

ABC OM

Bipolär sjukdom

Affektiv sjukdom är ett paraplybegrepp som framför allt täcker unipolär depression och bipolära syndrom. Här fokuseras på bipolära syndroms diagnostik, främst utgående från ICD-10, och läkemedelsbehandling, i stora drag baserat på Svenska psykiatriska föreningens riktlinjer för bipolär sjukdom.

BIPOLÄR SJUKDOM

Huvudsymtomen för bipolär sjukdom är en förskjutning av stämningsläge samt aktivitetsnivå som varar från dagar till veckor vid manifforma tillstånd och från veckor till månader vid depressiva tillstånd. Funktionsnedsättning är obligat för diagnos. Sjukdomen är som regel episodisk med friska intervall däremellan. En postpubertal debut och en hereditär komponent är viktiga anamnestiska uppgifter att beakta vid diagnostik, särskilt vid bipolära syndrom och recidiverande depressioner [1]. Utöver huvudsymtomen observeras under sjukdomsepisoden också kognitiva, motoriska, sensoriska samt vegetativa symtom [2]. Ängest är ett vanligt symtom som orsakar ett påtagligt lidande. Vid måttliga till svåra affektiva tillstånd kan det utvecklas riskbeteenden.

Bipolär sjukdom indelas i typ 1, med förekomst av depressioner och manier, och typ 2 med depressioner och hypomanier. Bipolär sjukdom UNS (ospecificerad) innebär att det finns starka tecken på en bipolär sjukdom men de formella kriterierna är inte uppfyllda.

Övriga affektiva sjukdomar

Vid schizoaffectiva syndrom förekommer affektiva episoder men också positiva psykotiska symtom under den eutyma fasen.

Cykloid psykos finns inte som en egen diagnostisk entitet i DSM och benämns utanför det bipolära spektrumet i ICD-10. Tillståndet ingår dock ofta i ett bipolärt sjukdomsförlopp, särskilt bipolär sjukdom typ



En bild av mani. »Vibrerande, intensiva och kulörta«, svarade patienten med mani som ombads beskriva sina tankar med tre ord.

Shahin Sanai-Farid, ST-läkare i allmänpsykiatri
 ● shahin.sanai-farid@ssl.se

Lena Backlund, med dr, överläkare, specialist i allmänpsykiatri, Centrum för psykiatrforskning; båda Psykiatri sydväst

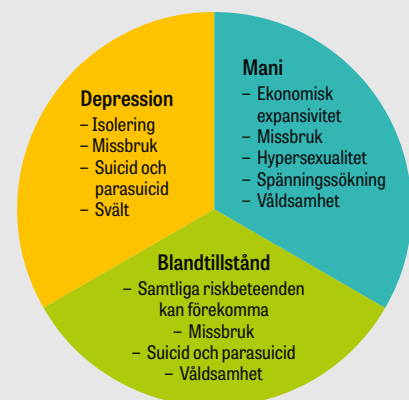
DIAGNOSKODER ENLIGT ICD-10

- F23.0 för akut polymorf psykos utan egentlig schizofren sjukdomsbild, så kallad cykloid psykos.
- F25.0–F25.2 samt F25.8–F25.9 för schizoaffectiva syndrom.
- F30.0–02 samt F30.9 för upparvningsepisod där bipolär diagnos inte är fastställd.
- F31.0–F31.7 för bipolär sjukdom typ 1 i dess olika faser.
- F31.8 för bipolär sjukdom typ 2, oavsett aktuellt tillstånd.
- F31.9 för bipolär sjukdom UNS (ospecificerad), oavsett aktuellt tillstånd.

EPIDEMIOLOGI

- Prevalensen varierar beroende på hur det bipolära spektrumet definieras och beräknas; omkring 1–4 procent för bipolär typ 1 och 2 sammantaget i olika studier [39–41].
- Jämn prevalens över tid.
- Prevalensen påverkas inte märkbart av yttre omständigheter, det vill säga uppkomsten av sjukdomen har ingen korrelation till socioekonomisk stress eller andra yttre omständigheter.
- Jämn könsfördelning.

Riskbeteenden vid affektiva tillstånd



Grafik: LT

MEDICINENS ABC

● Medicinens ABC är en artikelserie där läkare under utbildning tillsammans med handledare beskriver vanliga sjukdomstillstånd, procedurer eller behandlingar som en nybliven specialist ska kunna handlägga självständigt.

Artiklarna ska ge praktisk handledning inom ett avgränsat område.

● Kontakta Jan Östergren (jan.ostergren@lakartidningen.se) för diskussion av valt ämne och upplägg innan skrivandet börjar.

1, och förekommer ofta vid allvarliga postpartumtillstånd. Symtombilden, vid sjukdomsepisoder, karakteriseras av konfusoriska, affektiva samt psykotiska symtom. Tillståndet fluktuerar snabbt (ibland timme för timme) och svarar ofta prompt på elektrokonvulsiv terapi (ECT) [3]. Profylaktisk behandling följer ofta samma regim som bipolär sjukdom typ 1.

Vid svåra recidiverande depressioner finns det fog för handläggning som vid bipolära syndrom [4].

DIAGNOSTIK

Diagnostik av bipolär sjukdom är en klinisk bedömning. Laboratoriediagnostik och neuroradiologiska undersökningar används för att utesluta organiska orsaker till en affektiv symtombild. På grund av de potentiellt neurodegenerativa effekter som sjukdomskoven har är det viktigt att tidigt identifiera diagnos och snabbt häva de affektiva episoderna [5]. Vid utredning krävs en systematisk exkludering av andra etiologier till affektiva tillstånd som kan grumla diagnosen. Missbruk är viktigt att beakta vid både maniska och depressiva tillstånd.

Vid depressiva tillstånd är det också viktigt att beakta sociala stressorer, precis som för den heterogena gruppen unipolär depression. Differentialdiagnostik mot andra psykiska tillstånd kan vara svår, framför allt mot andra tillstånd med affektiv instabilitet, till exempel personlighetssyndrom eller ADHD [6]. Det karakteristiska episodiska förloppet är därför viktigt att identifiera, och diagnostik kan underlättas med särskilda principer.

BEHANDLING

Det centrala vid bipolär sjukdom är förebyggande stämningstabiliserande läkemedel. De psykopedagogiska och psykologiska interventionerna har stor betydelse för acceptans av diagnos samt behandlingsfölsamhet [7, 8]. Målet med den förebyggande behandlingen är som regel återgång till symtomfrihet samt full funktionsnivå. Fördröjning av akut och profylaktisk behandling försämrar prognos, orsakar lidande för patienten, dennes omgivning och samhället i stort på grund av sjukskrivningar och produktionsbortfall.

Sjukdomsförlopp, episodtyper, ålder, somatisk och psykisk samsjuklighet är viktiga faktorer att beakta vid terapival [9, 10]. Vid graviditet följs särskilda behandlingsprinciper.

Profylaktisk behandling med läkemedel

Litium. Litium är förstahandsval vid behandling av bipolär sjukdom typ 1 men kan också användas vid bipolär sjukdom typ 2, terapieresistent och recidiverande depression samt schizoaffectiva syndrom. Det är även effektivt som profylax efter ECT vid unipolär depression, oftast i kombination med antidepressiva läkemedel [11]. Klinisk erfarenhet och familje- och genetikstudier talar för en hereditär komponent av litiumrespons vid affektiv sjukdom [12, 13].

Litium har använts sedan John Cade visade dess effekt mot mani 1949. Därefter har Mogens Schou gjort en stor forskningsinsats för att visa litiums profylaktiska egenskaper [14]. Evidensen har stärkts sedan dess, och man vet nu att litium ger bäst skydd mot återfall i alla typer av affektiva skov, minskar risken

MANIER OCH HYPOMANIER

Kriterier	Mani	Hypomani
Duration	Minst 7 dagar	Minst 4 dagar
Funktionsnedsättning	Ja	Nej/minimal
Behov av slutenvård	Ja, oftast	Nej, sällan
Psykosymtom	Kan förekomma	Nej
Riskbeteende	Ja	Nej, möjligen lindriga manifestationer utan större konsekvenser.

Ett urval av orsaker till maniska tillstånd [42]

- Kortisonbehandling
- Hypertyreos
- Alkohol, centralstimulantia och cannabis
- Parkinsons sjukdom
- Huntingtons sjukdom
- CNS-infektioner
- CNS-tumörer
- Cerebrovaskulär incident
- Antidepressiva läkemedel (övertväg bipolär genes)

Ett urval av orsaker till depressiva tillstånd [42]

- Alkohol och cannabis
- Hypotyreos
- Kognitiv svikt
- Parkinsons sjukdom
- Huntingtons sjukdom
- Systemiska infektioner
- Autoimmuna sjukdomar
- Cancer

DIAGNOSTISK SKÄRPAN

Den diagnostiska skärpan kan ökas med:

- strukturerad diagnostisk intervju med exempelvis Mini internationell neuropsykiatrisk intervju (MINI) [43].
- kritisk granskning av självrapporterade symtom samt yttre omständigheter, framför allt missbruk.
- förloppsdiagnostik och observerbara sjukdomstecken som underlättar avgränsningen mot till exempel schizofreni, emotionellt instabilt personlighetssyndrom eller ADHD.

BEHANDLINGSPRINCIPER VID GRAVIDITET [9, 44]

- Riskstratifiering av bipolär sjukdom för att avgöra indikation för behandling under graviditet.
- Risk–nyttaanalys ska göras för varje läkemedel.
- Behandlingar som kan ges under graviditet med relativ säkerhet:
 - Litium, lamotrigin i doser upp till 300 mg, sertralin, prometazin, olanzapin, quetiapin samt ECT vid svåra och akuta tillstånd.
- Vid tveksamhet ska specialister, såsom neonatolog, obstetriker och subspecialiserad psykiater, kontaktas.

»Det centrala vid bipolär sjukdom är förebyggande stämningstabiliserande läkemedel.«

för suicid och även skyddar mot andra patologiska fenomen såsom neurodegeneration [15-18].

Andra överväganden vid val av läkemedel. Symtomfrihet med litium i monoterapi uppnås i ungefär en tredjedel av fallen [19, 20]. Ytterligare en tredjedel klarar sig med få farmakologiska tillägg. Den sista tredjedelen är i behov av en mer komplex behandling, vid till exempel snabbsvängande förlopp (så kallad »rapid cycling») eller atypiska affektiva episoder. Vid förekomst av blandtillstånd kan valproat vara fördelaktigt jämfört med litium [9].

Vid bipolär sjukdom typ 2 är depression det kliniska problemet, och antimanisk profylax inklusive litium är inte alltid förstahandsvalet. Här kan till exempel lamotrigin användas i monoterapi, men patienten bör alltid få information om potentiella hudbiverkningar [9]. Då behandlingen, oavsett typ av bipolär sjukdom, är långvarig bör biverkningar och indikation diskuteras noga med patienten före val av underhållsbehandling.

Kombinationsbehandling. Om monoterapi inte räcker för att nå remission bör man ta ställning till om andra bidragande faktorer, såsom stress eller missbruk, bör åtgärdas. Lindriga symtom kan handläggas med psykopedagogisk eller psykologisk intervention. Fysisk aktivitet förbättrar den allmänna hälsan och kan även ha effekt mot ångest vid bipolär sjukdom [21]. Serum-litium (S-Li) bör optimeras innan utökad farmakologisk behandling övervägs. Psykisk och somatisk samsjuklighet bör också beaktas, till exempel ADHD, personlighetssyndrom, ångestsyndrom, metabolt syndrom, malignitet eller hormonella rubbningar. Farmakologisk tilläggsbehandling med övervägande av biverkningsprofil ska rikta sig mot det problem som återkommer. Antipsykotiska depåpreparat kan övervägas i särskilda fall [9].

Behandling av akuta affektiva tillstånd

Efter ställd diagnos ska observansen på tidiga tecken på återinsjuknande iaktas och behandling påbörjas redan innan en affektiv episod blir manifest. Första steget i handläggning bör vara kontroll av följsamhet, till exempel genom kontroll av S-Li. Man bör även beakta typen och graden av riskbeteende samt hur snabba insjuknanden patienten har i det affektiva tillståndet, då dessa faktorer kan styra behovet av snabba behandlingsinsatser och slutenvård.

Sömnstörning och ångest är de två symtom som orsakar det mest kännbara lidandet och där man kan nå snabbast resultat vid behandling. Sömnpreparat ska därför ges tidigt och generöst. Vid svår ångest och sömnstörning ges mer potent behandling som beskrivs under behandling av akut mani samt blandtillstånd. Det krävs oftast behandling med andra läkemedel utöver litium om tillståndet är av måttlig till svår grad, oavsett typ av affektivt skov.

Mani. Första steget i handläggning är utsättning av eventuella preparat som potentiellt orsakar mani, till exempel psykostimulantia och antidepressiva läkemedel. Följande behandlingskombination sätts in och trappas därefter ut i takt med att remission inträder [9,22]:

INSÄTTNING OCH UPPFÖLJNING AV LITIUM [9]

- Kontroll av P-kreatinin, TSH, B-glukos, S-Ca och P-albumin inför insättning.
- Insättning litiumsulfat (Lithionit innehåller 6 mmol litium per tablett) 1 tablett, 2 gånger dagligen.
- S-litium (S-Li) kontrolleras 1 gång per vecka och titreras fram till det att målkoncentration är uppnådd, vilket vanligtvis tar några veckor. Underhållsdos är 0,5–0,9 mmol/l.
- S-Li och TSH kontrolleras minst 2 gånger per år. P-kreatinin, S-Ca, B-glukos, blodtryck och vikt kontrolleras minst 1 gång per år.

DOSERING

Litiums farmakokinetik är linjär vilket innebär proportionalitet mellan dos och koncentration. Detta innebär att om ett intag av T Lithionit, 3 tabletter/dygn (18 mmol) ger S-Li 0,6 mmol/l, bör 4 tabletter (24 mmol) ge S-Li 0,8 mmol/l.

TILLÄGGSBEHANDLING FÖR ÅTERKOMMANDE DEPRESSIONER [9]

Substans	Dos	Biverkningar/särskilda överväganden
Quetiapin	≥300 mg	Metabola biverkningar, sedering och ortostatism.
Lurasidon	≥37 mg	Endast godkänd mot schizofreni i Sverige men i USA har den också indikation för akut och profylaktisk behandling av bipolär depression [37].
Lamotrigin	≥100 mg	Används som profylax och är inte aktuell vid akut behandling. Långsam dosjustering enligt angivelser i Fass minskar risken för hudbiverkningar som ofta är lindriga men som i sällsynta fall kan bli letala (Stevens-Johnsons syndrom).
Bupropion, selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) eller mirtazapin		Ges enligt riktlinjer för unipolär depression om det finns adekvat maniskydd.
Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva (TCA)		Dessa preparat används med försiktighet på grund av risk för övergång till mani trots maniskydd.
Irreversibla monoaminoxidashämmare (MAOI)		Kan användas vid svårbehandlad depression. Det finns ett visst forskningsstöd. Risken för övergång till mani är lägre än vid TCA [38]. Dietrestriktioner kräver god följsamhet.

TILLÄGGSBEHANDLING FÖR ÅTERKOMMANDE MANIER [9]

Substans	Dos	Biverkningar/särskilda överväganden
Valproat	≥ 1000 mg	Metabola och kognitiva biverkningar. Teratogent. Kan orsaka polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).
Quetiapin	≥ 400 mg	Metabola biverkningar, sedering och ortostatism.
Olanzapin	≥ 10 mg	Hög risk för metabola biverkningar. Sedering.
Risperidon	≥ 4 mg	Hyperprolaktinemi.
Haloperidol	≥ 4 mg	Depressogen effekt och extrapyramidala biverkningar.
Aripiprazol	≥ 10 mg	Akatasi.
Karbamazepin	≥ 200 mg	Hög interaktionsrisk (oxkarbazepin kan övervägas). Yrsel, sedering och kognitiva biverkningar [36].

ALTERNATIV FÖR BEHANDLING AV AKUT MANI [9, 22]

Substans	Dos	Biverkningar/särskilda överväganden
Haloperidol	4–20 mg	Det mest effektiva läkemedlet mot akut mani [22].
Risperidon	≥ 4 mg	Hyperprolaktinemi.
Quetiapin	≥ 400 mg	Metabola biverkningar, sedering och ortostatism.
Karbamazepin	≥ 400 mg	Hög interaktionsrisk (oxkarbazepin kan övervägas). Yrsel, sedering och kognitiva biverkningar.
Levomepromazin	≥ 50 mg	Ett värdefullt tillägg för att uppnå sedering.

- Valproat 750-1000 mg 2 gånger dagligen (graviditetstest före insättning).
- Olanzapin 15-20 mg till kvällen.
- Nitrazepam 5-10 mg till natten eller annat bensodiazepinliknande preparat.

Vid mani är även litium i det övre terapeutiska intervallet effektivt. När remission är nådd ska man vanligtvis sänka S-Li till underhållsdos. Patientens tidigare behandlingsrespons ska beaktas vid terapival.

Vid svår agitation byts peroral antipsykotisk mediciner ut mot agitationsbehandling i form av intramuskulära injektioner med [23]:

- Haloperidol 5-10 mg
- Prometazin 50-100 mg.

Om prometazin inte finns tillgängligt i injektionsform (licenspreparat) kan man ge lorazepam 4 mg (licenspreparat) eller annan bensodiazepin. Zukloperntoxolacetat, 100-150 mg, med effekt upp till 48 timmar, ges som tillägg om risken för våld är förhöjd över längre tid. Vid farmakaresistens bör man överväga ECT, vilket också är förstahandsval vid till exempel deliriös mani [24].

Omvårdnadsmässigt är det viktigt med viss begränsning av stimuli, trygg och strukturerad miljö med ett lågaffektivt bemötande, upprätthållande av rutiner för till exempel mat, men framför allt sömn.

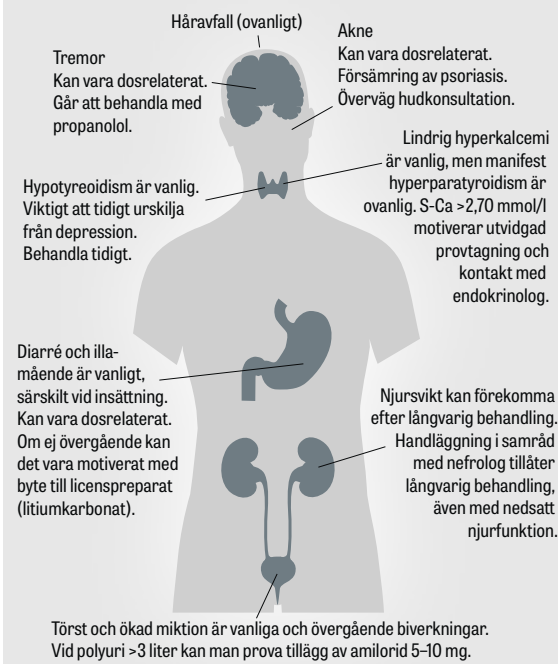
Svår bipolär depression. ECT är den mest effektiva behandlingen vid depression med psykotiska symtom, hög suicidrisk samt katatoni [25]. Vid läkemedelsbehandling är effektiva alternativ begränsade, men följande behandlingar har god evidens: quetiapin 200-300 mg eller fluoxetin, 20-40 mg i kombination med olanzapin 5-10 mg [26, 27]. Fluoxetin kan dock orsaka övergång till mani, och det bör beaktas att dess långa halveringstid (4-6 dagar) i sådana fall kan utlösa ett långdraget problem.

Man kan även med adekvat maniskydd överväga andra antidepressiva läkemedel enligt riktlinjer för unipolär depression, vilka också kan kombineras med andra generationens antipsykotiska läkemedel. Långtidsprognosen av bipolär sjukdom kan påverkas negativt av antidepressiva läkemedel, men risken för övergången till mani kan regleras med maniskydd [28, 29]. Behandlingsstrategin vid svår depression fungerar lika väl vid måttlig depression. Vid tidigare god respons kan ECT övervägas även vid måttlig depression [30]. Litium har svag evidens vid behandling av akut depression, men man kan som förstahandsåtgärd prova att höja dosen inom det terapeutiska intervallet.

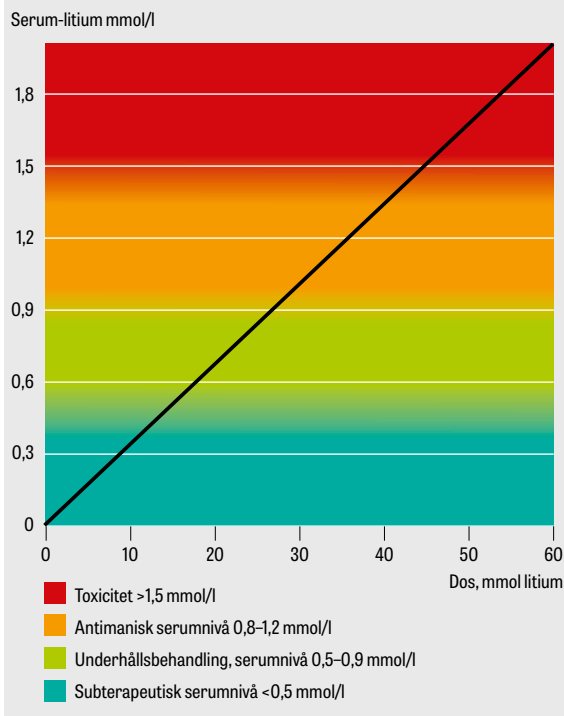
Omvårdnadsmässigt är det viktigt med stödjande samtal för att bryta automatiska negativa tankar, aktivitet och deltagande i gruppkälviteteter, fysisk aktivitet samt upprätthållande av rutiner för till exempel mat och sömn.

Blandtillstånd. Vid blandtillstånd har patienten samtliga symtom av både mani och depression. Tillståndets kriterier har förändrats efter införandet av DSM-5, men oavsett definition är det ett allvarligt tillstånd där den höga ångestnivån och suicidrisken bör beaktas. Behandling bör därför promptly initieras med en kort och potent kur anxiolytika (till exempel loraze-

Litiumbiverkningar



Litiums måldoser och farmakokinetik



»... litium ger bäst skydd mot återfall i alla typer av affektiva skov, minskar risken för suicid och även skyddar mot andra patologiska fenomen såsom neurodegeneration ...«

pam 1-2 mg, 2-3 gånger per dag), utöver den kombination av läkemedel som rekommenderas för behandling av akut mani och depression, till exempel kombination av quetiapin och valproat. Även vid blandtillstånd ska man starkt överväga ECT [31].

TVÅNGSVÅRD

Mani uppfyller oftast kriterier för tvångsvård. Det tredje kriteriet för tvångsvård manar dock till eftertanke då det förutom ett ja till heldygnsvård rör sig om ett samtycke till rimlig vårdtid och behandling. En övergång från frivillig heldygnsvård till tvångsvård enligt 11 § lagen om psykiatrisk tvångsvård kräver ett extra kriterium, i vilket det bedöms föreligga en akut förhöjd vålds- eller suicidrisk [32]. Svåra depressioner och blandtillstånd kan också uppfylla kriterier för tvångsvård, särskilt när det föreligger psykos eller suicidrisk utan samtycke till vården.

RISKBEDÖMNING

Suicidrisken är förhöjd vid depression, särskilt under och efter graviditet, vid blandtillstånd och vid psykotiska symtom under affektiva episoder [33]. Patienter med bipolär sjukdom utgör en högriskgrupp med 10-15 procent suiciddödlighet, och man bör därför vara generös med inläggning vid osäkerhet kring bedömning [34].

Våldrisken kan vara förhöjd vid framför allt mani, men också vid blandtillstånd, och bör behandlas proaktivt med agitationsbehandling och inte reaktivt med vidbehovsmedicinering. Det finns inga validerade prediktiva skattningsskalor för våldrisk, och bedömningen baseras därför på status och Bröset violence checklist [35]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FF4M*

KONSENSUS

De flesta är överens om att

- bipolär sjukdom är en allvarlig sjukdom med betydande konsekvenser och risker för patienten, men att sjukdomen oftast är behandlingsbar [9, 48]
- litium är förstahandsval vid behandling av bipolär sjukdom [9]
- förebyggande farmakologisk behandling är A och O för att funktion ska kunna bibehållas, även vid långvarig remission [49].

Kunskapen är ofullständig gällande

- risker och vinster vid behandling med antidepressiva läkemedel under lång tid [28, 29]
- polaritetskonceptet för affektiv sjukdom och dess validitet [50]
- patofysiologiska mekanismer. Här finns flertalet hypoteser med olika infallsvinklar som inte alltid är motstridiga (se ruta ovan). Signifikansen, validiteten och relationer mellan olika modeller är i viss mån oklar och kräver därför mer forskning. Exempel på sjukdomsmodeller som inte inbegriper hypotesen ovan innefattar bland annat rubbningar i HPA-axeln, cytokinsystem, cirkadiansk rytm och oxidativ stress [51].

ELEKTROKONVULSIV TERAPI, ECT [30, 31]

- ECT kan med goda belägg användas vid samtliga typer av svåra affektiva episoder samt katatoni.
- Avseende läkemedelsbehandling under pågående ECT-behandling rekommenderas generellt:
 - Dosreduktion av litium på grund av ökad risk för konfusion.
 - Minskning eller utsättning av antidepressiva läkemedel på grund av ökad risk för serotonergt syndrom.
 - Om möjligt, minimera dosen eller sätta ut anti epileptiska läkemedel samt bensodiazepiner.
 - Ingen justering av antipsykotiska läkemedel.

TVÅNGSVÅRD

Kriterier för tvångsvård enligt 3§ lagen om psykiatrisk tvångsvård:

1. Allvarlig psykisk störning.
2. Oundgängligt behov av psykiatrisk heldygnsvård.
3. Patienten motsätter sig vården eller så finns det grundad anledning att anta att vården inte kan ges med patientens samtycke.

EN MÖJLIG SJUKDOMSMODELL

Sjukdomsmodeller för psykiska tillstånd har olika infallsvinklar, och sjukdomarna blir belysta genom idéer om symtomkonstellationer, neuropatologi, neurokemi, intrapsykiska fenomen, externa stressorer men också av genetik och neurovetenskap [45]. En möjlig förklaringsmodell som sträcker sig från genetik till klinik, gällande bipolär sjukdom, är att genetiska variationer medför en förändring i kalciummedierad neurotransmission och synaptisk plasticitet [46]. Detta påverkar nätverk som förbinder frontalloben och det limbiska systemet. Det ger i sin tur upphov till en förändrad informationsbearbetning och emotionsreglering, och följaktligen den kliniska bild som observeras vid bipolär sjukdom [47].

REFERENSER

- Adler M. Psykiatrisk diagnostik. Lund: Studentlitteratur; 2011. p. 108-10.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. New York: Oxford University Press; 2007. p. 29-88.
- Holm J, Brus O, Båve U, et al. Improvement of cycloid psychosis following electroconvulsive therapy. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(6): 405-10.
- Angst J, Sellaro R, Stassen HH, et al. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorder: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord*. 84(2-3):149-57.
- Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, et al. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: a longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder. *J Brain*. 2015;138(Pt 11):3440-8.
- Gunderson JG, Weinberg I, Daversa MT, et al. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1173-8.
- Colom F. The evolution of psychoeducation for bipolar disorder: from lithium clinics to integrative psychoeducation. *World Psychiatry*. 2014;13(1):90-2.
- Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, et al. Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016; 208(3):213-22.
- Adler M (redaktör). Bipolär sjukdom. Kliniska riktlinjer för utredning och behandling. Sundsvall/Stockholm: Svenska psykiatriska föreningen/Gothia Fortbildning; 2014.
- Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res*. 2011;19(2):279-85.
- Prudic J, Haskett R, McCall WV, et al. Pharmacological strategies in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2013;29(1):3-12.
- Crucianu C, Alda M, Turecki G. Lithium: a key to the genetics of bipolar disorder. *Genome Med*. 2009;1(8):79.
- Song J, Bergen SE, Di Florio A, et al; Members of the International Cohort Collection for Bipolar Disorder (ICCBD). Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2016;21(9):1290-7.
- Baastrop PC, Poulsen JC, Schou M, et al. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet*. 1970;296(7668):326-30.
- Joas E, Karanti A, Song J, et al. Pharmacological treatment and risk of psychiatric hospital admission in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2017;210(3):197-202.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
- Song J, Sjölander A, Joas E, et al. Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: a within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174(8):795-802.
- Chiu CT, Chuang DM. Neuroprotective action of lithium in disorders of the central nervous system. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011;36(6):461-76.
- Rybakowski JK. Response to lithium in bipolar disorder: clinical and genetic findings. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(6):413-21.
- Licht RW, Vestergaard P, Brodersen A. Long-term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up. *Bipolar Disord*. 2008;10(1):79-86.
- Thomson D, Turner A, Lauder S, et al. A brief review of exercise, bipolar disorder, and mechanistic pathways. *Front Psychol*. 2015;6:147.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.
- SBU kommenterar. Hantering av hot och våld inom psykiatri – val av läkemedel för sedering i akuta situationer. 22 mar 2017 [citerat 1 apr 2018]. https://www.sbu.se/contentassets/c8468dc3937043d-187c5a685aacda264/hantering_hot_vald_psykiatri_val_lakemedel_sedering_akuta_situationer_2017-02.pdf
- Jacobowski NL, Heckers S, Bobo WV. Delirious mania: detection, diagnosis, and clinical management in the acute setting. *J Psychiatr Pract*. 2013;19(1):15-28.
- Fink M. What was learned: studies by the consortium for research in ECT (CORE) 1997-2011. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(6):417-26.
- Muneer A. Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: a recent literature review and an update. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):25-35.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079-88.
- Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, et al. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord*. 2003;5(6):421-33.
- Viktorin A, Lichtenshtein P, Thase ME, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. 2014;171(10):1067-73.
- ECT. Kliniska riktlinjer. Sundsvall/Stockholm: Svenska psykiatriska föreningen/Gothia Fortbildning; 2014.
- Palma M, Ferreira B, Borja-Santos N, et al. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar disorder with mixed features. *Depress Res Treat*. 2016;2016:8306071.
- SOU 1998:32. De allmänna förutsättningsarna för tvångsvård enligt LPT. Stockholm: Riksdagsförvaltningen; 1998.
- Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Mental Health*. 2005;8(2):77-87.
- Suicidnära patienter. Kliniska riktlinjer för utredning och vård. Sundsvall/Stockholm: Svenska psykiatriska föreningen/Gothia fortbildning; 2013.
- SBU kommenterar. Hantering av hot och våld inom psykiatri – skattning av risk för våld och aggressivitet. 20 dec 2016 [citerat 2 apr 2018]. <http://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-kommentar/hantering-av-hot-och-vald-inom-psykiatri-skattning-av-risk-for-vald-och-aggressivitet/>
- Hirschfeld RMA, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(4):507-22.
- Franklin R, Zorowitz S, Corse AK, et al. Lurasidone for the treatment of bipolar depression: an evidence-based review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2143-52.
- Heijnen WT, De Fruyt J, Wiersma AI, et al. Efficacy of tranylcypromine in bipolar depression: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(6):700-5.
- Dell'Aglio JC Jr, Basso LA, Argimon II, et al. Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013;35(2):99-105.
- Merikangas KR, Lamers F. The «true» prevalence of bipolar II disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(1):19-23.
- Merikangas KR, Jin R, He J, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry. Behavioral sciences/clinical psychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 530.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 20):22-33.
- Bendix M, Blomdahl M. Behandling av depression och ångestsyndrom under graviditet och amning. Information från Läkemedelsverket. 2016;6:44-50.
- Kendler K. Levels of explanation in psychiatric and substance use disorders: implications for the development of an etiologically based nosology. *Mol Psychiatry*. 2012;17(1):11-21.
- Bigos KL, Mattay VS, Callicott JH, et al. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitry related to mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):939-45.
- Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):313-25.
- The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008. p. 33.
- Simhandl C, König B, Amann BL. A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(3):254-62; quiz 263.
- Ghaemi SN. Bipolar spectrum: a review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry Investig*. 2013;10(3):218-24.
- Muneer A. The neurobiology of bipolar disorder: an integrated approach. *Chonnam Med J*. 2016;52(1):18-37.