

Bipolärt syndrom – en psykiatrisk kärnsjukdom

Av alla psykiatriska sjukdomstillstånd är bipolära tillstånd de vars sjukdomsburda minskar mest om patienten erbjuds en optimal behandling.

HANS ÅGREN, professor emeritus i psykiatri

MIKAEL LANDÉN, professor i psykiatri, institutionen för medicinsk epidemiologi och bioteknologi, Karolinska institutet, Huddinge; båda vid institutet för neurovetenskap och fysiologi, sektionen för psykiatri och neurokemi, Sahlgrenska akademien, Göteborg;

JERKER HETTA, professor i psykiatri, Karolinska institutet; institutionen för klinisk neurovetenskap, sektionen för psykiatri, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Det är viktigt att särskilja bipolär sjukdom från de vanligare unipolära affektiva syndromen eftersom behandlingen skiljer sig åt [1]. Att manier och depression växlar med varandra över tid har varit känt sedan senantiken, men kom mot slutet av 1800-talet att beskrivas av Magnan och Falret i Frankrike och Kraepelin i Tyskland. Begreppet bipolär psykos lanserades av Karl Leonhard 1957, som skiljde denna från monopolära (senare unipolära) tillstånd. Carlo Perris i Umeå kunde parallellt med Jules Angst i Zürich 1966 presentera familjedata som stödde denna uppdelning. Begreppet inkluderades i den amerikanska diagnosmanualen DSM-III 1980 och senare även i den internationella klassifikationen ICD-10.

Epidemiologi

Bipolära syndrom är folksjukdomar eftersom de förekommer i över 1 procent i alla befolkningar. Trovärdiga nyare data från 61 392 individer i elva länder i Amerika, Europa och Asien har nyligen rapporterats av Merikangas et al [3]. Den aggregerade livstidsprevalensen var 0,6 procent för bipolär sjukdom typ I (bipolär I) I, 0,4 procent för bipolär sjukdom typ II (bipolär II), 1,4 procent för subklinisk bipolär sjukdom och 2,4 procent för bipolära spektrumtillstånd. För »rapid cycling« anges en 12-månadersprevalens på 0,3 procent [4]. Åldern för det första insjuknandet är lägre hos bipolär I (24 år) än hos bipolär II (30 år), särskilt vid psykotiska tillstånd [5].

Diagnostik och spektrumbegreppet

Vid ett bipolär I-tillstånd finns anamnesticiska perioder av fullskalig mani, medan bipolär II-tillstånd endast uppvisar hypomana episoder. Denna åtskillnad har med åren blivit allt mer befäst [6].

»Rapid cycling« definieras som fyra eller fler förstämningssperioder per år [1]. Begrepp som »ultra-rapid cycling« (svängningar mellan veckor) och »ultra-ultra-rapid cycling« (svängningar mellan dagar eller under samma dag) har använts. Var tredje till var fjärde bipolär patient fyller kriterierna för rapid cycling [4]. Det kan vara svårt att särskilja rapid cycling från emotionellt instabil personlighetsstörning (borderline).

Ett spektrumbegrepp har utvecklats, framför allt av Akiskal [7] och Angst [8]. I det bipolära spektrumet infogas att patienten förutom sina depressioner också har haft till exempel

cyklotymi eller ett hypertymt temperament. Det mest utvecklade spektrumssystemet har beskrivits av Akiskals grupp [9]. Denna utvidgning av bipolaritetsbegreppet har kritiserats framför allt på grund av bristfällig interbedömarreliabilitet, och det är väl att märka att DSM-5, som publiceras av amerikanska psykiatriska föreningen våren 2013, endast kommer att behandla bipolär I, II och UNS. Diskussionen kommer dock att fortsätta och man avvaktar större fältstudier [10].

Mekanismer

Åtskilliga patofysiologiska mekanismer har föreslagits spela roll för bipolär sjukdom. Det finns belägg för en individuell sårbarhet i en psykologisk/social omgivning fylld av stressorer. Det gäller framför allt individens genetiska sårbarhet, som är den enskilt största riskfaktorn för bipolär sjukdom. Andra mekanismer som föreslagits är en funktionell monoaminerg dysreglering, dysreglerade cirkadianska rytmer, brist på neurotrof stimulering och störd psykoendokrin reglering (till exempel hyper- och hypokortisolism).

Genetik. Det finns en gammal klinisk insikt om att manodepressiv sjukdom går i familjer. Tvilling- och familjestudier har visat att heritabiliteten (den del som förklaras av ärftliga faktorer) är 60–80 procent. En norsk tvillingstudie visade att heritabiliteten för bipolär sjukdom inklusive spektrumtillstånd var högre än 0,70, oberoende av subdiagnos, vilket talar för en nosologisk homogenitet utan några klara delade familjära omgivningseffekter [11].

På senare år har så kallade genome-wide association-studier (GWAS) genomförts, i vilka man hypoteslöst testat hundratusentals, ibland miljoner, genetiska variationer i genomet. Dessa genetiska variationer är alla vanliga i populationen och GWAS kan alltså inte identifiera eventuella ovanliga varianter. En GWAS på 7 481 bipolära fall och 9 250 kontroller är viktig eftersom den var den första som kunde replikera ett fynd: CACNA1C-genen [12]. Denna riskgen kodar för alfa-1C subenheten av kalciumkanaler [13, 14]. För närvarande är slutsatsen från GWAS att många (hundratus, kanske tusentals) vanliga genetiska varianter bidrar till risken för bipolärt syndrom. En annan ofta framförd slutsats är överlappande fynd med schizofrenisjukdomen. Detta stöds av bland annat en svensk registerbaserad studie [15]. Färska studier har dock även visat skillnader mellan bipolär sjukdom och schizofreni avseende så kallade copy number variants [16, 17].

SAMMANFATTAT

Nytan av att diagnostisera bipolär sjukdom har blivit alltmer uppmärksammas.

Kopplingen över tid mellan depressiva episoder och hypomana eller maniska episoder har varit känd länge, men vi vet nu att patienter med depressionsepisoder som också har uppåtsvingar bäst behandlas med stämningssstabiliserande läkemedel.

Neurobiologisk och genetisk forskning är mycket produktiv, och gränserna mellan bipolär

sjukdom och schizofreni börjar ifrågasättas.

Bipolär sjukdom har samband med sömnstörningar och kognitiva störningar.

Det är tacksamt att behandla patienter med bipolär sjukdom. Det finns flera slags effektiva stämningssstabilisatorer, och psykoedukation förmedlad till patienter och deras anhöriga ger ökad följsamhet och bättre förmåga att själv hantera symtomen.

Klockgener. Vid bipolär sjukdom finns en instabil dygnsrytmreglering som troligen är betydelsefull i patofysiologin. Under de senaste femton åren har man upptäckt att det finns flera gener som i cellmaskineriet har en bestämd klockfrekvens på 24 timmar, och som styr den cirkadianska rytmen. Den första genen som upptäcktes benämndes Clock och därefter har närmare 15 gener med klockfunktion beskrivits. Studier av avvikelser i klockgeners konfiguration har påvisats hos patienter med bipolär sjukdom [18]. Flera av de stämningsstabiliserande läkemedlen påverkar klockgener, till exempel litium och valproat samt vissa antidepressiva.

Neurobiologisk validering. Vilken neurobiologisk mekanism skulle kunna validera en bipolär sjukdom och kunna användas som en neurobiologiskt delkriterium (operator) för denna diagnos? Kandidaterna är många och berör neurogenetik (serotonintransportör, klockgener?), neurokemi (monoaminerg aktivering, BDNF [brain-derived neurotrophic factor], kynurensyra?), neuroendokrinologi (HPA-axelaktivitet?), neuroimmunologi (cytokiner, till exempel interleukin 1-beta?), neuroanatomi (hippokampusvolym?), neurofysiologi (elektrodermal konduktans?) och neuropsykologi (kognitivt deficit?). Kunskapen om vilka områden i hjärnan som spelar roll i affektiv kontroll är omfattande.

Ett stort antal djurmodeller (framför allt med råttor och möss) har etablerats för affektiv sjukdom, och används i framför allt psykofarmakologisk forskning [20]. Relevansen kan alltid diskuteras. Djurstudier har ändå bidragit till ökad förståelse av hur neurobiologiska komponenter hänger samman, vilket skildras av Kato (2008) (Figur 1) [21].

Samsjuklighet

Risken att drabbas av kardiovaskulära sjukdomstillstånd är dubbelt så hög vid bipolär sjukdom jämfört med den allmänna befolkningen [22], särskilt när en bipolär I-sjukdom föreligger, vid självmordsförsök, fysisk misshandel och ökande ålder [23]. Substansmissbruk är en välkänd komplikation till bipolära tillstånd, särskilt hos ungdomar [24] och vid rapid cycling [23].

Smärttillstånd är mycket vanliga vid affektiva sjukdomar. Huvudvärk och bröstsmärta är förknippade med bipolära patienters känslighet för att bli avvissade (rejektionssensitivitet)

»Det är viktigt att alla inom psykiatrin kan känna igen ett bipolärt mönster hos en affektiv patient.«

under en depressiv episod [25]. Samtidiga ångestsyndrom försämrar den bipolära sjukdomens prognos [26].

Sömnstörningar är utomordentligt vanliga vid bipolaritet, särskilt vid maniska episoder och djupare depressioner [27]. För utveckling av mani är sömnbrist ett avgörande moment, och flera studier visar att minskad sömn är det mest framträdande symtomet i prodromalstadiet. Vid det fullt utvecklade maniska tillståndet föreligger en massiv sömnbrist som kan ge upphov till ett deliriöst tillstånd med psykotiska inslag, där adekvat behandling som ger sammanhängande sömn medför påtaglig symptomreduktion. Både den behandlande läkaren och patienten ska vid begynnande sömnbrist uppmärksamma risken att en mani är under utveckling.

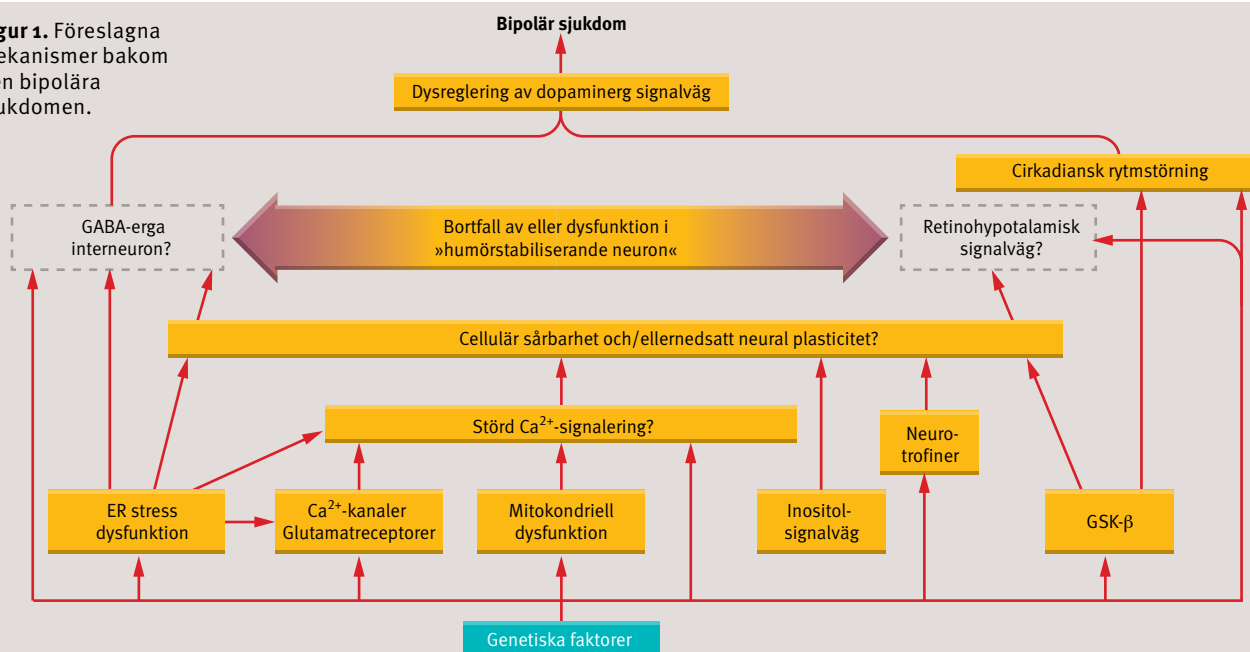
Vid depression är sömnen oftast störd, och hos den bipolära patienten förekommer både insomni och hypersomni, där särskilt hypersomni kan ses som en dygnsrytmrubbning. Vid melankolisk depression finns avvikelser i REM-sömnregleringen, med en förkortad REM-latens betingad av en sviktande monoaminerg funktion. Vid behandling, såväl farmaka som fungerande psykoterapi, normaliseras REM-sömnen.

För den enskilde patienten, liksom för den behandlande läkaren, är förändringar i sömnförmågan ett av de viktigaste kliniska symtomen som speglar risk för återinsjuknande i såväl mani som depression.

Naturalförlopp

Det naturliga förloppet hos 146 bipolär I-patienter har undersökts över 13 år av Judd et al [28]. Patienterna var i eutynt läge (»friska«) under endast hälften av perioden (53 procent). De tillbringade den andra hälften i sjukdomsskov, framför allt depression (en tredjedel av tiden, 32 procent), mani/hypomani (9 procent) och i blandade cyklingstillstånd (6 procent). Bipolär II-patienter hade också tillbringat hälften av tiden som deprimerade [29]. Bipolär sjukdom karaktäriseras alltså framför allt av depressiva episoder som kan vara långdragna och svårbehandlade. Skärpt uppmärksamhet på bipolär sjuk-

Figur 1. Föreslagna mekanismer bakom den bipolära sjukdomen.



»Det är tacksamt att ta sig an patienter med bipolär sjukdom.«

dom rekommenderas därmed eftersom behandlingsupplägget vid bipolär och unipolär sjukdom skiljer sig åt.

Konversion från depression till bipolär sjukdom sker kontinuerligt, enligt en 20-årsuppföljning av 406 patienter med initial egentlig depression [30]. Den årliga överslagsrisken var 1 procent till bipolär I- och 0,5 procent till bipolär II-sjukdom.

Kognitiv funktionsnedsättning

Social och kognitiv funktionsnedsättning förekommer vid all slags bipolär sjukdom. Utöver detta kan självmordsbenägenheten vara mera uttalad vid bipolär II än vid bipolär I.

Kognitiva processer är nedsatta vid bipolär sjukdom i alla dess faser och är av både »state«- och »trait«-karaktär. Neuropsykologisk dysfunktion ses även hos eutyma bipolärpatienter [31, 32]. Uppmärksamhet, exekutiva funktioner och verbalt minne är nedsatta i alla faser av sjukdomen [33]. Även om flera studier bekräftat kognitiva deficit vid bipolära syndrom och att svårigheterna är av samma karaktär som vid schizofreni är de mindre uttalade [34], och de flesta bipolära patienter presterar inom normalvariationen på neuropsykologiska test.

Differentialdiagnoser

Differentialdiagnostiska problem kan uppkomma gentemot schizofreni, schizoaffektiva syndrom, substansmissbruk, någon invärtesmedicinsk sjukdom (till exempel tyreotoxikos), cyklotym personlighet, demens, ADHD och anpassningsstörning. Att följa de internationella diagnostiska riktlinjerna (DSM-IV, ICD-10) är givetvis viktigt, men man blir ibland tvungen att ställa fler än en diagnos.

Personligheten mellan episoder

Personlighetsbedömningar med hjälp av det psykologiska testet NEO-Five Factor Inventory av över 2 200 bipolära patienter med eutym sinnesstämning har visat på högre grad av extraversion, neuroticism och öppenhet (openness) än hos psykiskt friska kontroller [35]. Detta talar för en betydande trait-problematik och överensstämmer med Akiskals spektrumbegrepp.

Suicidalitet

Upp till 15 procent av bipolära patienter kommer att ta sitt eget liv [36]. Förekomst av suicid i släkten är en viktig riskfaktor. Litiumbehandling reducerar risken, särskilt hos patienter som blir helt stämningsstabiliserade, men även patienter med endast partiell stabiliserande effekt av litium uppvisar en minskad suicidfrekvens. Suicidrisken förefaller påverkas av både självmordshereditet och av den bipolära sjukdomen, var och en för sig [37].

Problemen med bipolär sjukdom

Bipolär sjukdom medför stora kostnader för samhället eftersom det är ett vanligt och långdraget tillstånd och ofta tydligt funktionsnedsättande. Patienterna tenderar att återfalla allt oftare med tiden, om inte förebyggande behandling ges. Det är inte ovanligt att patienten blir »tre fjärdedels-dels-bra«, men högre mål måste sättas. Även om effektiv behandling vilar på kompetent handhavande av något stämningsstabiliserande läkemedel (oftast litium, men även anti-epileptika som valproat och lamotrigin) är ofta(st) fler än ett läkemedel nödvändigt. Vanliga tilläggsbehandlingar är atypiska antipsykotika (till exempel olanzapin, quetiapin) och antidepressiva läkemedel.

Kombinationsbehandlingar är alltför litet utforskade [38].

Psykoedukation och kognitiv psykoterapi används brett och har fått stor uppmärksamhet även om evidensen är begränsad. Specifika psykologiska behandlingar har tagits fram. En är IPSRT (interpersonal social rhythm therapy) som fått stor uppmärksamhet, men endast utvärderats av gruppen som tog fram behandlingen [39].

Det är viktigt att alla inom psykiatrin kan känna igen ett bipolärt mönster hos en affektiv patient. Misstag kan bli ödesdigra och kan bestå i underlåtenhet att ge stämningsstabiliserande behandling med upprepade skov som följd, behandling med neuroleptika i tron att det rör sig om ett schizofreniliknande tillstånd, eller monoterapi med antidepressiva som kan vara ineffektiv eller i vissa fall förvärra förloppet. Stämningsläget, kognitiva funktioner och psykomotorisk aktivitet kan alla svänga mellan plus- och minuslägen, men de tre komponenterna behöver inte vara synkrona. Hur vet man om en depression är del i ett unipolärt eller bipolärt sjukdomsförlopp? Signaler att en »unipolär« depression är bipolär kan vara att

- sjukdomen debuterar före puberteten, i tonåren eller post partum
- atypiska symtom typ hypersomni och hyperfagi föreligger
- patienten hallucinerar eller har vanföreställningar
- det finns en bipolär familjeanamnes eller att det finns för-stämningssjukdomar över flera generationer
- behandling med läkemedel har utlöst hypomani [40].

Att sköta en bipolär sjukdom

Härda ut sårbarheten. Sårbarheten behöver inte alltid vara uttryckt. Den kanske bara uttrycks vid svår stress (till en början) som kan finnas kvar som sårbarhet även om inga fler episoder inträffar och som ökar ju fler episoder patienten drabbats av. Det handlar om respekt för sjukdomen.

Ta hänsyn till sårbarheten. Balanserad livsstil (social rytm), fysisk träning, förebyggande medicinering, undvik narkotika och tobak, minimera alkohol, psykologiskt och socialt stöd.

Behandla sjukdomen. Farmakoterapi är oftast nödvändigt.

Diagnostiska riktlinjer för bipolär sjukdom publicerades 2008 av ISBD (International Society for Bipolar Disorders) [41]. I behandlingsplaneringen skiljer man på akut antimanisk behandling, akut antidepressiv behandling och profylaktisk stämningsstabiliserande behandling. Litium, anti-epileptika (typ valproinsyra) och alla tillgängliga antipsykotika (både typiska och atypiska) har tydliga antimaniska effekter.

Det finns inte många systematiska behandlingsstudier av bipolär depression. Litium har ingen kurativ akut antidepressiv effekt. Anti-epileptika som lamotrigin har fått en vidsträckt användning vid bipolär depression utan stark evidens. Atypiska antipsykotika har seglat upp som intressanta alternativ. Exempelvis quetiapin har en evidensbaserad antidepressiv effekt och är registrerat för denna indikation. Klozapin har liknande effekter. Men atypiska antipsykotika kan ha besvärande biverkningar i form av viktökning och sedation. Behandlingsläget för farmakoterapi sammanfattas i en rapport från Världspsykiatriska föreningens (WPA) sektion för farmakopsykiatri 2012 [42].

Användningen av antidepressiva läkemedel vid bipolär depression är kontroversiell. I USA och på många håll i Europa bedöms antidepressiva läkemedel ge ökad risk för affektiv destabilisering med överslag till mani/hypomani eller till

»Användningen av antidepressiva läkemedel vid bipolär depression är kontroversiell.«

blandtillstånd med maniska inslag – om de över huvud taget har någon effekt. Men i stora delar av Europa råder en liberalare syn på antidepressiva medel, och användningen är utbredd. I Sverige får nära hälften av bipolära patienter antidepressiva medel. Förutsatt att patienten redan behandlas med en stämningstabiliserare kan antidepressiva medel (gärna tricykliska) användas, och det finns observationer att de kan fungera väl under en tidig fas av den depressiva episoden. ECT är alltid en möjlighet vid terapivikt, såväl vid bipolär depression som vid mani.

Slutsats

Det är tacksamt att ta sig an patienter med bipolär sjukdom. De flesta upplever en mycket tydlig positiv effekt av en kombination av stämningstabiliserande läkemedel, kompetent omhändertagande med hög personell tillgänglighet och psykoedukation med inslag av kognitiv beteendeterapi (KBT) för att bättre hantera stressorer och motivera till läkemedelsbehandling. Ökad kunskap om sjukdomens natur, symtom och behandling förmedlad till patienter och deras anhöriga är viktig för följsamhet och förmåga att själv hantera tidiga symtom. Av alla psykiatriska sjukdomstillstånd är bipolära tillstånd de vars sjukdomsburda minskar mest om patienten erbjuds en optimal behandling [43].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Fullständig referenslista Läkartidningen.se

REFERENSER

- Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, et al. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry*. 2010;18:143-57.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241-51.
- Lee S, Tsang A, Kessler RC, et al. Rapid-cycling bipolar disorder: cross-national community study. *Br J Psychiatry*. 2010;196:217-25.
- Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, et al. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord*. 2010;121:143-6.
- Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord*. 2008;10:163-78.
- Frank E. Bipolar spectrum: has its time come? *World Psychiatry*. 2011;10:193-4.
- Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, et al. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *J Affect Disord*. 2008;106:229-40.
- Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009;373:234-9.
- Etain B, Milhiet V, Bellivier F, et al. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21 Suppl 4:S676-82.
- Haber SN, Rauch SL. Neurocircuitry: a window into the networks underlying neuropsychiatric disease. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:1-3.
- Kato T. Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? *Trends Neurosci*. 2008;31:495-503.
- Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23:40-7.
- Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Medical and substance use comorbidity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;116:64-9.
- Gruber J, Miklowitz DJ, Harvey AG, et al. Sleep matters: sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;134:416-20.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93:105-15.
- Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord*. 2010;12:351-63.
- Ösby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:844-50.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
- Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F, et al. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the International Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord*. 2008;10:117-28.
- Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012; 262 Suppl 1:1-48.