

# Diagnostikk og behandling av stemningslidelser ved PU



August Macke:  
Leute die sich begegnen

Eva Malt

Medisinsk forening for nevrohabilitering 28.10.2013

## Pasienten henvises ofte på grunn av avvikende atferd



## Utfordringer ved diagnostisering av psykiske lidelser ved PU

Mangelfull  
symptompresentasjon  
pga nedsatt evne til  
abstraksjon og  
kommunikasjon  
Atypiske og umodne  
reaksjoner

**Maskering**

**Overskygging**

Atferden ved alvorlig PU  
overskygger den  
psykiske lidelsen

**GAL PREVALENS**  
**GAL DIAGNOSE**

**Feiltolking**

Umoden stressrespons  
kan feiltolkes som  
psykisk lidelse

## Diagnostiske manualer

ICD-10 (International Classification of Diseases -WHO) (1993)

DC-LD (Royal College og Psychiatrists) brukes i tillegg for mild PU, alene for mod.- dyp PU (2001)

DSM V (Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders - Psykiaterforeningen, USA) (2013)

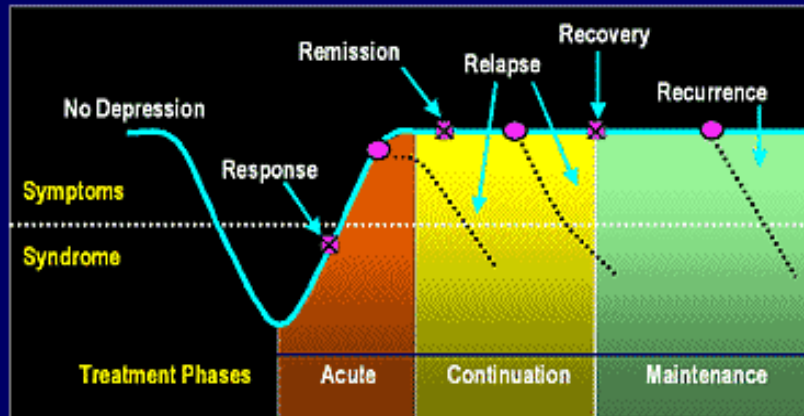
DM-ID (Diagnostic Manual – Intellectual Disability) (2007 Fra lett – dyp PU)

## Klassifikasjon av stemningslidelser i ICD-10

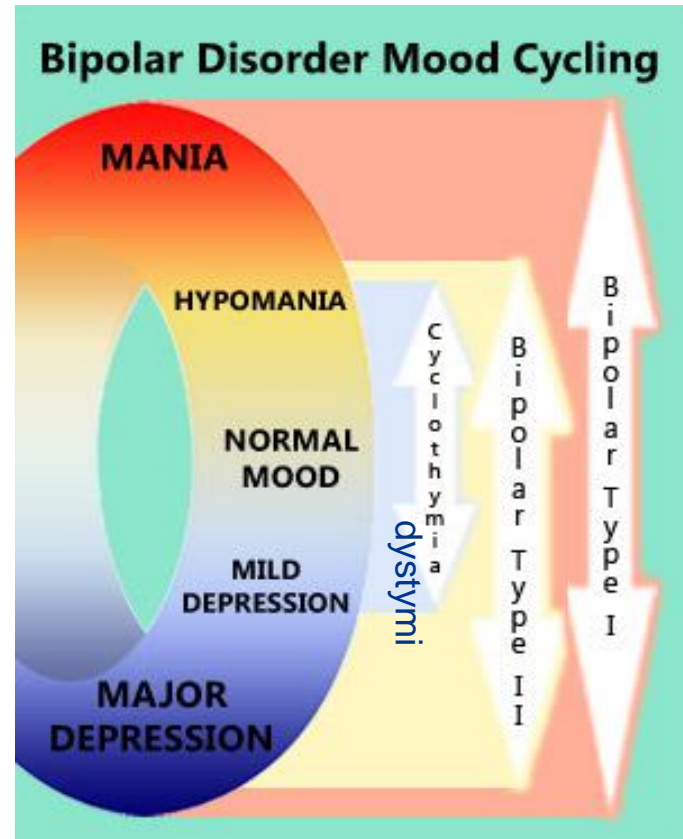
- F30 Manisk episode
- F31 Bipolar lidelse
- F32 Depressiv episode
- F33 Tilbakevendende depressiv lidelse
- F34 Vedvarende affektive lidelser
  - Cyclotymi
  - Dystymi
  
- F38 Andre affektive lidelser
  - Blandet affektiv episode
  - Tilbakevendende kortvarig depressiv episode
  - Andre
  
- F06.3 Organiske stemningslidelser

## Klassifikasjon basert på forløp

### Unipolar Depression: Recovery, Relapse, Recurrence



Kupfer DJ. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(suppl):28-34.



# Do the mentally retarded suffer from affective illness?

Sovner and Hurley; Arch Gen Psychiatry 1983

PU påvirker den kliniske presentasjonen, men ikke utviklingen av depressive symptomer. Affektive lidelser kan diagnostiseres og behandles ved alle grader av PU.

Utformingen påvirkes av

**Etiologiske faktorer**

**Utviklingsnivå**

**Komorbiditet**

## F 32 Depresjon



- Senket/nedstemt: nedsatt energi og aktivitet
- Redusert evne til glede, interesse, konsentrasjon. Trettbarhet, søvnforstyrrelser, redusert matlyst. Redusert selvfølelse og selvtillit, selvbebreidelser, skyld, verdiløshet, (suicidalitet).
- Evt. melankolske symptomer: reaktivitetstap, døgnvariasjon, psykomotorisk retardasjon, indre uro, vekttap, tap av seksualdrift



## Utfordringer ved diagnostisering av depresjon ved lett/moderat PU

- Depresjon diagnostiseres vanligvis vha spørsmål om subjektive opplevelser, tanker og følelser som forutsetter språk og introspeksjonsevne
- Selv personer med lett PU er en svært heterogen gruppe. Mange kan ha store vansker med å sette ord på følelser og beskrive sin indre verden
- Kan være vanskelig å vurdere ”kognitive” depressive symptomer som uttrykk for skyld, skam, håpløshet og suicidale tanker
- Spesifikke CNS defekter kan påvirke utformingen av stemningslidelsen:
  - F. eks. defekter i eksekutivfunksjoner påvirker evnen til å ta i bruk alternative mestringsstrategier og kan øke risikoen for ”affektiv aggresjon”.

## Utfordringer ved diagnostisering av moderat / alvorlig PU

- Vanligste henvisningsårsak er endret atferd
- Stemningslidelse forutsetter affektive symptomer, men diagnosen må ofte baseres i stor grad på observasjoner gjort av andre
- Mange har et atferdsmessig begrenset repertoar
- Fokus rettes i for høy grad mot dramatiske symptomer (selvskading, roping, støy, aggresjon)
- Angstsymptomer kan dominere
  - Kan ta form av klamring, frykt, panikk
- Endret symptomutforming
  - økt rigiditet, tvang.
  - Psykomotorisk agitasjon snarere enn retardasjon

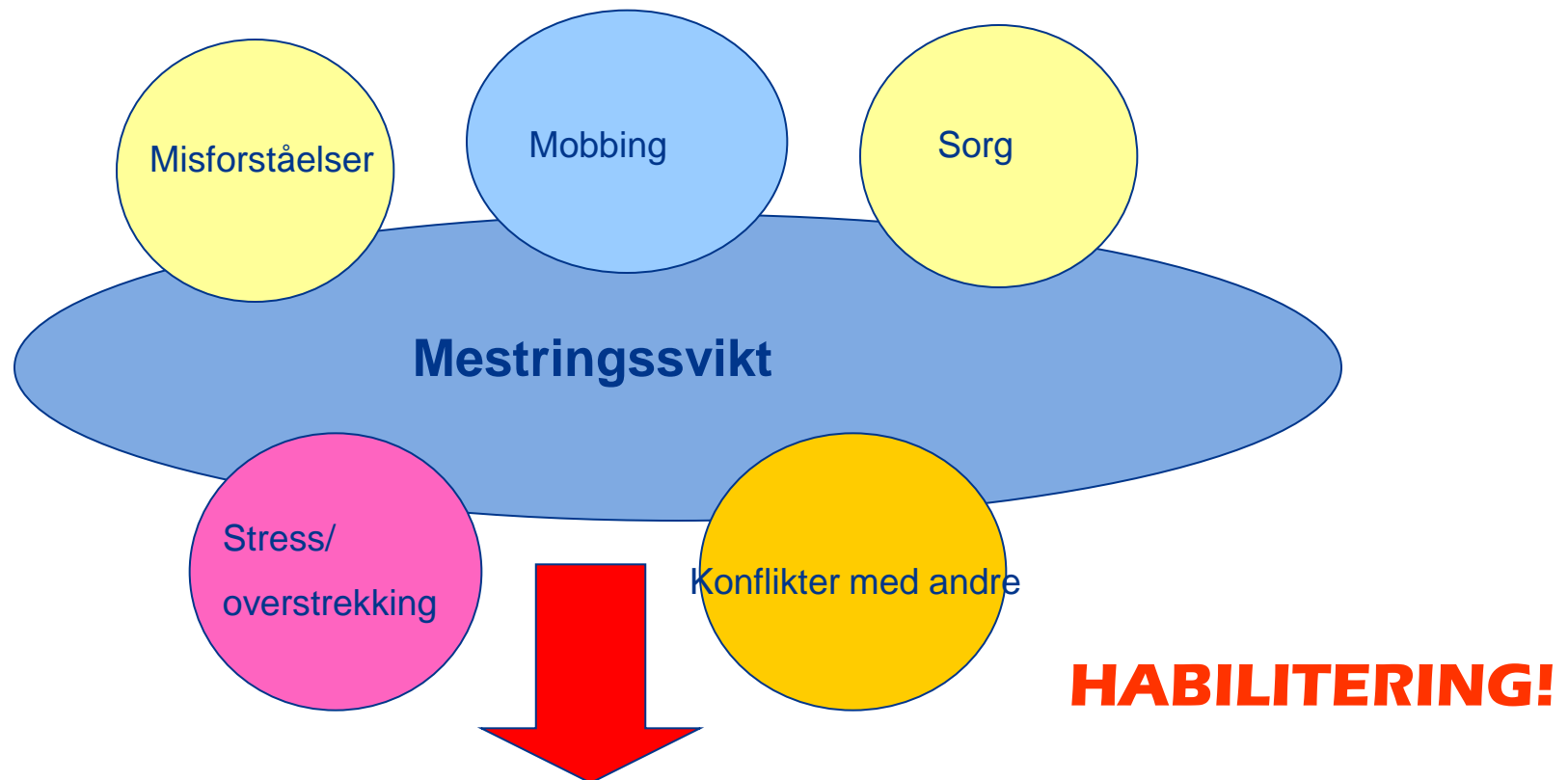
## Derfor

- Må innhente informasjon fra flere informanter
- Stemningslidelse innebærer at det har skjedd en endring:
  - Bruk tid til å kartlegge og forstå baseline
  - Nøyte karakterisering av det kliniske forløpet
- Husk de mer spesifikke symptomene enn bare atferdsendring
  - gråt, latter, energinivå, aktivitet, døgnrytme, søvn, matinntak
- Viktig med en utviklingsmessig tilnærming. Hvordan presenterer depresjon seg hos barn med tilsvarende mental alder?
  - Generelt mer irritabilitet, sosial tilbaketrekking og atferdsavvik
  - Mer psykomotorisk agitasjon enn retardasjon

## Kan symptomene være sekundært til ikke-erkjent medisinsk problem?

- Hypothyreose
- Epilepsi
- D-vitamin mangel
- Folatmangel
- Annen medisinsk grunnlidelse

## Unge voksne med lett PU opplever ofte mestringsvikt



Depresjon (og sosial fobi), selvskading, impulsiv suicidalitet

## Line, 22 år



Aktuelle temaer:  
Ønsker barn og familie  
Søster har nettopp fått barn  
Genetisk veiledning?

- Vakker jente
- «Stille på bakerste rad»
- Faller gradvis ut av skolen
- Mestingssvikt
- Suicidalitet – akutt innleggelse
- Utredning DPS- lett PU
- Familien ønsker 2nd opinion
  
- **Voksenhabilitering**
- Psykoedukasjon (vernepleier)
- Sorgprosess (vernepleier)
- Ny kognitiv testing (psykolog)
- Adaptive ferdigheter (psykolog)
- Etiologisk utredning (psykiater)
  - Fragil-X premutasjon
  - Vurdering av depresjon og suicidalitet
  - Antidepressiv behandling

**BIPOLAR DISORDER**

**Yvonne**

MANIC		DEPRESSIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>* ONSET BEFORE AGE 30</li> <li>* MOOD: ELEVATED EXPANSIVE IRRITABLE</li> <li>* SPEECH: LOUD-RAPID PUNNING RHYMING CLANGING VULGAR</li> <li>* ? WT. LOSS</li> <li>* GRANDIOSE</li> <li>* DELUSIONS</li> <li>* DISTRACTED</li> <li>* HYPERACTIVE</li> <li>* ↓ NEED FOR SLEEP</li> <li>* INAPPROPRIATE</li> <li>* FLIGHT OF IDEAS</li> <li>* BEGINS SUDDENLY ESCALATES OVER SEVERAL DAYS</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>* PREVIOUS MANIC EPISODES</li> <li>* MOOD: DYSPHORIC DEPRESSIVE DESPAIRING</li> <li>* ↓ INTEREST IN PLEASURE</li> <li>* NEGATIVE VIEWS</li> <li>* FATIGUE</li> <li>* ↓ APPETITE</li> <li>* CONSTIPATION</li> <li>* INSOMNIA</li> <li>* ↓ LIBIDO</li> <li>* SUICIDAL PREOCCUPATION</li> <li>* MAY BE AGITATED OR HAVE MOVEMENT RETARDATION</li> </ul>

C. J. HILLER

## F31 Bipolare lidelser

- To eller flere episoder der stemningsleie og aktivitetsnivå er betydelig forstyrret.
  - Hevet/oppstemt: økt energi, økt aktivitet.
    - Hypomani: opplevd velvære, fysisk og psykisk effektivitet, økt omgjengelighet, pratsomhet, overdreven fortrolighet, økt seksuell energi, redusert søvnbehov. Evt. irritabilitet, brautende atferd, innbilskhet.
    - Mani: Mer uttalt enn hypomani, tap av normale sosiale hemninger, funksjonsvansker
    - **PU: Oftest irritabilitet, affektlabilitet, overaktivitet, redusert søvn**
  - Senket/nedstemt: nedsatt energi og aktivitet
    - Redusert evne til glede, interesse, konsentrasjon. Trettbarhet, søvnforstyrrelser, redusert matlyst. Redusert selvfølelse og selvtillit, selvbebreidelser, skyld, verdiløshet. Evt. melankolske symptomer: reaktivitetstap, døgnvariasjon, psykomotorisk retardasjon, indre uro, vekttap, tap av seksualdrift
    - **PU: ofte angstsymptomer (klamring, frykt, panikk), økt rigiditet, tvang. Psykomotorisk agitasjon**



## Bipolare lidelser – epidemiologi og etiologi

- Prevalens 3-6%
- Ingen kjønnsforskjell i forekomst
- Gjennomsnittlig debutalder ca 20 år (?)
  
- Heritabilitet 80%
  
- Identifisert sårbarhetsgener (SNPs), kopitallsvarianter (CNVs), mikrolelesjoner/duplikasjoner

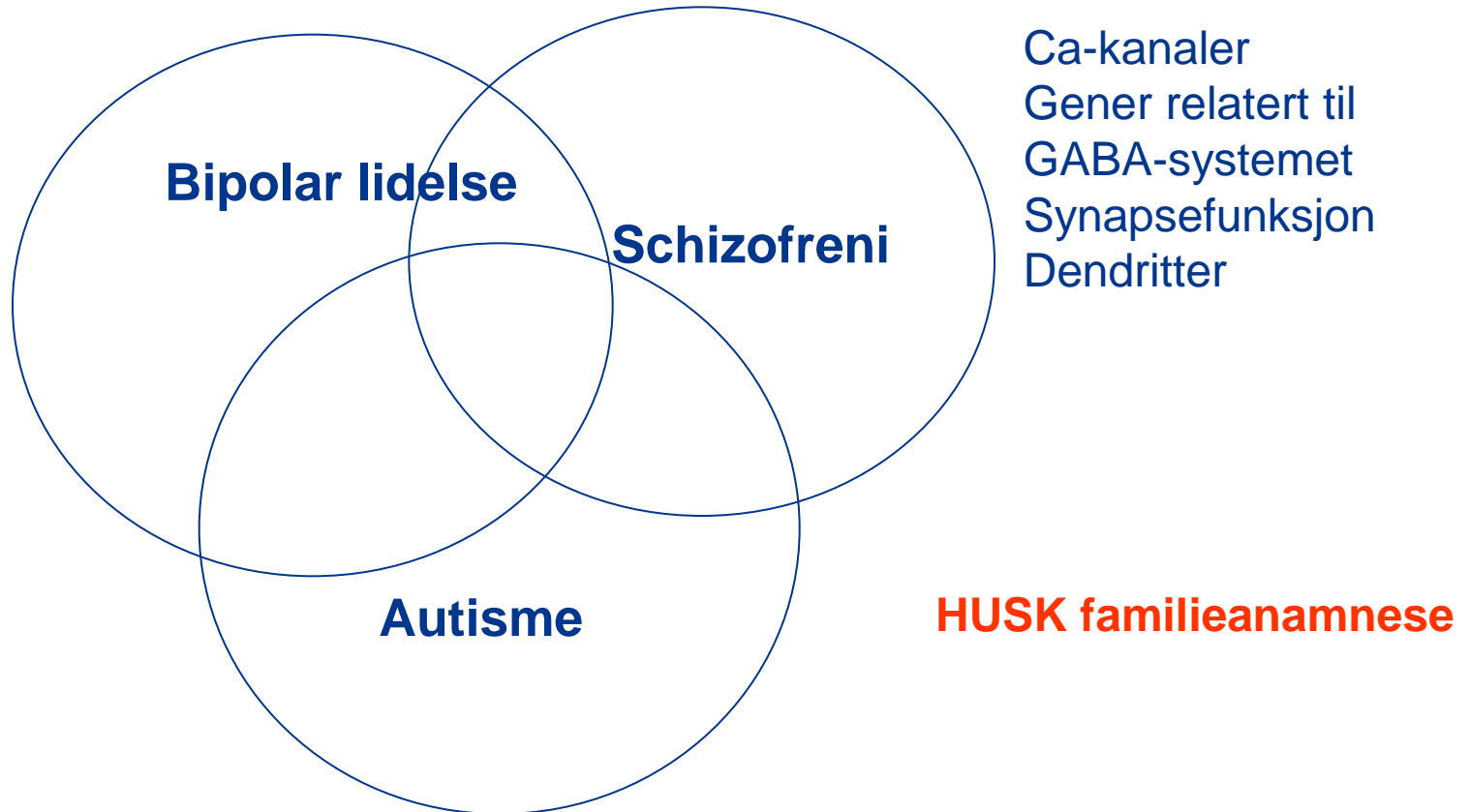
## Arne 40 år: bipolar lidelse, moderat/alvorlig PU og ARX- duplikasjon



- Sykliske svingninger vår og høst
- Oppstemt:
  - Virker glad, vil ut på tur, kaster pinner i trærne, danser på rommet, gjør tilnærmelser til jenter med lyst hår, står i vinduet og uler, kortvarige sinneanfall, lite søvn (river i stykker klærne sine om natten)
- Nedstemt:
  - Sinne, aggresjon, verbal utagering, rigid, trist, lei seg, sitter mye stille, gjør lite

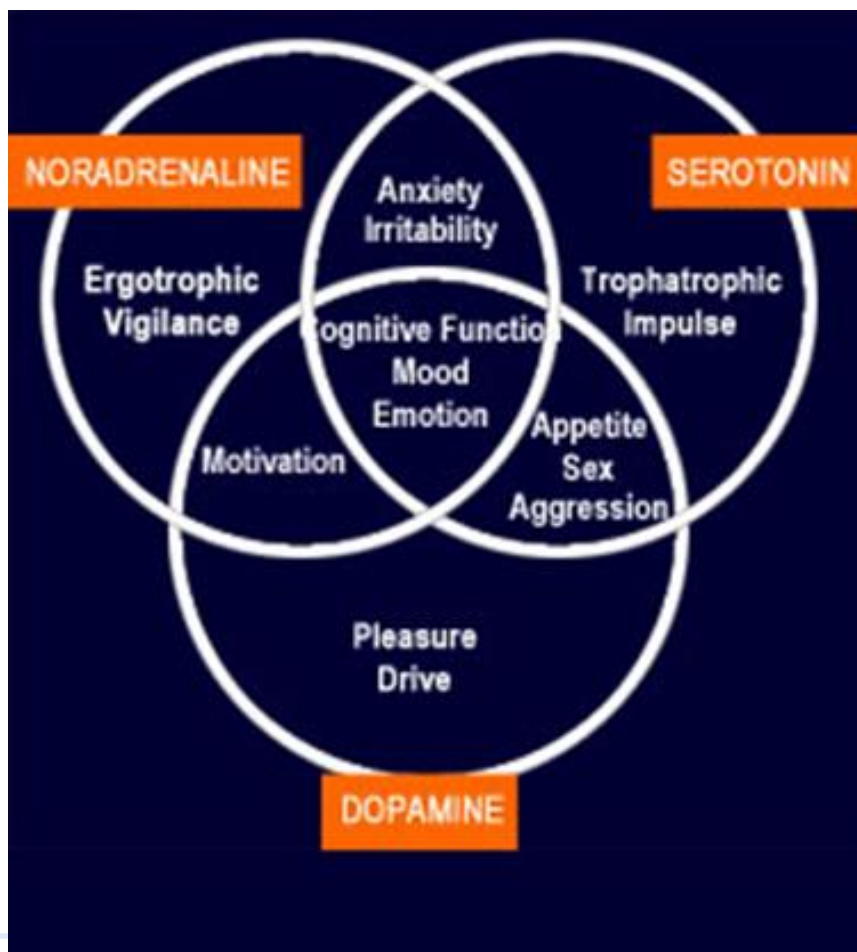
Behandles med Orfiril long 900 + 1200 mg. Langvarig remisjon.

## Overlappende sårbarhetsgener



Bipolar lidelse vanligste komorbide lidelse ved autisme (30%)  
Økt forekomst av autisme i familier med bipolar lidelse

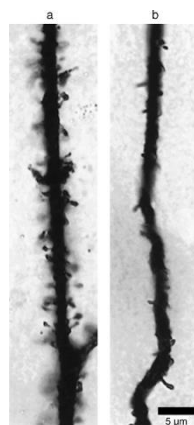
## Betydning av monoaminer ved stemningslidelser



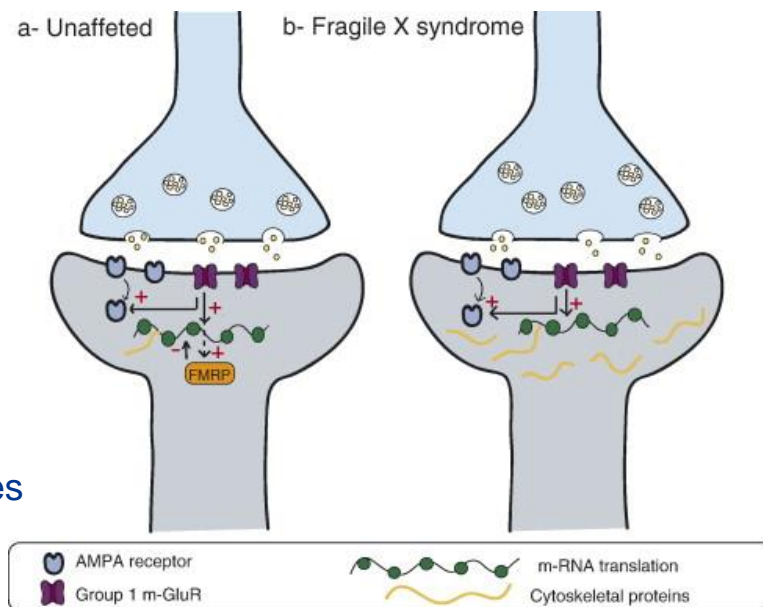
## Betydningen av etiologi ved stemningslidelser

- "Atferdsfenotyper" er atferdsmønstre som er så karakteristiske at de indikerer en underliggende genetisk tilstand og endringer i hjernen.
- PU og stemningslidelser inngår i noen atferdsfenotyper, bl.a.
  - Fragil-X syndrom
  - Prader-Willi syndrom (paternell 15q11-13 delesjon)
  - Down syndrom (trisomi 21)
  - Rubinstein-Taybi syndrom (16p 13.3 delesjon)
  - 22q11 delesjonssyndrom

## Fragil-X: Livstidsprevalens for depresjon på 80%



Økt antall dendritic spines



X-bundet sykdom knyttet til CGG ekspansjon i 5' regionen av FMR-1 genet gir redusert ekspresjon av proteinet FMRP. FMRP hemmer translasjonen av mål-mRNA  
 Redusert FMRP i hjernen er også funnet ved bipolare lidelser, unipolare depresjoner, autisme og schizofreni.

Også økt forekomst av depresjoner ved premutasjoner

## Prader-Willi syndrom (fravær av ekspresjon av paternelt pregede gener på 15q11–13)

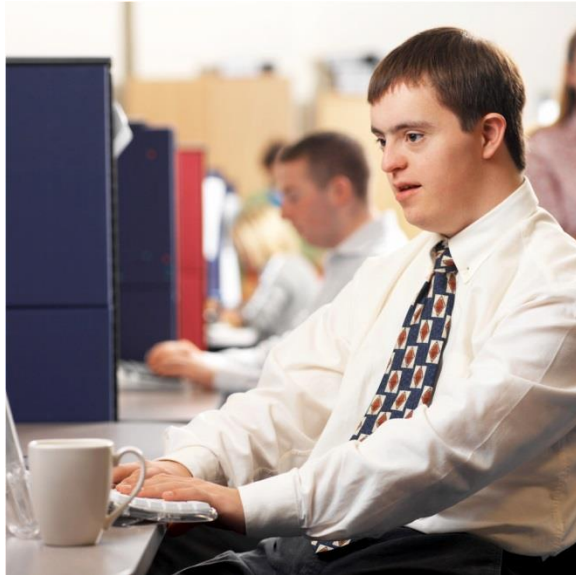


Psykiatrisk diagnose	Delesjon (N=53)	mUPD (N=44)	Totalt (N=97)
BP m. psykose	1 (2%)	9 (20%)	10 (10%)
BP	0	1 (2%)	1 (1%)
Depresjon m. psykose	5 (9%)	8 (18%)	13 (13%)
Depresjon u. psykose	2 (4%)	3 (7%)	5 (5%)
Psykose	1 (2%)	7 (16%)	8 (8%)
Total	9 (17%)	28 (64%)	37 (38%)

Sinnema M, Boer H, et al. Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil* 2011;32:1729-35.

- Affektiv psykose ved mUPD knyttet til overekspresjon av UBE3A genen? Betydning for polarisering av pyramidecellens dendritter
- Maternell ekspresjon i hjernen

## Down syndrom



ca 90% maternelt ekstra kromosom  
ca 10% paternelt

Betydning for psykiatrisk komorbiditet?

Som barn få psykiatriske problemer

Ungdomsår: 25-35% får psykiske lidelser

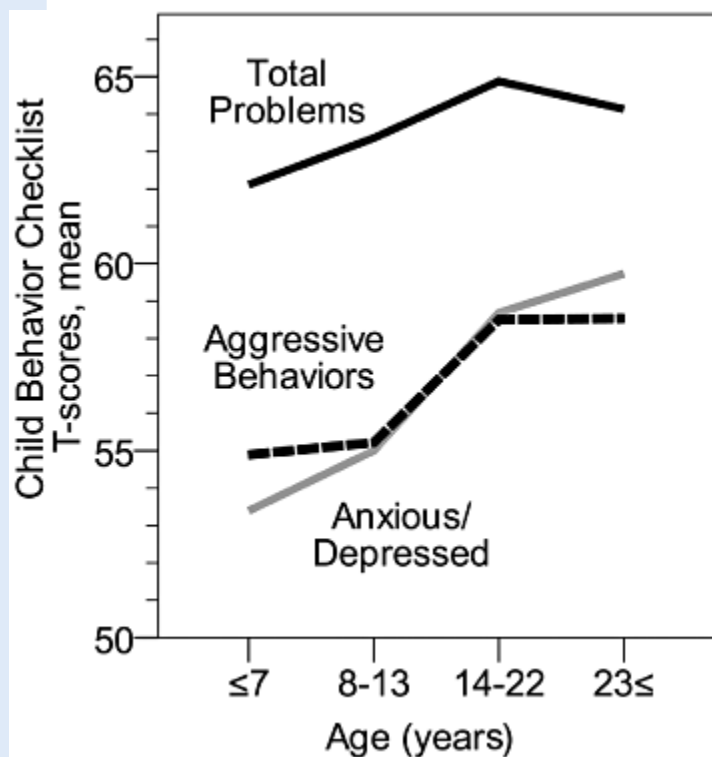
- Depresjon, tilbaketrekning, angst vanlig
- Høy forekomst av affektive psykoser, spes. hos kvinner
- Andre fenotypiske trekk hos voksne: tilbaketrekning, stupor og mutisme "obsessional slowness"
- Obs. hypothyreose

**Medikamentell behandling:**  
**SSRI, antipsykotikum, T4, T3**

Wang W, Zhu JZ, Chang KT, Min KT. DSCR1 interacts with FMRP and is required for spine morphogenesis and local protein synthesis. EMBO J 2012 Sep 12;31(18):3655-66.



## Rubinstein-Taybi syndrom (16p 13.3 mikrodeli, mutasjon i CREB-binding protein (CREBBP) på 6p13 eller EP300 på 22q13)



Yagihashi T, Kosaki K., et al. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* 2012 ;52:82-6.

Valproat egnet behandling

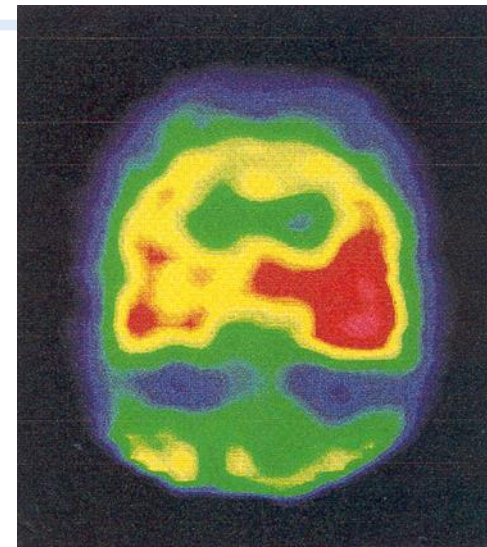
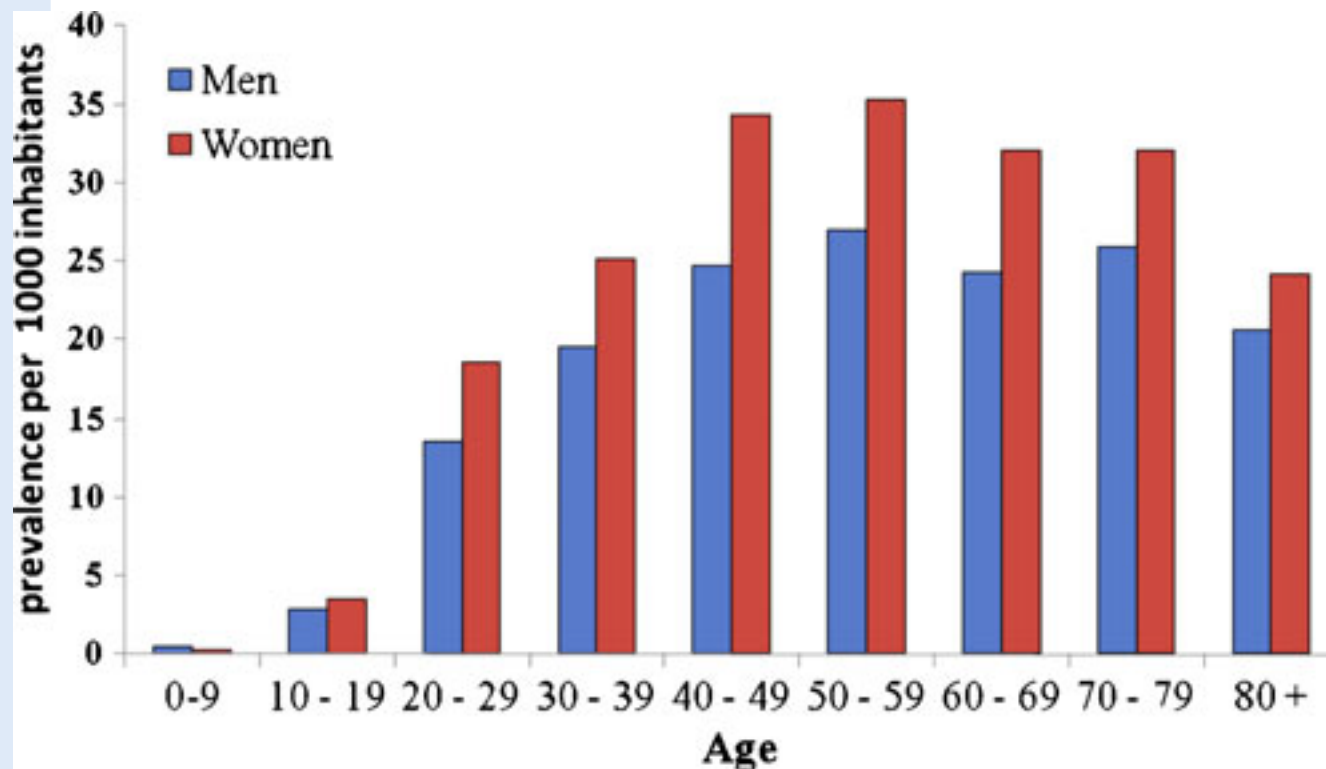
## Velocardiofacialt syndrom, DiGeorge syndrom (22 q11.2 del)



Parameter	All ages	Age group (years)				p value:
		8-11	12-17	18-23	≥24	
Any psychopathology	89 (79)	22 (85)	37 (82)	18 (82)	12 (63)	N.S.
Co-morbidities ≥2	47 (42)	8 (31)	23 (51)	11 (50)	5 (26)	N.S.
Co-morbidities ≥3	18 (16)	2 (8)	7 (16)	7 (32)	2 (11)	N.S.
Mood disorders	16 (14)	0 (0)	5 (11)	7 (32)	4 (21)	≤0.01
MDD	10 (9)	0 (0)	5 (11)	4 (18)	1 (5)	
Depression NOS	3 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	1 (5)	
Mood NOS	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	
Dysthymia	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	
Bipolar I disorder	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	
Anxiety disorders	38 (34)	6 (23)	16 (36)	10 (45)	6 (32)	N.S.
GAD	17 (15)	3 (12)	7 (16)	3 (14)	4 (21)	
Anxiety NOS	13 (12)	3 (12)	5 (11)	4 (18)	1 (5)	
Separation anxiety	7 (6)	2 (8)	2 (4)	2 (9)	1 (5)	
OCD	9 (8)	1 (4)	4 (9)	3 (14)	1 (5)	
ADHD	35 (31)	10 (38)	15 (33)	6 (27)	4 (21)	N.S.
Substance/alcohol abuse	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N.S.
Psychosis prone	53 (47)	13 (50)	28 (62)	10 (45)	2 (11)	≤0.001
APS	24 (21)	5 (19)	13 (29)	5 (23)	1 (5)	N.S.
Psychotic	12 (11)	2 (8)	2 (4)	4 (18)	4 (21)	N.S.
Schizophrenia	6 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (14)	3 (16)	≤0.01
Psychosis NOS	4 (4)	2 (8)	1 (2)	0 (0)	1 (5)	
Delusional disorder	2 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (5)	0 (0)	

Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med* 2013 Sep 9;1-11.

## Psykiatrisk komorbiditet ved epilepsi



Karouni M, Arulthas S, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI, Landmark CJ. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 Nov;66(11):1151-60.

## Medikamentell behandling av stemningslidelser ved PU



- Antidepressiva
- Antiepileptika
- Lithium
- Anxiolytika
- Nevroleptika

Generelt behandle som ved ikke PU  
MEN

Sårbare hjerner krever ekstra aktsomhet: Start low, go slow!  
Gjelder både opp- og nedtrapping

## Antidepressiva: vurder påvirkning av krampeterskelen:

- Kombinerte noradrenerge- serotonerge (venlafaxin, duloksetin) > anfallsrisiko enn rent serotonerge (sertralin, fluoxetin, (es-)citalopram (??))
- Retrospektiv studie (Okazaki 2011): ingen forskjell i anfallsfrekvens med/uten antidepressiva: **TRYGT!**
- **NA og DA reopptakshemmer** (bupropion)
- Prokonvulsiv effekt i høy dose
  - Beskyttende: klonazepam, gabapentin
  - Ikke beskyttende: lamotrigin, tiagabin
- **Lav dose** (10% av dosen som gir kramper)
  - øker krampeterskelen
  - potensiører antikonvulsiv effekt av felbamat, lamotrigin og topiramet hos forsøksdyr
  - øker plasma- og hjernekonentrasjonen av lamotrigin (økt passasje over BBB)
  - Gir ikke økte bivirkninger (i form av redusert motorisk koordinasjon)

## AED ved stemningslidelser:

- Antidepressiv og/ eller stemningsstabiliserende effekt:
  - lamotrigin, karbamazepin, oxkarbamazepin, valproat
- Obs. seponering av AED med stemningsstabiliserende effekt
- Litium: obs. encefalopati sammen med karbamazepin

## Nevroleptika ved stemningslidelser:

- Indikasjon ved bipolare lidelser
  - Behandling av mani
  - Forebygging av mani og depresjon
  - Quetiapin også dokumentert antidepressiv effekt
- Obs. innvirkning på krampeterskel og metabolske parametere

