmätta effekter, som sträcker sig utanför det som traditionellt har mätts i kliniska prövningar.

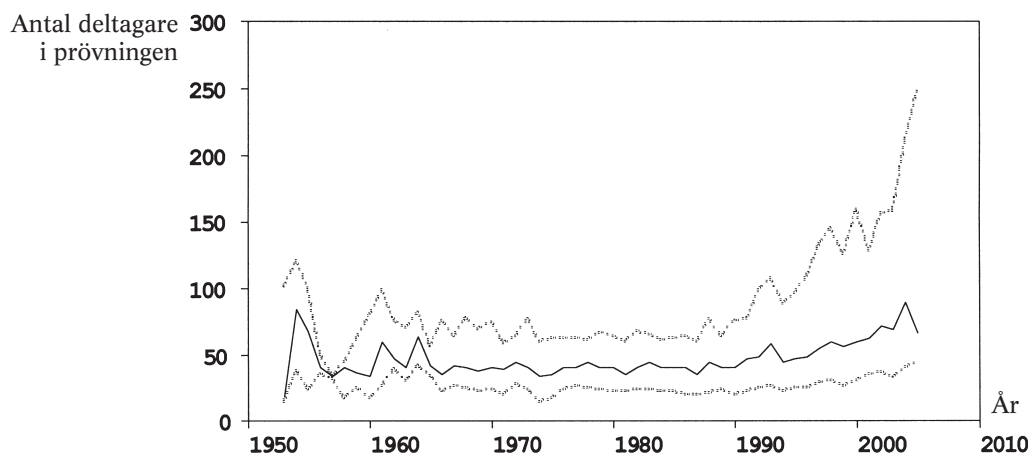
Syftet med evaluerande forskning är att producera sanna svar på relevanta frågor om

effekten av olika interventioner. För att optimera mentalvårdsinsatserna behövs relevanta data om utvärderingen av olika förebyggande och behandlingsåtgärder (2). Ett särdrag inom mentalvårdsarbetet är att interventionerna inte bara sker inom hälsovården, utan också inom andra sektorer, t.ex. utbildning, arbetsmarknad och ungdomsarbete. En valid evaluering bygger även i dessa fall på mätning av utfallet i kontrollerade prövningar.

Vid utvärdering av biologiska behandlingar är valet av effektmått ofta mindre komplicerat än vid evaluering av interventioner inom mental- och missbrukarvården. Detta har att göra med svårigheterna att mäta det i grunden subjektiva psykiska välbefinnandet (3), men är även relaterat till det spektrum av effekter som psykosociala interventioner kan ha. Dessa är inte begränsade till den mentala hälsan, utan inkluderar även livskvalitet och funktionsförmåga. Dessutom kan interventionerna påverka användningen av hälsovårdstjänster och andra tjänster, den somatiska hälsan, attityder och familjeliv samt ha socioekonomiska effekter. Komplexa interventioner, t.ex. program

FÖRFATTAREN

Kristian Wahlbeck är professor i psykiatri vid Helsingfors universitet med placering vid Vasa centralsjukhus. Han är även forskningsprofessor och chef för gruppen för mental hälsa vid Stakes (Forsknings- och utvecklingscentralen för social- och hälsovården), samt redaktör för Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group (CCDAN).



Figur 1. Sempelstorleken i kliniska prövningar (medianer och interkvartiler) inom mental- och missbrukarvården.

för förebyggande av självmord, kan påverka hälsovårdssystemet och t.o.m. avspeglas i lagstiftning och hälsovårdspolitik.

Liksom vid all klinisk evaluerande forskning är metoderna för att undgå felkällor av speciell vikt, men vid prövningar inom mental- och missbrukarvården medför de breda effekterna att även valet av effektmått är väsentligt för utfallet. Samtidigt bör forskarna även ta ställning till om mätningen av effekt skall ske på individnivå (vilket är vanligt t.ex. vid läkemedelsprövningar) eller på högre sammanfattande nivåer.

Evidens behövs inte bara för optimering av behandlingen av mentala störningar, utan även för optimering av hälsofrämjande och preventiva mentalvårdsinsatser. I ett vidare perspektiv bör man eftersträva att även mentalvårds- och forskningspolitiken baseras på evidens.

Databasen PsiTri erbjuder en möjlighet att analysera evalueringen av interventioner i mentalvårdssektorn (4). Syftet med denna artikel är att analysera kvaliteten av och forskningsepidemiologin i de kliniska prövningarna inom mental- och missbrukarvård. Analysen omfattar metodologisk kvalitet och relevans.

METODER

Analysmaterialet utgörs av databasen PsiTri, som innehåller information om publicerade och opublicerade kontrollerade kliniska prövningar inom mentalvårdssektorn. Databasen omfattar prövningar inom psykiatri (depression, ångeststörningar och neuroser

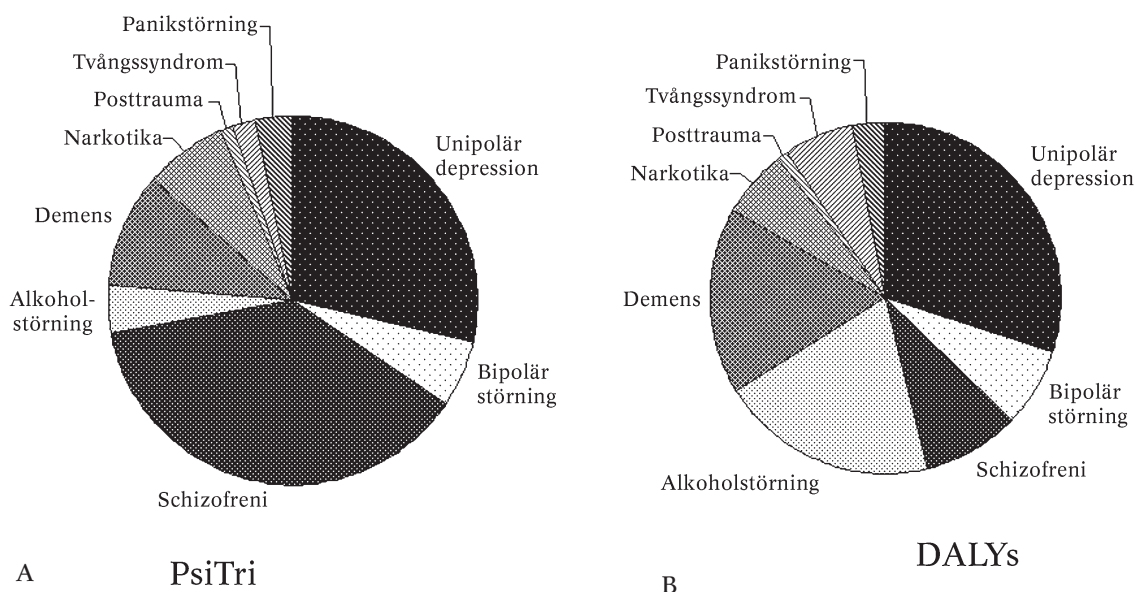
samt schizofreni och andra psykoser), inom missbrukarvården, för kognitiva störningar samt för psykosociala problem och utvecklingsstörningar. Den internationella prövningsdatabasen PsiTri upprätthålls av Stakes (Forsknings- och utvecklingscentralen för social- och hälsovården). Enbart kvalitetssållade, prospektiva prövningar som inkluderar en parallell kontrollgrupp upptas i databasen. Studier som inte uppfyller dessa metodologiska kvalitetskriterier omfattas sålunda inte av den aktuella analysen.

Uppgifterna om prövningarna samlas in av översiktsgrupper inom Cochrane-samarbetet från bl.a. elektroniska bibliografiska databaser, facklitteratur och register över kliniska prövningar. Cochrane-samarbetet är en internationell samarbetsorganisation som sammanställer systematiska översikter av effekten av hälso- och sjukvårdsinterventioner (5-7)

Databasens syfte är att tjäna som underlag för evidensbaserad beslutstagning inom mentalvården, och den är fritt tillgänglig på webbadressen psitri.stakes.fi. Analysen bygger på de 20 516 prövningar som fanns i PsiTri registret den 15 augusti 2005. Databasen omfattar även 27 016 källor som hänför sig till de inkluderade prövningarna.

PRÖVNINGARNAS KVALITET

Med avseende på metodupplägget är den samlade evidensen inom mental- och missbrukarvården av relativt god kvalitet. I en majoritet (75 %) av studierna har deltagarna allokerats till experimentgrupp eller kontrollgrupp genom randomisering. I 56 procent av studierna



Figur 2. Fördelningen av kliniska prövningar (a) och fördelningen av förlusten av funktionsjusterade levnadsår (b) enligt diagnostiska grupper.

har utvärderingen skett med dubbelblind metodik, dvs. varken deltagare eller behandlande personer har känt till om deltagaren hör till experiment- eller kontrollgruppen. Dessutom anger 7 procent av studierna att singelblind metodik använts.

I fråga om prövningarnas utförande noteras en rad svagheter med avseende på statistisk styrka, prövningens längd och deltagandet i studien. De individbaserade prövningarna hade ofta alltför få deltagare (median 46, interkvartiler 24-96), men prövningar av ett färskare datum tenderade att bestå av flera deltagare än äldre studier (figur 1). Ett mindre antal studier ($n = 570$) var kluster-randomiserade, dvs. den utvärderade enheten var inte individuella prövningsdeltagare utan t.ex. vårdavdelningar, läkarmottagningar eller skolklasser. Prövningarna var i allmänhet korta. Hälften av prövningarna var kortare än 42 dagar (interkvartiler 28-84).

Ett vanligt problem är att deltagare i en klinisk prövning avbryter studien i förtid. Som ett exempel kan nämnas att endast 26 procent av de kliniska prövningarna för depression, ångest och beteendestörningar lyckades med att följa upp samtliga studiedeltagare. I 55 procent av prövningarna anges att studiedeltagare har avbrutit i förtid, och för 19 % är rapporteringen oklar. I endast ungefär hälften av de kliniska prövningarna angavs orsakerna till att deltagare avbrutit studien.

Prövningarna gjordes vanligtvis för schizofreni ($n = 5063$), egentlig depression ($n = 3853$), demens ($n = 1\,335$), narkotikamissbruk ($n = 978$), ångestsyndrom ($n = 845$), bipolär störning ($n = 784$) eller störningar relaterade till alkoholbruk ($n = 554$).

PRÖVNINGARNAS RELEVANS

Forskningsrelevans kan bedömas från ett flertal synpunkter. En allmänt omfattad åsikt är dock att investeringarna i hälsoforskning bör stå i proportion till hälsoproblemets betydelse ur folkhälsosynpunkt. Således bör större satsningar göras på svåra och allmänna hälsoproblem än på mindre vanliga och lindrigare problem. I det följande bedöms den samlade forskningens relevans i förhållande till 12-månaders prevalens av olika mentala störningar och till den samlade sjukdomsbördan av mortalitet och funktionsnedsättning.

Sjukdomsbördan estimeras med förlusten av funktionsjusterade levnadsår (disability adjusted life years; DALY). Av den totala sjukdomsbördan, mätt i DALY, i Europa kan över 25 procent härledas från mentala störningar, och upp till 35 procent från hjärnsjukdomar inkluderande mentala störningar (8).

I figur 2 jämförs forskningsinsatsen, mätt i antalet kliniska prövningar i databasen PsiTri, med Världshälsoorganisationens DALY-estimat (9) i ett antal diagnostiska

kategorier. I många diagnostiska kategorier, t.ex. affektiva störningar, står de evaluerade kliniska prövningarnas antal i samklang med respektive sjukdomsbörda. I andra fall finns globalt en över- eller underresursering av den kliniska prövningsaktiviteten. Schizofreni står för 9 procent av sjukdomsbördan av de granskade diagnoserna, men hela 38 procent av de kliniska prövningarna har gällt personer med diagnosen schizofreni. När det gäller alkoholberoende är förhållandet det motsatta; sjukdomen står för 20 procent av sjukdomsbördan, men endast 4 procent av de kliniska behandlingsprövningarna har gjorts för prevention eller behandling av alkoholberoende. Även tvångssyndrom och demenssjukdomar är underrepresenterade inom den utvärderande kliniska forskningen i relation till den andel av sjukdomsbördan som dessa sjukdomar representerar.

Sammanfattningsvis kan det konstateras att forskningsinsatserna inte är i full balans med de olika mentala störningarnas folkhälso-mässiga betydelse. Det är inte helt oväntat att sjukdomar som behandlas övervägande farmakologiskt, såsom schizofreni, är överrepresenterade, medan sjukdomar som behandlas främst med psykosociala insatser, såsom alkoholberoende, är underrepresenterade bland de kliniska prövningarna. Detta tyder på att läkemedelsindustrins kommersiella intressen styr forskningens inriktning mer än folkhälsosynpunkter.

För att uppnå en bättre balans och kunna optimera även den psykosociala behandlingen behöver vi ökad offentlig finansiering av kliniska prövningar. I nuläget är forskningsinsatserna för en räcka stora och viktiga sjukdomsgrupper (alkoholberoende, demens, tvångssyndrom) otillräckliga.

REFERENSER

1. Geddes J, Reynolds S, Streiner D, Szatmari P. Evidence based practice in mental health. *BMJ*.1997;315(7121):1483–4.
2. Geddes JR. The contribution of information technology to improving clinicians' access to high quality evidence. *Int J Psychiatry Med* 1999;29(3):287–92.
3. Sohlman B. Funktionaalinen mielenterveyden malli positiivisen mielenterveyden kuvaajana [En funktionell modell som beskriver mental hälsa] (Avhandling). Undersökningar 137. Saarijärvi: Stakes 2004.
4. Wahlbeck K. PsiTri - a trial registry for evidence-based mental health. *Dialogi (English Supplement 1B)* 16, 2004. <http://www.stakes.fi/dialogi/english/2004/16.htm>
5. Chalmers I, Dickersin K, Chalmers T: Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. *Br Med J* 1992;305:786–8.
6. Wahlbeck K. Ideasta julkaisuksi –Cochrane-katsauksen tie. [Från idé till publikation –Cochrane-översiktens väg] I: Varonen H, Semberg V, Teikari M, red. Tieteestä käytäntöön. Systemaattiset kirjallisuuskatsaukset terveydenhuollossa. FinOHTAn raportti 11. Helsingfors: Stakes 1999.
7. Wahlbeck K, Tuunainen A. The Cochrane Collaboration in psychiatry: from evidence to practice. *Psychiatria Fennica* 31:41–45, 2000.
8. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurology* 2003; 10:471–77.
9. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. The Harvard School of Public Health, WHO, World Bank, 1996.



Piercing av själen

På någon minut är Henrik Enckell hemma efter en dag på jobbet. Det är nämligen bara ett stenkast från mottagningen till hemmet – som faktiskt finns i medicinarklubben Thorax' gamla klubblokal på Estnäsgratan i Kronohagen i Helsingfors.

– Något större känslovärde har det inte för mig att bo i Thorax' klubblokal, men gamla studiekamrater jag träffar, vet ju genast var jag bor då de hör det, säger Henrik som aldrig var funktionär på Thorax och inte heller deltog särskilt flitigt i klubbens tillställningar, men prepkursen gick han.

Efter en kort tids parallellstudier valde han läkarstudierna framför studierna i svensk litteratur och utbildade sig sedermera till psykoanalytiker, liksom sin far Mikael Enckell.

– Det kändes tryggt att välja en bana som var bekant, säger han, trots att hans pappa inte berättade så mycket om sitt

kliniska arbete hemma under Henriks uppväxt.

BÅDE DU OCH DINA BARN HAR EN FAR SOM ÄR ANALYTIKER. HUR SKILJER SIG DESSA FÄDER FRÅN VARANDRA?

– Det är svårt att göra skillnad på hurdana vi är som personligheter och hurdana vi är som pappor ... Vi tillhör ju olika generationer, och i mitt barn-domshem fanns det en klar och klassisk uppdelning mellan föräldrarna. Min far deltog inte alls i hushållsarbetet och jobbade mycket. Däremot deltog han nog i familjelivet, vid kvällste och middag.

– I dag är papporna mera praktiskt engagerade, säger Henrik som själv har tre barn, 10, 14 och 16 år gamla.

HAR DU SOM PSYKOANALYTIKER EN FÖRMÅGA ATT ANALYSERA SKEENDEN OCKSÅ I SAMHÄLLET?

– En analytiker har ju ett analytiskt förhållningssätt till saker och ting, men analyserar kanske snarast de motiv som

ligger bakom samhälleliga fenomen och varför inte underhållningsvärlden.

HAR DU EXEMPELVIS TÄNKT PÅ PUBLI-CITETEN KRING KULTURMINISTER TANJA KARPELA?

– Jag har inte satt mig in i hennes fall, men det intresserar mig nog. Kanske inte så mycket Karpelas sits, som det som har skrivits om henne. Det är ju en kvarn som mal omkring henne hela tiden.

Många av Henrik Enckells patienter är unga vuxna, men han arbetar också med barn och ungdomar.

AVSPEGLAS TRENDER I SAMHÄLLET I PSYKOANALYTIKERNS DAGLIGA ARBETE, T.EX. DEN TILLTAGANDE SEXFIXERING-EN?

– Jag har ett förhållandevis kort perspektiv, så det är svårt att säga i vilken mån det har påverkat unga människor. Men om man ser till utbudet av det sexuella i dag i jämförelse med när jag var ung, är det ju annorlunda.

– Symptomatologin är också annorlunda. Anorexi är vanligare i dag och det beror ju på någonting. Flickor som skar sig fanns inte heller då jag var barn, men nu är det väldigt vanligt.

ÄR DET ETT ROP PÅ HJÄLP?

– Det kan vara det. Om det förekom förr, sades det att det var ett misslyckat självmordsförsök. Men nu har karaktären förändrats. Flickor skär sig då de är ångestladdade och de blir beroende av det. Något måste det ligga i tiden som förklarar detta.

Ett annat fenomen som Henrik fäst sig vid är de apatiska flyktingbarnen som beskrivits i medierna, först i Sverige och nu i Finland. Det erbjuds en möjlighet till ett symptom, säger Henrik, och sedan sprider det sig epidemiartat.

TYCKER DU ATT MAN KAN TALA OM EN EPIDEMI I DET HÄR FALLET?

– Jo, det gör jag. Det är ett symptom i tiden som plockas upp av olika människor.

Anorexi kan höra ihop med rådande skönhetsideal, men mera handlar det om att göra ett ingrepp i sin kropp och därigenom kunna kontrollera den. Att flickor skär sig kan ha samma grund som piercingen, tror Henrik. – Det är en förändring av kroppen.

ÄR OCKSÅ ÖRHÄNGEN EN FORM AV PIERCING?

– Nja, örhängen har väl kanske haft en mer estetisk betydelse, något som piercingen inte alltid har.

HUR MYCKET PÅVERKAS UNGDOMAR AV REKLAMEN?

– Man ska vara försiktig med att säga att något beror på reklam. Däremot kan reklamen bädda för någonting. Men de unga är inte enbart offer.

Det handlar alltså inte bara om krav som samhället ställer utan om hur den unga själv förhåller sig till dessa krav och förväntningar.

HUR FÖRHÅLLER DU DIG TILL ORDEN "SJUK" OCH "FRISK"?

– I mitt dagliga arbete har de ingen stor betydelse. Gränsen mellan begreppen blir glidande, och det viktiga är inte om ett symptom är sjukt eller normalt utan jag försöker förstå patienten. Om ett fenomen är vanligt eller inte spelar mindre roll.

DÅ FLERA PERSONER UPPVISAR SYMTOM SOM TIDIGARE VARIT ONORMALA BLIR DE NORMALA?

– Jo, samhället fungerar ju så ...

HUR VIKTIG ÄR DIN LÄKARIDENTITET FÖR DIG?

– Den är inte viktig för mig men jag har dragit nytta av att vara läkare. Som läkare konfronterar man med obehagliga saker och har lärt sig att ta ansvar och fatta beslut som inte alltid är trevliga.

SKRIVER DU UT MEDICINER?

– En dag i veckan jobbar jag på ungdomspsykiatriska polikliniken i Ekenäs och där skriver jag ut mediciner. Men de som går i analys eller terapi hos mig får inte mediciner. Jag kan säga att behovet av medicinering måste redas ut, men det är bättre om någon annan gör det.

– Jag skulle inte heller skriva en M1-remiss, men jag kan säga att någon borde ta ställning till sjukhusvård.

Henriks doktorsavhandling handlar om metaforens plats inom psykodynamisk teori, och han konstaterar att en sjuk person uppfattar metaforer mycket mera konkret än en person som förmår uppfatta metaforerna som liknelser. Det är exempelvis en skillnad mellan en person som uppfattar en situation så att han verkligen kvävs, eller så att det känns som om han kvävdes.

DET FINNS MÅNGA ANDRA BEGREPP INOM DEN KLASSISKA RETORIKEN SOM KAN TÄNKAS HA SINA MOTSVARIGHETER I PSYKET. PARADOXER, ALLUSIONER, PERSONIFIKATIONER ... HÅLLER DU MED OM DETTA?

– Jovisst. De här begreppen är dessutom också poetiska begrepp. Undersökningen av språket har gamla traditioner, där finns en begreppsapparat. Orden är representationer, de hänvisar till och föreställer något. Det gör ju t.ex. bilder också, men det finns ingen gren i vilken representationen skulle vara lika väl undersökt som språket.

– Sinnet fungerar också med representationer, och sinnet är inte bara ord utan också andra föreställningar. Psykologin är en ung vetenskap som i det här fallet får låna begrepp från retoriken och poetiken.

Henrik Enckell har ett intresse för synskadade patienter och beskriver också ett fall i sin avhandling.

– Genom honom lärde jag mig att synskadade lever i en ständig katastrofberedskap, det går inte att se de potentiella inträngen, faran kan dyka upp när som helst.

– För att få en uppfattning om att det finns en verklighet, en objektvärld, är taktiliteten och synen de viktigaste sinnena. När man inte ser har man ytterst svårt att kontrollera yttervärlden.

Vi går ut i det soliga Kronohagen. Fotografiet tas med hamnen i bakgrunden. Men någon skeppare är Henrik Enckell inte, han är enligt egen utsago alldeles för opraktiskt för det. För hans och familjens del blir det tre veckor i Italien under sommaren. Henriks fru är förtjust i Italien med den goda maten och de goda vinerna, så familjen har hyrt ett hus där. Återstoden av semestern firas i Pargastrakten där sommarhuset skall målas om.

– Nu funderar jag på om mina barn skall få betalt eller inte för att de hjälper till, säger Henrik.

HENRIK ENCKELL UTSÄTTS HÄR FÖR ETT PERSONLIGHETSTEST SOM UTFORMATS AV DEN FRANSKE KULTURJOURNALISTEN BERNARD PIVOT.

VILKET ORD TYCKER DU MEST OM?
Kärlek.

VILKET ORD TYCKER DU MINST OM?
Gränssättning.

VAD TÄNDER DIG, VAD FÅR DU EN KICK AV?

Engagemang.

VAD UPPLEVER DU SOM AVTÄN-
DANDE?

Tillgjordhet.

VILKET LJUD ÄLSKAR DU?

*Produktionsbolagets fanfar just
innan en film börjar.*

VILKET LJUD AVSKYR DU?

Glassbilen.

VILKEN SVORDOM ANVÄNDER DU
MEST?

Fan också!

VILKET ANNAT YRKE SKULLE DU
VILJA PRÖVA PÅ?

Vetenskapsidkare inom något fält.

VILKET YRKE SKULLE DU INTE
KUNNA TÄNKA DIG?

Affärsman.

OM HIMMELRIKET FINNS, VAD VILL
DU HÖRA GUD SÄGA DÅ DU STÅR VID
PÄRLEPORTEN?

– *Här finns allt som du alltid har
önskat!*

TOM AHLFORS

Har schizofrenien ett organiskt underlag i hjärnan?

Av

Fritz Geitlin.

Då Kraepelin på nittiotalet uppställde *dementia praecox* som en sjukdomsform för sig och därefter avgränsade den manodepressiva formen, hade han lagt de hörnstenar i den psykiatriska byggnadens grundval, på vilka vi allt ännu bygga.

Väl har byggnadens resning kommit att te sig något annorlunda än Kraepelin i början tänkte sig den. I *dementia praecox*-begreppet inrymde han blott fall av ungdomsslöhet. Senare vidgades de snäva gränserna för begreppet, det blev allt rymligare och mera omfattande. Nu hänföra vi dit fall av alla åldrar, fall, där utgången rör sig mellan gränsen till hälsa och djupaste sönderfall av personligheten.

En mängd såsom självständiga betecknade sjukdomsbegrepp mönstrades ut. De tillstånd, som av dem representerades, blevo i och med den nya uppfattningens genombrott blott beståndsdelar i *dementia praecox*-bilden. Sålunda kommo t. ex. de sekundära demenstillstånden att motsvara efterstadier i denna. I sin egenskap av huvudbeståndsdelar i en ny sjukdomsbild fingo de en bärvidd av andra dimensioner. Särskilt gjorde Bleuler dem till föremål för ett ingående studium. Han fann därvid ett städse återkommande drag i dessa tillstånd, en själslig splittring, och föreslog på grund härav för den nya sjukdomsgruppen benämningen *schizofreni*. På grund av andra förgrundssymtom, de *katatona*, har man överfört även *Kahlbaum's* benämning *katatoni* på denna sjukdom. Så kom-

FRITZ GEITLIN: Har schizofrenin ett organiskt underlag i hjärnan?

Begreppet schizofreni har i alla tider varit omgivet av mystik, vare sig sjukdomen har ansetts åstadkommen av djävulen, obskyra magiska krafter, psykologisk utvecklingspatologi eller biologiska förändringar t.ex. i prefrontala delar av hjärnan. Detta har gällt även oavsett om den har kallats mani, *dementia praecox* eller schizofreni (eg. gruppen schizofrenier enligt Eugen Bleuler).

Den biologiska synen på schizofreni är förvisso ingen nyhet. Redan under tidigt 1800-tal gjordes (tämligen fruktlösa) försök att utröna sjukdomens patologiska anatomi, men författaren till världens första egentliga lärobok i psykiatri Wilhelm Griesinger ansåg sig 1845 kunna fastställa att psykiska sjukdomar är hjärnsjukdomar.

Tillgången till tekniska hjälpmedel har i våra dagar fört schizofreniforskningen ett jättekiv framåt. Framför allt gäller detta positronemissionstomografin, PET-tekniken, som använder sig av kortlivade radioisotoper och därför i vårt land från första början varit beroende av cyklotronen vid Åbo Akademi.

1923 publicerades i Finska Läkaresällskapets Handlingar en artikel med rubriken "Har schizofrenien ett organiskt underlag i hjärnan?" av Fritz Geitlin. Fritz Gabriel Geitlin var född 1875, blev medicine licentiat 1903 och disputerade 1906. När artikeln publicerades var han 48 år gammal och välbeställd överläkare vid Kammio sjukhus eller "Doktorinnan Lybecks privata sjukhem för sinnessjuka". Sjukhuset härbergerade bland annat för kortare eller längre perioder en mängd representanter för landets kulturelit med förkärlek för brända och destillerade drycker. Geitlin dog 1941 och efterträddes av C.A. Borgström, Sällskapets förre ordförande, som utnämndes samma dag Medicinalstyrelsen beviljade honom specialisträttigheter i nerv- och sinnessjukdomar. Doktorinnan Lybeck i sin tur var änka efter Edvard Wilhelm Lybeck (1864–1919), en av landets mest kända balneoterapeuter. Schizofreniforskningen befinner sig i ett synnerligen aktivt skede, inte minst i Finland. Det kan därför vara skäl att bekanta sig med en tidigare generations tankar om en förskräckande vanlig och svårt invalidiserande sjukdom med hjälp av Fritz Geitlins förtjänstfulla översiktsartikel.

U.G. AHLFORS

mer det sig att alla tre benämningarna, *dementia praecox*, *schizofreni*, *katatoni* användas som synonymer. Såsom bekant antager man icke bakom dessa namn en enda sjukdomsform. Man talar om former av *dementia praecox*, *schizofrenier*, *katatonier*, därmed betonande dem som grupper, vilka i benämningarna sammanfattas till en enhet. Att dessa grupper verkligen sammanhållas av ett gemensamt band är en uppfattning, som man med ledning av den kliniska bilden allmänt ansett sig berättigad att vidhålla.

Patogenesen är i huvudsak okänd. I den mån vi lära känna denna, skall den, samtidigt som den bekräftar det riktiga eller blottar det falska i vår uppfattning av sjukdomsgrupperna som en enhet, även vidga vår kännedom om hit hörande sjukdomsformers väsen.

Min avsikt är här att göra ett orienterande strövtåg på detta patogenesens område, hittills så otillgängligt.

Den påfallande likheten mellan demotoriska symtom, som uppträda vid en del sinnessjukdomar, speciellt schizofreni och paralyse å ena sidan och särskilda kända hjärnaffektioner å den andra, har låtit förmoda, att även vid de nämnda sinnessjukdomarna skulle föreligga lokala organiska störningar, och att dessa, vad schizofrenien beträffar, vore att förlägga till hjärnans basala delar. På basen av Wernicke's hypoteser gjorde Kleist år 1908¹⁾ sina undersökningar över särskilda psykomotoriska företeelser hos sinnessjuka och kom till den slutsatsen, att de vore att hänföra till cerebello-frontala banor.

Kleist's uppfattning stötte i början på en rätt stark opposition, men syntes få stöd för sig av den under kriget uppflyammande epidemiska encefaliten. Dennas följdtilstånd gävo nämligen sjukdomsbilder, i vilka ingingo symtom, som på ett förvillande sätt liknade dem vid schizofreni.

visa, att särskilda kroppsliga symtom vid katatoni med skäl kunde hänföras till basalganglierna och att de psykiska sjukdomsbilder, som uppkommo vid affektioner i dessa, förete överensstämmelser med katatona tillstånd. Förf. visar en uppenbar tendens att ställa katatoniens patogenes i samband med affektioner i de basala ganglierna.

Nyligen publicerade Loewy¹⁾ ett arbete, där han hänför, samtliga vid dementia praecox uppträdande störningar till ett gemensamt funktionsområde inom psyket, som han kallar ett »intermediärt skikt» och vilket skulle omfatta ett »unbemerkt» förstadium till det differentierade och medvetna själslivet. Detta funktionsområde är »an sich nicht lokalisatorisch gemeint, sondern nur im Sinne einer psychischen Schicht, zeigt aber dennoch hirnlokalisatorische Verwandtschaft». Rubbningar i detta skikt skulle utgöra själsliga motsvarigheter till störningar i Kleist's cerebello-frontala banor. Dessa störningars art, läge och utbredning i det vidsträckt gebiet skulle förklara de kliniska bildernas brokighet vid dementia praecox. Loewy förutsätter vid dementia praecox t. o. m. möjligheten av en elektiv, eventuellt hereditär systemaffektion på hjärnbasen.

Hos paralytiker har Haefner²⁾ iakttagit katatona symtom. I sin tydning av deras patogenes ansluter han sig till Kleist, i det han anser »dass die Abhängigkeit katatoner Erscheinungen von event. zerebralen Prozessen wahrscheinlich durch die Örtlichkeit der Letzteren bestimmt sein dürfte».

Slutligen må ännu nämnas att Küppers³⁾, stödjande sig huvudsakligen på fylogenetiska betraktelser, förlägger personlighetsmedvetandet till den grå substansen, som omsluter tredje ventrikeln. Och han leder sig fram till uppfattningen, att vi vid schizofrenien, som i eminent grad är en det själsliga sönderfallts sjukdom, ha att söka orsaken i »eine Art Erstarrung eines Teiles der obersten Zentren des vegetativen Systems».

1) Loewy: Dementia praecox, intermediäre psychische Schicht. Abh. aus d. Neur., Psychol. u. ihren Grenzgebieten. H. 20. 1923.

2) Haefner: Katatone Symptome bei progressiver Paralyse. ZNpt. B. 68.

3) Küppers: ZNpt. B. 78. S. 547.

Vi kunna således i ovan anförda uttalanden spåra en mer eller mindre stark tendens att förlägga de motoriska, dels även de psykiska symtomen vid både schizofreni och paralyse till lokala orsaksmoment i hjärnbasen.

Vi skola dock se att även åsikter finnas, vilka gå i rätt motsatt riktning.

Schilder¹⁾ beskriver ett fall av paralyse med hyperkinetiska störningar, vilka han anser motsvara dem vid Kleist's motilitetspsykos. Om Fraenkel däremot säger Schilder, att denne orätt tolkat en del av de fall han stöder sig på.

I fråga om den psykiska bilden vid störningar i extrapyramidala motilitetsapparaten och basalganglierna yttrar han sig på följande sätt: »Das Bewusstsein ist das des Wachzustandes, es treten keine Hallucinationen auf, man beobachtet keinen Negativismus.» Auch fehlen die auf Komplexwirkungen beruhenden Verdichtungen und Verschiebungen. Die Striatum-erkrankung führt demnach nicht zu dem Bilde der Schizophrenie.»

Economos²⁾ uppfattning i frågan belyses av den förmodan han uttalar angående Kleist's fall: dessa skulle ha varit av encefalitiskt upphov — vilket dock Kleist energiskt tillbakavisar (se MPtN. B. 52) — och icke psykos i den betydelse Kleist avsett.

Även Kretschmer intar numera en avvaktande hållning. Ännu 1920³⁾ skrev han i fråga om de katatona symptomkomplexernas genes: »Besehen wir unter Vernachlässigung des Psychischen, rein nur die Morphologie der Bewegungsakte, so springt die Ähnlichkeit mit den striären Syndromen sofort in die Augen». År 1923⁴⁾ yttrar han sig emellertid väsentligen

1) Schilder: Cortex, Stängelganglien-Psyche, Neurose. ZNpt. B. 78. 1922.

2) Mäkelä har i ett fall av encephalitis konstaterat negativism. Jmf. Ueber psychische Störungen bei und nach der epidemischen Encephalitis. S. 91. Marcus har iakttagit negativism i ett fall av luetisk och ett av arteriosklerotisk hjärnaffektion samt i två fall av akut infektionssjukdom. (Acta medica. Vol. LIX. S. 230.)

3) Economos: Wiener med. Wochenschr. 1921. S. 1322.

4) Kretschmer: ZNpt. B. 54. 1920.

5) Ueber Hysterie. S. 91.

försiktigare: »— — — ebenso ist die interessante Frage noch nicht spruchreif, in welchem — — — anatomischen Verhältnis die hypobulischen Syndrome¹⁾ stehen zu den striären Symptomkomplexen, d. h. zu denjenigen Erscheinungen an Wille und Motilität, die im Zusammenhang mit Schädigungen des Corpus striatum im Gehirn hervortreten».

Oaktat sålunda redan vissa sannolikhetsskäl tycktes tala för att de till katatonien hörande symtomen vore att hänföra till organiska störningar i hjärnan, visade sig detta problem ännu icke stå inför sin lösning, utan har det fått träda tillbaka i väntan på ytterligare belysning.

Redan länge har det varit bekant, att förändringar i hjärnbarken påträffas vid schizofreni, men man är ense om att betrakta dem som sekundära företeelser.

Löftesrikare synas de histologiska undersökningar vara, som haft eventuella störningar i hjärnans basala delar i sikte. Kleist²⁾ nämner, att Alzheimer meddelat honom, att han hos ett flertal katatoniker påträffat förändringar i basalganglierna. Josephy redogör för ett fall av dementia praecox med svåra förändringar i pallidum och finner »bei einer grossen Reihe histologisch untersuchter Fälle aus der Praecoxgruppe Veränderungen, und zwar relativ schwerer Art im tieferen Grau, die sich zum Teil mit absoluter Sicherheit auf die Praecox beziehen lassen» — — —³⁾

Laignel-Lavastine, Tretiakoff och Jorgoulesco⁴⁾ beskriva de mikroskopiska fynden i tre katatoni-

1) Med »hypobulische Syndrome» förstår Kretschmer en fylogenetiskt äldre vilja, instinktvilja, och de motilitetsuttryck denna tager, ss. negativism, lydnadsautomati, katalepsi m. fl. Den hypobuliska viljan skulle hos den fullvuxna normala människan träda i enhetligt samarbete med förståndsviljan, men i sjukliga självständigt spec. vid hysteri och katatoni dissociera sig och taga ledningen, om förståndsviljan sviktar.

2) Kleist: Die psychomotorischen Störungen und ihr Verhältnis zu den Motilitätsstörungen bei Erkrankungen der Stammganglien MPt. N. B. 52. S. 284.

3) Cit. efter Loewy's anför. arb. S. 114.

4) Laignel-Lavastine, Tretiakoff, Jorgoulesco: Lésions du corps strié »plaques cytograisseuses» et altérations vasculaires dans trois cas de démence précoce hébérénocatatonique. L'encéphale. Mars 1922.

kerhjärnor. I alla dessa ha de funnit vad de kalla »plaques cyto-graisseuses», små, om de senila plackerna påminnande bildningar samt en degenerativ hård i främre delen av corpus striatum. Plackerna förekommo talrikast i nucleus caudatus, dessutom i putamen, ammons hornet och i temporalvindingarna och spridda även i övriga delar av hjärnan. Kapillärernas endotel var fettdegenererat överallt i den grå substansen (även i hjärnan hos den yngsta, som var 25 år). Författarna se i den degenerativa hårdens »un phénomène en rapport avec des éléments moteurs du syndrome catatonique» och beteckna med hänsyn till förändringarna i kapillärkärlens väggar sjukdomen som en »psychose toxi-infectieuse».

Vad dessa de franska författarnas »plaques cytograisseuses» beträffar, kunna de väl knappast betraktas annorlunda än som sönderfallsprodukter, sannolikt av lipoid beskaffenhet, sådana redan Alzheimer och Sioli beskrivit. De kunna anses vittna om en degenerationsprocess, men någon betydelse därutöver tordé knappast kunna tillmätas dem. Samma roll måste vi väl även kunna tilldela förändringarna i kapillärernas endotel. Mera intresse erbjuda då degenerationshårdarna i corpus striatum, som egendomligt nog skola ha förekommit i samtliga tre undersökta fall. Sedda mot fonden av de nyss relaterade spekulationerna över motilitetsstörningar vid psykos och andra hjärnaffektioner äro dessa hårdar värda all uppmärksamhet; uteslutet är dock icke, att vi i dem ha att se blott tillfälliga fynd, de där alls icke kunna betraktas som typiska för katatoni.

Marcus¹⁾ har undersökt 4 katatonikerhjärnor och funnit lesioner i alla; i 3 av fallen degenerativa förändringar i striatum, pallidum och thalamus, i ett fall även i barken. Det fjärde fallet karakteriserades av placker, enligt vad han tror, analoga med dem fransmännen funnit och förekommande i lilla hjärnan; för övrigt kapillära blödningar, gliaproliferationer och hyalina kärlväggar.

Wilmanns¹⁾ åberopar bl. a. Erdheim, som på grund av patologisk-anatomiska undersökningar av fall med hypofyslesion uttalat den förmodan, att ett trofiskt centrum skulle

1) Wilmanns: Die Schizophrenie. ZNpt. B. 78. S. 364. 1922.

finnas i hypothalamus, samt Propst, som framkallat fett-sot hos kattor genom att skada thalamus. Han hänvisar vidare till Aschner's på djurexperimentella och kliniska iakttagelser baserade uppfattning, att ett körtelreglerande centrum skulle finnas i tredje ventrikeln vägar. Han anser, att Aschner's uppfattning vinner stöd av de erfarenheter, den epidemiska encefaliten givit oss och vilka göra uppenbart att vid denna basalgangliernas speciella affektion särskilda endokrina störningar uppträda. Wilmann's slutkläm blir: »Somit führt uns die hirnpfysiologische Betrachtung sowohl gewisser körperlicher wie der endokrinen Störungen der Dementia praecox dazu, für beide einen gemeinsamen Sitz an der Basis des Zwischen- und Mittelhirns anzunehmen.»

Olika synpunkter göra det sålunda sannolikt, att schizofrenien har sammanhang med störningar i hjärnans basala delar. Av vad art de äro, var de närmare äro lokaliserade skall väl framgå av de histologiska undersökningar av nämnda partier, som nu stå på dagordningen. Av dem kunna vi även hoppas på en större klarhet i fråga om den schizofrena formens enhetlighet: inrymmer den exempelvis även hebefreni och senkatonii, eller böra dessa och eventuellt ännu andra former därifrån avgränsas; kort sagt: ha vi bakom schizofrenibegreppet en enhetlig kärna eller en på ett mer eller mindre konstlat sätt sammanfogad mångfald av patologiska företeelser?

I väntan på dessa vinningar skall jag försöka närma mig problemet från en annan sida.

Två människor äro aldrig fullkomligt lika varandra vare sig själsligt eller kroppsligt. Troligen överensstämmer icke ett enda organ hos den ena fullständigt med motsvarande organ hos den andra. Kroppsdelar, som i detta avseende blivit närmare undersökta, ha ju företett de mångfaldigaste variationer. Man har då allt skäl att tro, att ett så komplicerat organ som hjärnan är unikt hos varje människa, d. v. s. olik hjärnan hos varje annan. Vi veta att hjärnan varierar betydligt i storlek, vikt och form. Även vindlingarnas sträckning är icke densamma i alla hjärnor. På grund härav kunna vi förmoda, att vissa hjärndelar icke alltid förekomma i samma inbördes proportioner. T. ex. storleksförhållandet mellan

hjärnbarken och basalganglierna kan vara olika i olika hjärnor. Men jämte dessa kvantitativa differenser förefinnas med all sannolikhet även kvalitativa skillaktigheter. Samma delar av hjärnbarken kunna hos olika individer vara olika utrustade i avseende å funktionsduglighet.

Såsom bekant uppdelar Kretschmer¹⁾ mänskligheten i två temperamentstyper: den cyklotyma eller den syntona²⁾ och den schizotyma. En stegring av särdragen i dessa typer för till patologiska företeelser, som i förra fallet giva den cyklolda, i det senare den schizoida typen. Som de primära och väsentliga orsakerna till uppkomsten av så väl de normala själstyperna som till de dem motsvarande patologiska, framhåller Kretschmer de endokrina processerna. Att även hjärnan kunde ha en primär och aktiv uppgift vid uppkomsten av särskilda med dessa typer förbundna själsliga företeelser, vill Kretschmer icke förneka; dock är han böjd att framförallt tilldela hjärnan en roll, som han karakteriserar på följande sätt: »das Gehirn bleibt zum mindesten Erfolgsorgan für sämtliche auf das Temperament bezügliche Wirkungen, auch soweit sie vom Blutchemismus ausgehen».

Kretschmer tänker sig sålunda, att de endokrina körtlarna vore de väsentligen bestämmande för danande av de båda människotyperna. Men är det icke att förringa det centrala nervsystemets roll? Ha vi icke skäl att antaga, att också detta och speciellt hjärnan deltagar i det endokrina samarbetet? Ja, låter icke Wilmann's ovan anförda uttalande oss förmoda, att hjärnan spelar en normerande roll härvidlag? Vare härmed huru som helst, antingen hjärnan sålunda spelar en primär roll, bestämmande körtlarnas verksamhet, eller dessa väsentligen inverka på individens utveckling, både kroppsligt och själsligt, i vartdera fallet synes det mig ligga nära till hands att antaga att just i hjärnan, där somats och psykets funktionssammanhang i viss mån kulminerar, skola förefinnas differenser i byggnad och funktionssätt.

¹⁾ Kretschmer: Körperbau und Charakter. Aufl. 2. 1922.

²⁾ Termen synton har Bleuler infört, emedan cyklotym tidigare använts såsom betecknande en lätt manodepressiv psykos.

Ha vi en gång anledning att med Kretschmer antaga två människotyper, som äro olika till kroppsform, ansiktsbildning och temperament, så synes det mig att vi även ha att tänka oss avvikelser i hjärnans byggnad, som motsvara dem; vi ha med andra ord med all sannolikhet även två hjärntyper, en synton och en schizotym, eller i mera utpräglad form, en cykloid och en schizoid.

Med det problem, som här sysselsätter mig, schizofreniens patogenes, har frågan om den syntona typen intet direkt samband, varför jag lämnar den ur sikte.¹⁾ Den schizoida typen vill jag däremot återkomma till.

Då tidigare i denna uppsats frågan om schizofreniens patogenes berörts, ha blickarna städe riktats in mot hjärnans basala delar. Särskilt vill jag påminna om Wilmann's uttalande om vissa delar av hjärnbasen som primärt säte för schizofreni.

Head och Holmes²⁾ redogöra år 1911 för kliniska iakttagelser vid thalamuslesioner, av vilka rön framgår att i 21 fall av 22 hos patienten förefunnits en tendens att reagera abnormt starkt för lust- eller olustväckande retningar. Bland de av dessa författare anförda fallen vill jag här citera ett. Patienten, en högt bildad man, skildrar sitt tillstånd på följande sätt: »Jag har den starkaste önskan att lägga min högra hand på en kvinnas mjuka hud. Högra handen behöver alltid tröst. Det tyckes som om min högra sida beständigt längtade efter sympati — Min högra hand tyckes vara konstnärligare.» Hårtill anmärker Head: »Alltså reagerar den sjuka kroppshalvan icke blott starkare för en retnings affektiva element, utan den abnormt starka reaktionen kan även framkallas genom rent själsliga tillstånd. Yttringarna av denna förhöjda känslighet för lust- och olusttillstånd äro bestämt begränsade till ena sidan och kunna föra till många märkvärdiga förvecklingar.»

¹⁾ Skulle Kretschmer's typindelning visa sig ohållbar, vilket alls icke är uteslutet, så skulle med all sannolikhet den cyklolda typen försvinna — den är Kretschmer redan rätt obehövlig (se s. 10) — de cyklo- och schizotyma typerna skulle sammansmälta till variationer inom en normaltyp och schizoidtypen skulle kvarstå som den patologiska typen.

²⁾ Head & Holmes: Sensory disturbances from cerebral lesions. Brain 34. 1911. Cit. efter Küppers ZNPT. 75. S. 44.

Det är bekant vilken roll affekterna anses spela såväl vid psykosernas uppkomst som vid särskilda uttryck för dem under sjukdomens förlopp. Om paranoian, i vilken man för icke längesedan såg typen för en primär intelligensstörning, heter det numera: »Även förtrycktheten har sin rot i ändrade känslöförhållanden, i en dov förmimelse av obehag och olust, vilken i sin ordning omgestaltar uppfattningen och tidigt fixerar föreställningskomplexer av oangenäm, ogynnsam och vidrig art»¹⁾ och om schizofrenien säges: »I en mot patologiska ytterligheter tenderande komplexbildning ligger den schizofrena dispositionens väsen, och de sjukdomar, vi räkna till dementia praecoxgruppen, leda sitt ursprung ur denna disposition, som på ett omisskännligt sätt knyter sig till affektivet.»²⁾ Låt oss antaga, att en person redan i sin tidiga barndom, då hjärnan ännu är stadd i utveckling och särskilt den intellektuella sidan av själslivet ännu icke stadgat sig, utan rör sig i osäkra vaga föreställningar, får en sådan thalamusaffektion, som Head beskriver, och att denna affektion persisterar. Förefaller det icke rätt sannolikt, att av lesionen förorsakade »ändrade känslöförhållanden» skulle grundlägga en snedvriden uppfattning och framkalla en psykos eller åtminstone ett prepsykotiskt tillstånd, och ett sådant, där själsliga klyvningsföreteelser hade alla utsikter att göra sig gällande?

Det torde vara uppenbart, att jag här syftar mot det schizoida och schizofrena tillståndet. Icke så att jag skulle förutsätta en akut lesion i thalamus. Jag tänker mig snarast att en kongenital, sannolikt nedärvd abnormitet kunde giva anledning till företeelser, liknande dem Head beskrivit vid thalamusaffektioner, d. v. s. till abnorma känslöförhållanden, och genom dem till förändrad uppfattning. Om denna abnormitet är högradig, är den måhända i sig själv tillräcklig på ett sätt, som ovan vid fråga om thalamuslesioner skisserats, föranleda det schizofrent tillstånd. Så skulle vi ha att förstå de redan i barndomen förekommande fallen av schizofreni²⁾. Om abnormiteten icke

¹⁾ Gadelius: Det mänskliga själslivet. I. S. 195. — II. S. 8.

²⁾ Sådana omtalar Kraepelin i sin Psychiatrie. B. 11. S. 912. Uppl. 8, och Kretschmer i ovananförda arbete. S. 116.

är höggradig, skulle den föra till det prepsykotiska, det schizoida tillståndet.

Till det sönderfall av personligheten, som kännetecknar schizofrenien, finnes så att säga fröet redan i det schizoida tillståndet. »Da aber findet der Schizoide auch nicht die Harmonie des Syntonien; verschiedene Strebungen bekämpfen und unterdrücken einander, ohne sich in ihrer Triebkraft abzuschwächen», säger Bleuler.¹⁾

Kretschmer karakteriserar det schizoida tillståndet som »das Insichhineinleben». »Man kann nicht wissen, was sie fühlen; manchmal wissen sie es selbst nicht; oder nur unbestimmt.»²⁾ Det ligger något livsfrämmande, disharmoniskt och splittrat i den schizoida naturen.

Men hur övergår det schizoida tillståndet till det schizofrena? Enligt Kretschmer äro de endogena psykoserna »nichts anderes als pointierte Zuspitzungen normaler Temperamentstypen.»³⁾

• Detta något dunkla påstående har icke mottagits gynnsamt på särskilda håll; bl. a. uttalar sig Schneider med anledning därav på följande sätt: »Wie will man eine akut einsetzende Katatonie als Zuspitzung eines Temperamentes verstehen, selbst wenn dieses noch so schizoid war? Es kommt eben etwas neues und darin liegt das Hauptproblem.»⁴⁾

Fullt så oförstående skulle jag ej vilja ställa mig till Kretschmer's uppfattning. Utgår man från förutsättningen av ett stort samarbete mellan kongenitalt eller hereditärt abnorma inresekretoriska körtlar, vilka under fosterlivet, barn- och ungdomen, i den mån det på dem ankommer, bidragit till gestaltningen av individens kropp och själ, så kunde man ju gott tänka sig att vid stegrad eller kvalitativt förändrad verksamhet hos särskilda körtlar samarbetet i ännu högre grad bleve lidande. Vi se ju att puberteten spelar på ett icke oväsentligt sätt in vid den schizofrena sjukdomens utbrott; det antagandet ligger

¹⁾ Bleuler: Die Probleme der Schizoidie u. der Syntonie. ZNPT. 78. S. 382. 1922.

²⁾ Loc. cit. S. 114.

³⁾ » » S. 93.

⁴⁾ Schneider: Die psychopathischen Persönlichkeiten. S. 35. 1923.

då ej så fjärran, att därvid en accentuerad av det abnorma i nämnda samarbete skulle göra sig gällande och därmed överföra det schizoida tillståndet i den schizofrena processen.

Dock! På skäl jag ovan anfört har jag kommit till den uppfattning, att vi sannolikt hos den schizofrena individen även ha specifika hjärnförändringar.¹⁾ Även under sådana förhållanden ha vi väl att tänka oss endogena toxiner som orsak till den schizofrena processen. Ty att här kommit »något nytt» till, för att tala med Schneider, är uppenbart.

Särskilda psykiska och infektiösa moment ha framhävts som orsak till schizofreni. Emellertid betonar Bleuler²⁾ i senaste upplagan av sin lärobok, att »weder die Grippe noch der Krieg haben den Bestand an Schizophrenien vermehrt». Detta faktum talar emot såväl den infektiösa som den psykiska etiologien. Däremot betecknade Kraepelin dementia praecoxformen, redan då han uppställde den, som en ämnesomsättningsjukdom. De här refererade fallen, där hjärnan undersökts mikroskopiskt — Laignel-Lavastine's m. fls, Josephy's, Marcus' — framvisa alla resultat av en toxisk process; och uppenbart är att denna måste vara av endogen ursprung. Det är den som är det nya och som framkallar sönderfall i såväl barken som basalganglierna, därvid givande upphov åt schizofreniens mångskiftande, till personlighetssönderfall tenderande bild.³⁾

¹⁾ Då min uppsats redan låg tryckfärdig, kom 3:dje häftet av band 86 av ZNPT. mig tillhanda, där Küppers (Freiburg) i fråga om en anatomisk lokalisering av schizofrenien skriver: »An unserer Klinik sind denn auch schon seit längerer Zeit entsprechende Untersuchungen im Gange. Das Ergebnis war bisher positiv, insofern tatsächlich konstante Veränderungen im Bereich der 'intrathalamischen Associationsneurone' gefunden wurden».

²⁾ Bleuler: Lehrbuch der Psychiatrie. Aufl. 4. S. 335. 1923.

³⁾ Till dessa tecken på en toxisk process höra väl sannolikt även åtminstone en del katatona motilitetsstörningar, dem vi ha skäl att tänka oss som förorsakade av organiska lesioner i hjärnans basala ganglier (så t. ex. i Laignel-Lavastine's m. fls fall med degenerativa härder i corpus striatum). Här möta vi emellertid ännu outhärliga förhållanden, i det de enskilda gangliernas särfunktioner tillsvidare äro i huvudsak okända.

Frågan om de katatona rörelsernas patogenes kompliceras emellertid ytterligare därav, att vi av särskilda orsaker se oss föranledda att antaga,

Sammanfattar jag min hypotetiskt framställda uppfattning av schizofreniens patogenes, skulle den gestalta sig sålunda: Till grund för schizofrenien ligga medfödda och sannolikt nedärvda abnormiteter i vissa basala delar av hjärnan. Huvudsakligen på dessa abnormiteter beror det schizoida psyket; eventuellt utöva därvid patologiskt verkande hormoner även inflytande. Det schizoida psyket faller offer för den schizofrena processen genom ökade och sannolikt kvalitativt förändrade endogena toxiners inverkan på den schizoida hjärnan.¹⁾

(Förkortningar: ZNPT. — Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. MPtN — Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie.)

Deutsches Referat.

Fritz Geitlin. Hat die Schizophrenie eine organischen Grundlage im Gehirn?

Von verschiedenen in der Literatur mitgeteilten tier-experimentellen, pathologisch-anatomischen und klinischen Erfahrungen ausgehend, hält es der Verf. für wahrscheinlich, dass der Schizophrenie angeborene und ererbte Abnormitäten gewisser basaler Teile des Gehirns zu Grunde liegen. Hauptsächlich von diesen Abnormitäten hänge die schizoide Persönlichkeit ab, eventuell unter Mitwirkung pathologisch wirkender Hormone. Der schizoide Zustand gehe in den schizophrenen Prozess über durch vermehrte, wahrscheinlich qualitativ veränderte, endogene Toxine.

att det strio-pallidära systemet influeras icke blott på innervatorisk utan även på psykisk väg (jmf Schilder ZNPT. B. 74. S. 457).

¹⁾ Ovan har jag dessutom uttalat en förmodan, att en höggradig abnormitet i basala delar av hjärnan i sig själv — utan medverkan av toxiner — vore nog att framkalla ett schizofrent tillstånd.

Kristian Wahlbeck innehavare av ny tvåspråkig professur i psykiatri



Kristian Wahlbeck är född 4.1.1960 i Vasa och blev student från Korsholms gymnasium 1979. Vid Helsingfors universitet avlade han medicine licentiatexamen år 1986 och disputerade för medicine doktorexamen år 1997. Han har specialiserat sig i psykiatri på Lappvikens sjukhus och erhöll specialläkarrättigheter år 1993 och psykoterapeuträttigheter år 1995. Han är docent i psykiatri vid Tammerfors universitet sedan 2001.

Wahlbeck har varit biträdande lärare vid Helsingfors universitets psykiatriska klinik 1995-2000 och tf professor 2000-2002. Sedan 2003 är Wahlbeck forskningsprofessor vid Forsknings- och utvecklingscentralen för social- och hälsovården (Stakes), där han leder gruppen för mental hälsa.

Wahlbeck har aktivt deltagit i produktionen av kliniska evidensbaserade riktlinjer för mentalvårdstjänsterna. Han är redaktör i det internationella Cochrane-nätverket för sammanställning och spridning av evidens om behandlingseffekter. Sedan 2003 leder han arbetsgruppen för mental hälsa inom Europeiska kommissionens folkhälsoprogram.

Wahlbecks avhandling var en studie av centralnervösa avvikelser vid schizofreni, och hans senare arbeten har rört schizofrenins riskfaktorer och behandling. Hans senare forskning omfattar främst metodologiska studier kring principerna

för utvärdering av psykiatrins behandlingseffekter. Han ledde 2000-2003 det treåriga forskningsprogrammet EU-PSI för utvärdering av den internationella psykiatriska forskningen. För närvarande ansvarar Wahlbeck för det EU-finansierade MINDFUL-projektet, som syftar till att upprätta ett informationssystem om den mentala hälsan i Europa. Han leder även forskningsprojektet MERTTU som strävar till att klarlägga de finländska mentalvårdstjänsternas effekter. Wahlbeck har åren 1998-2003 fungerat som sekreterare för Scandinavian College of Neuro-Psychopharmacology (SCNP).

Kansler vid Helsingfors universitet utnämnde i juli 2004 docent, medicine doktor Kristian Wahlbeck till innehavare av den 5-åriga tvåspråkiga professuren i psykiatri. Tjänsten är knuten till kunskapscentret för mentalvård vid Vasa centralsjukhus.

In memoriam



HENRIK APPELBERG
4 februari 1925–26 februari 2005

Medicine licentiat Henrik Ragnar Appelberg avled vid nyss fyllda 80 år i sin födelsestad Kotka. Han blev student vid Kotka svenska samskola 1943, gjorde sedan krigstjänst som radiotelegrafist i JR 13, avlade läkarexamen i Helsingfors 1954. Där specialiserade han sig i öron- näs- och strupsjukdomar 1960 för att sedan återvända till Kotka, där han öppnade en privatpraktik. Samtidigt arbetade han som konsultläkare inom

sitt fack vid Kotka stadssjukhus. Under åren 1968–1988 arbetade han som avdelningsläkare och biträdande överläkare vid Kymmenedalens centralsjukhus i Kotka. Sin privatpraktik upprätthöll han sedan som pensionär i ytterligare 10 år.

Henrik Appelberg var kunnig i sitt fack och ägde dessutom de andra personliga egenskaper som är kännetecknande för en god läkare. Han var flitig, empatisk, hjälpsam och snar att ställa upp när så krävdes. Han var beslutsam och snabb i handling och men hade samtidigt ett mjukt/ömsint handlag. Hans förhållande till medarbetare av olika kategorier var förtroendefullt och avspänt. Han var därför omtyckt och respekterad av såväl patienter som medarbetare.

Genom åren följde han engagerat den medicinska utvecklingen och var alltid, även efter det att han med ålderns rätt hade lämnat sin läkargärning, en trägen deltagare i traktens läkarförenings verksamhet.

För sina många vänner, både gamla och nyförvärvade, var Henrik ett stimulerande sällskap och ett trofast stöd då så behövdes; jakt, tennis och filateli var hans

fritidsintressen. Här skall inte det nedärvda sommarstället glömmas, det skötte och utvecklade han pietetsfullt.

Sina ålderssjukdomar bar han med stoiskt lugn och var aktiv in i det sista. På sin sjukbädd på centralsjukhuset fick han på sin 80-års dag glädjas tillsammans med många medarbetare från gångna tider, som tittade in på en stund.

Läkaryrket och arbetsplatsen går ju ofta i arv från en äldre generation till en yngre. De fyra generationerna läkare Appelberg i Kotka utgör ett rätt unikt exempel på detta. Otto Immanuel var stadsläkare här 1881–1909, sonen Ragnar Isak stadsläkare, kirurg och sjukhuschef 1922–1949. Hans son Henrik Ragnar var den följande, och dennes son Jan Henrik åter arbetar här sedan år 1988 som gynekolog. Gemensamt för dem alla är ett starkt samhällsengagemang. Även den svenska skolan i Kotka kan bland sina elever räkna Appelbergar i fyra generationer: först Ragnar och Henrik, bägge med många syskon, därefter Jan och slutligen dennes barn Maria och Erik.

GÖSTA BJÖRKENHEIM

Nya böcker

Bror-Axel Lamberg: Kupukaula on jo menneisyyttä. Struuman historiaa Suomessa. Suomen Tiedeseura 2003, 91 s. ISBN 951-653-326-4

Endemisk struma och jodbrist, den viktigaste bakomliggande orsaken, är globalt sett fortfarande ett utbrett problem. Även i Europa är jodbrist vanligt i ett flertal länder.

Professor emeritus Bror-Axel Lamberg har i en tidigare bok redogjort för strumans historia från antiken till vår tid (Lamberg 1998). Bror-Axel Lamberg inledde sin egen forskning inom tyreoidologin år 1950 under handledning av professor Johannes Wahlberg, pionjär inom sköldkörtelforskningen i Finland. Undersökningarna gällande endemisk struma utfördes i samarbete med professor Peter Wahlberg, son till Johannes Wahlberg.

I sin nya bok redogör Bror-Axel Lamberg för struma och jodbrist i Finland samt ger en historisk översikt över tyreoidologins utveckling i vårt land. Boken har ett svenskt sammandrag.

Enligt Lönnrot nämns struman redan i finnarnas magiska läkerunor, och i skrift nämns sjukdomen första gången i en resebeskrivning från 1785. Ledamoten av Rysslands Akademi, Nikolai

Ozeretskowsky företog då en båtresa från S:t Petersburg längs Ladogas kuster till Sordavala. Den första officiella rapporten om strumans förekomst finns i den årsberättelse som professorn och arkiatern Gabriel von Bonsdorff avgav till Collegium Medicum (Medicinalverket) år 1818.

Struma, jodterapi och jodprofylax diskuterades i Europa på 1830–1840-talen, och en del av problematiken togs för första gången upp vid ett av Finska Läkaresällskapets möten i oktober 1850 av Knut Felix von Willebrand, sedermera professor i patologisk och klinisk medicin. En systematisk kartläggning av struma i de östra delarna av Finland med insamling av vattenprover för kemiska analyser genomfördes dock först 70 år senare. Det var även von Willebrand som var den första i Finland som beskrev ett fall av Basedows sjukdom. I boken nämns också pionjärerna inom sköldkörtelkirurgin, professor Jakob August Estlander, och hans efterföljare Fredrik Saltzman (d.ä.), som 1884 gjorde den första hemityreoidektomin. Också de första doktorsavhandlingarna inom den finländska tyreoidologin behandlas.

Bror-Axel Lamberg beskriver hur struma och jodbrist påvisades i Finland och hur de första försöken till införandet

av jodprofylax, under ledning av professorn i biokemi, A.I. Virtanen, strandade i och med krigsutbrottet i november år 1939. Joderat salt blev tillgängligt i handeln år 1949. Senare påvisades att mjölken och mjölkprodukterna var de allra viktigaste jodkällorna. Jodering av husdjurens foder effektiviserades på 1960-talet, medan förbrukningen av bordssalt började minska.

Bokens sista kapitel utvärderar effekterna av jodprofylax i bordssalt och djurfoder från 1950-talet fram till 1990-talet. Jodkällorna samt jodintaget redovisas, likaså förändringar i sköldkörtelstorleken i obduktionsmaterial och ultraljudsundersökningar. Slutligen redovisas för hur antalet strumaoperationer år 2000 har minskat med 1/3 jämfört med 50 år tidigare. Jodprofylaxen i Finland fortgår, och författaren bedömer att förekomsten av struma upphör helt och hållet år 2025.

Boken är intressant för envar som är intresserad av medicinsk historia i Finland. Speciellt värdefull är den för alla med särintresse för tyreoidologi.

MD CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI
SPECIALIST I ENDOKRINOLOGI

Bibliotekskommitténs berättelse för år 2004

Bibliotekskommittén har under år 2004 hållit 16 arbetsmöten på Villa Aikala samt gjort ett studiebesök till Sarflax slotts historiska bibliotek och det moderna arkiv som uppförts för slottets historiska dokument.

I december slutfördes en genomgång volym för volym varefter det nu finns en komplett lista på stickord för samtliga verk.

I donation har Sällskapet emottagit följande böcker:

- av herr Peter Wahlberg ett antal böcker ur hans medicinska, företrädesvis tyreoidologiska bibliotek
- av kartredaktören, filosofie magistern Gunnar Schalin trenne kartverk

att ligga framme ledamöterna till nytta och nöje

- av Suomalainen Lääkäriseura Duodecim tvenne böcker utgivna av sagda sällskap samt

- av Finlands Läkarförbund IV bandet VI häftet av Finska Läkaresällskapets Handlingar årgång 1852.

Ytterliga har Sällskapet av framlidna ledamoten Lars Gripenbergs anhöriga, i enlighet med den avlidens uttalade önskan, emottagit 21 stycken över kolleger präglade medaljer, vilka ställts ut i biblioteket kompletterade med motsvarande Sällskapet tillhöriga medaljer som ej förut varit framlagda.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har år 2004 skickats till 45 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har erhållits material som i huvudsak uppbevaras i Medicinska Centralbiblioteket i Mejlans.

Helsingfors den 18 januari 2005

ULF GÖRAN AHLFORS
RALPH GRÄSBECK
OLOF LINDFORS, BIBLIOTEKARIE
IVAR WALLGREN

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 2004

GIVEN PÅ SÄLLSKAPETS ÅRSMÖTE DEN 28 JANUARI 2005 AV SEKRETERAREN NINA LINDER.

Finska Läkaresällskapets 169. verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 1000 av dessa var 12 inhemska hedersledamöter, 936 ordinarie ledamöter, 5 invalda ledamöter, 6 utländska hedersledamöter samt 40 utländska kallade ledamöter.

Följande personer har invalts till ledamöter av Sällskapet år 2004: Pekka Aroviita, Maria Cederlöf, Pia Ehrnrooth, Anita Ekholm, Samuel Fanta, Fredrik Forsström, Maiju Härmä, Ilkka Ilonen, Anna Kanerva, Mikko Keränen, Mikko Kirjavainen, Mika Koivikko, Laura Korhonen, Kai Krohn, Heidi Lilja, Pia-Maria Mahlberg, Samy Mrena, Daniela Nylund, Veera Näyhä, Kristiina Peldán, Jari Peltonen, Jukka Rintala, Henrik Sandelin, Tuomas Tammela, Micael Their, Pauliina Tuomikoski, Sarita Victorzon och Fredrik Åberg.

Sällskapets hedersledamot Bertel von Bonsdorff, utländska hedersledamot Harry Boström samt inhemska kallade ledamot Erik Spring har avlidit under verksamhetsåret. Under år 2004 har 11 av Sällskapets ordinarie medlemmar avlidit: Ann-Lis Backman, Tore Blomqvist, Krister Nordström, Saga Palmberg, Erik Riska, Carl Eric Sonck, Lars-Eric Stenfors, Hans Tallqvist, Holger Törnroth, Kurt Wahlfors, Ingmar Wickström samt Kirsti Wittfooth.

Styrelsen har under år 2004 haft följande sammansättning: Ordförande Christer Holmberg, viceordförande Krister Höckerstedt, sekreterare Nina Linder, skattmästare Johan Edgren, ledamöter Ove Eriksson-Rosenberg, Paul Grönroos, Minna Kylmälä och Karl Tötterman. Styrelsen har sammanträtt 11 gånger.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Karl Åkerman med Carl Gustaf Nilsson och Henrik Riska som medlemmar.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: Huvudredaktör Caj Haglund, redaktionssekreterare Tom Scheinin samt

redaktörerna Hans Blomberg, Johan Lundin och Kristian Wahlbeck.

Revisorer för 2004 års verksamhet är Folke Tegengren, CGR och Kaj Tallroth samt revisorssuppleanter Rabbe Neväläinen, CGR och Björn Eklund.

Sällskapet har i det styrande organet för Läkardagarna 2005 representerats av Dan Nordström och Peter Roberts och i Vetenskapliga samfundens delegation av Leif Andersson.

Klubbmästarens åligganden har skötts av Minna Kylmälä.

Bibliotekarie har varit Olof Lindfors, som också fungerat som Sällskapets representant i styrelsen för Centralbiblioteket för hälsovetenskaper.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Christer Holmberg, sekreterare Nina Linder samt Tom Böhling, Camilla Mårtenson, Susann Nyman, Stephan Salenius och Karl Tötterman som styrelsens representant.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 2004 har Sällskapet samlat till 9 möten, varav 4 under våren och 5 på hösten. Mötena har hållits på Ständerhuset, Helsingfors universitetsmuseum samt i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

Vid sina interna möten har Sällskapet åhört 13 föredrag. Av föredragshållarna var 9 medlemmar av Sällskapet och 3 inbjudna föredragshållare. Antalet åhörare har i medeltal varit 40 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax. Årsmötets supé intogs i Spegelsalen på Hotel Kämp.

Målet för vårutflykten i maj var St. Petersburg och ca. 40 personer deltog i resan.

I juni ordnades det på Johannesbergsvägen 8 en mycket omtyckt trädgårdsfest för hela familjen.

Kräftskivan i augusti hade stor uppslutning av både yngre och äldre ledamöter.

I november hölls en fortbildningsdag främst för nyutexaminerade läkare. I programmet som var mycket omtyckt deltog ca. 40 personer.

Under året har Verksamhetsfonden understötts genom inköp av 319 gratulations- och kondoleansadresser. Också i samband med Bertel von Bonsdorffs och Krister Nordströms bortgång understöddes fonden.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd inlämnades 103 ansökningar om forskningsunderstöd. Sällskapets forskningsunderstöd på sammanlagt 496 100 euro fördelades på 76 mottagare.

Dessutom har Sällskapets styrelse under år 2004 beviljat 10 resestipendier om sammanlagt 7 682 euro ur Anita Frisks fond.

På Sällskapets årsmöte den 30 januari 2004 utdelades styrelsens pris till Nina Lindfors.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har utkommit med 2 nummer under år 2004.

NINA LINDER
SEKRETERARE

Skattmästarens berättelse för verksamhetsperioden 1.1. – 31.12. 2004

Summorna är avrundade till jämna euro. Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

SÄLLSKAPET

UTGIFTER:

PUBLIKATIONSVERKSAMHET:

Under året utkom ett nummer av Handlingarna. Annonsintäkterna uppgick till 2 000. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till 11 552. Utgivningen av Handlingarna belastade Sällskapets ekonomi med 9 552 (9 678).

ADMINISTRATION:

Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till

22 745 (18 632), lönekostnaderna var 25 331 (25 993) och övriga kansli-kostnader

19 927 (23 257). Kostnader för städning av Villan och Annexet 8 450 (8804). Kostnaderna uppgick således sammanlagt till 76 452 (76 687), varav fria fonderna bestred 36 316 och Janssons fond 6 365. Administrationen belastade Sällskapets ekonomi med 33 771 (30 666).

Utgifter totalt: 43 323 (40.344).

INKOMSTER:

Medlemsavgifterna har fortsättningsvis hållits oförändrade, 60 euro för medlemmar i huvudstadsregionen, 45 euro för övriga samt en frivillig avgift om 20 euro för pensionärer. Medlemsavgifterna inbringade 35 057 (34 555), Sällskapets egen placeringsverksamhet gav 1 194 (1 340). Mötesbidraget från Janssons fond uppgick till 8 500 (8500).

Kostnader för medelanskaffning var 84 euro.

Inkomster totalt: 44 667 (44 282).

Verksamhetsperiodens resultat:

1 343,36 (3 938,25).

Överskottet läggs till balansen.

FASTIGHETSBOLAGET JOHANNESBERGSVÄGEN 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av ordf. Johan Edgren, Karl Johan Tötterman och Thorax representant Jan Selenius. Revisor har varit CGR Folke Tegengren med suppleant från Revisorerernas ab Ernst & Young. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och fastighetsskötare Seppo Pakkala. Bologsstämman för perioden 30.06.2003 – 01.07.2004 hölls 12.10.2004. Vid stämman återvaldes styrelsemedlemmar och revisor. Med ett vederlag på 10,70 för Villan och bostadshuset samt 3,20 för Annexet nåddes ett resultat på 2 819 varför man beslöt sänka vederlaget för Villan och bostadshuset till 9,70, men bibehålla vederlaget för Annexet. Skötseln av trädgården sköttes av Spartum Ab och kostade 10 770 vilket bestreds direkt av Sällskapet. I trädgården installerades ett konstverk utfört av bildhuggaren Jarmo Vellonen. Ursprungligen hade konstverket funnits på innergården i fastigheten Gryningen, men avhysts i samband med reparationsarbeten och tillfälligt uppbevarats på Stensböle gård i Borgå. Kostnaderna för uppställingen av konstverket uppgick till

6 240 och betalades ur verksamhetsfonden.

FONDERNA

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under överinseende av Ekonomiska rådet. Rådets mångårige medlem VH Bo Backstöm avgick vid årets början och avtackades med Sällskapets 140-års medalj. I hans ställe valdes EM Dag Wallgren. Rådets sammansättning har således varit rådgivare VH Lars Mattsson och EM Dag Wallgren, bankens representant EM Carl-Johan Björkstén samt Sällskapets representanter Johan Edgren, Christer Holmberg, Karl Johan Tötterman och Carl Gustaf Wallgren. Rådet har under året sammanträtt till 5 möten.

Sällskapet har av Svenska kulturfonden fått i uppdrag att framledes sköta utdelningen av stipendier ur Elli Maria och Anna Sofia Ruuths fond för understöd till finlandssvenska forskare, som ägnar sig åt hjärnforskning. Den första utdelningen på 22.000 euro sker i år. Fonden ägs och förvaltas av Svenska litteratursällskapet.

Unders hösttermien omarbetades och godkändes stadgarna för Pris- och stipendienämnden. Samtidigt godkändes även smärre tekniska förändringar i en del fonders reglementen. En ny kompletterad förteckning över Sällskapst fonder kommer att utges nu under vårterminen.

Värdsekonomin 2004 utvecklades sig bättre än väntat, huvudindexen i USA och Europa nådde sina högsta nivåer sedan 2001, respektive 2002. Helsingforsbörsen har påverkats av skattebeslut, som försämrar villkoren för dividendtagare fr.o.m. 2005. Detta har lätt till extra dividendutdelningar, som sannolikt inte kommer att upprepas under de närmaste åren. Av de finska branscherna har främst metall och energi utvecklats positivt, medan skogsindustrin och teknologin med Nokia i spetsen haft det kärvare. För år 2005 förutspås en positiv utveckling i euro-området.

Hex index steg under året med 3,3 procent, Hex portföljindex med 14,6 procent och Euro Soxx med 9,9 procent.

Fondernas portfölj hade 31.12. 2004 ett marknadsvärde på 35 598 267 (30 338 910), en ökning på 17,3 procent.

Portföljen har under året inte genomgått genomgripande förändringar, nyinvesteringar har skett företrädesvis i finska börsaktier och företagslån.

KOSTNADER:

Kostnaderna för fondernas ordinarie verksamhet och förvaltning var: personalkostnader 19 348 (19 911) stipendier 501 954 (767 271), kansli och förvaltning 35 707 (29.009).

Kostnader sammanlagt: **557 009 (816.190).**

INTÄKTER:

Intäkterna utgjordes av inkomster av adresser 5 528 (2 315) samt avkastningen från placeringsverksamheten som utgjordes av räntor 231 560,- (185 746), dividender

1 187 009 (1 348 471) och hyresintäkter 104 228 (103 867).

Intäkter sammanlagt **1 528 326**
(1 429 536).

UTGIFTER FÖR PLACERINGSVERKSAMHETEN.

Placeringsverksamheten belastades av bl.a. nedskrivning av värdet för aktier 220 000 bankkostnader 21 545 hy-

resvederlag och reparation av lokaler 41 247.

Kostnader sammanlagt 277 549 (224 648).

Hyresintäkterna för Villan uppgick till 31 607 medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag 43 913 reparationer 16 865 och gårdsunderhåll uppgick till sammanlagt 81 384 .

Kostnaderna för Villan var 49 777 (131 585).

Hyresintäkterna för Annexet uppgick till 10 482 medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag uppgick till 14 641.

Kostnaderna för Annexet var 4 160 (3 682).

Kostnader för placeringsverksamheten sammanlagt: 331 486 (359 915).

Resultat av placeringsverksamheten: 1 196 840.

Verksamhetsperiodens resultat:
639 831,20 (253 429)

Helsingfors den 14 februari 2005

JOHAN EDGREN
SKATTMÄSTARE

Robert och Karin Janssons fond

VERKSAMHETSBERÄTTELSE FÖR PERIODEN I.I. – 31.I2. 2004

Fonden har förvaltats av Aktia kapitalförvaltning. Styrelsen har bestått av ordf. Brita Stenius-Aarniala, Johan Edgren, Christer Holmberg, Carl Gustaf Wallgren och bankens representant Jerker Hedman. Styrelsen har under året sammanträtt till 4 möten. Fondens förmögenhet var vid verksamhetsperiodens slut 869 459 (770 291) en ökning med 13 procent.

Avkastningen var räntor 5 289 (7,30), dividender 53 253 (42 431) sammanlagt 58 794 (42 438). Dessutom bokfördes försäljningsvinster om 82 511 (31 820) och försäljningsförluster 4 090 (9 757).

Fonden understödde Sällskapet verksamhet, möten och traktering, inventarier, bibliotek, kansli- och personalkostnader för sammanlagt 32 546 (26 284).

Fonden visade ett överskott på 101 401 (36 221). Vinsten förs till balansen.

Helsingfors den 7 februari 2005

JOHAN EDGREN
SEKRETERARE