

# bipolär sjukdom

KLINISKA RIKTLINJER FÖR UTREDNING OCH BEHANDLING

Huvudredaktör

*Mats Adler*

*Lars Häggström*

*Håkan Jarbin*

*Mikael Landén*

*Benny Liberg*

*Aleksander Mathé*

*Eleonore Rydén*

*Cecilia Svanborg*

SVENSKA PSYKIATRISKA FÖRENINGEN

© 2014 Svenska Psykiatriska Föreningen och Gothia Fortbildning AB  
ISBN 978-91-7205-848-4

Redaktör: Bibbi Fagerström  
Omslag och grafisk form: Catharina Ekström  
Omslagsfoto: Mikael Svensson/Scandinav Bildbyrå

Första upplagan, första tryckningen  
Tryck: Baltoprint, Litauen 2014

Tryckt på miljövänligt framställt papper.

**KOPIERINGSFÖRBUD!** Mångfaldigande av innehållet i denna bok, helt eller delvis, är enligt lag om upphovsrätt förbjudet utan medgivande av förlaget, Gothia Fortbildning AB, Stockholm. Förbudet avser såväl text som illustrationer och gäller varje form av mångfaldigande.

Gothia Fortbildning  
Box 22543, 104 22 Stockholm  
Kundservice 08-462 26 70, fax 08-644 46 67  
info@gothiafortbildning.se  
www.gothiafortbildning.se

# Innehåll

FÖRFATTARPRESANTATION .....	7
RIKTLINJERNAS REKOMMENDATIONER I KORTHET .....	8
FÖRORD – ORDFÖRANDE SVENSKA PSYKIATRISKA FÖRENINGEN .....	10
FÖRORD .....	12
<b>1. INLEDNING OCH HISTORIK .....</b>	<b>14</b>
Vad är bipolär sjukdom? .....	14
Prevalens .....	16
Etiologi .....	17
Diagnostiska avgränsningar .....	17
<b>2. DIAGNOSTIK OCH DIFFERENTIALDIAGNOSTIK .....</b>	<b>19</b>
Rekommendationer i sammanfattning .....	19
Mani- och hypomanibegreppen .....	21
Klassifikation .....	22
<i>Bipolär sjukdom typ I</i> .....	22
<i>Bipolär sjukdom typ II</i> .....	22
<i>Cyklotymi</i> .....	22
<i>Substans/medicinuylöst bipolär eller relaterad störning</i> .....	22
<i>Bipolär och relaterad störning utlöst av annat medicinskt tillstånd</i> .....	23
<i>Annan specificerad bipolär och annan störning</i> .....	23
<i>Ospecificerad bipolär och annat tillstånd</i> .....	24
<i>Tilläggspecificeringar</i> .....	24
Debutålder .....	28
Förlopp .....	29
Episodtyp .....	30
Ärftlighet och reaktion på behandling .....	31
Vanliga differentialdiagnoser och samsjuklighet .....	31
<i>Egentlig depressionssjukdom (unipolär depression)</i> .....	32
<i>ADHD</i> .....	33
<i>Emotionellt instabil personlighetsstörning</i> .....	35
Schizofreni och vanföreställningssyndrom .....	36
<i>Cykloid psykos</i> .....	37
<i>Autismspektrumstörningar och intellektuell funktionsnedsättning</i> .....	38
<i>Missbruk</i> .....	38
<i>Andra psykiatriska differentialdiagnoser</i> .....	39
<i>Icke-psykiatriska differentialdiagnoser</i> .....	39

Bipolärt spektrum .....	42
Diagnostik före 18 års ålder .....	43
Bedömning av symtomgrad .....	47
<b>3. FARMAKOLOGISK BEHANDLING OCH ECT VID BIPOLÄR SJUKDOM .....</b>	<b>48</b>
Rekommendationer i sammanfattning .....	48
Litium .....	51
Antiepileptika .....	55
<i>Valproat</i> .....	55
<i>Lamotrigin</i> .....	55
<i>Karbamazepin</i> .....	56
<i>Andra antiepileptika</i> .....	57
Neuroleptika .....	57
<i>Olanzapin</i> .....	57
<i>Quetiapin</i> .....	58
<i>Aripiprazol</i> .....	58
<i>Risperidon</i> .....	59
<i>Ziprasidon</i> .....	59
<i>Paliperidon</i> .....	59
<i>Haloperidol</i> .....	59
<i>Andra klassiska neuroleptika och depotneuroleptika</i> .....	60
Antidepressiva .....	60
Bensodiazepiner och hypnotika .....	61
Kombinationsbehandling .....	61
<i>Kombinationer vid mani</i> .....	62
<i>Kombinationer vid bipolär depression</i> .....	62
<i>Kombinationer för profylax</i> .....	62
ECT .....	62
Riktlinjer för preparatval .....	63
<i>Behandling av mani och hypomani</i> .....	63
<i>Behandling av blandtillstånd</i> .....	65
<i>Behandling av bipolär depression</i> .....	65
<i>Återfallsförebyggande behandling</i> .....	66
<b>4. PSYKOLOGISK, SOCIAL OCH PEDAGOGISK BEHANDLING .....</b>	<b>67</b>
Rekommendationer i sammanfattning .....	67
Teoretisk grund .....	69
Motiverande samtal .....	71
Psykoedukation .....	71
KBT .....	72
Familjefokuserad terapi .....	73
Interpersonell och social rytmtterapi .....	74

<b>5. BIPOLÄR SJUKDOM UNDER GRAVIDITET OCH POSTPARTUM</b> .....	76
Rekommendationer i sammanfattning.....	76
Att väga risker.....	77
Risker med affektiv sjukdom under graviditet och nyföddhetsperiod.....	77
Risker med farmakologisk behandling under graviditet och amning.....	78
SSRI.....	78
SNRI och mirtazapin.....	79
Tricykliska antidepressiva.....	79
Litium.....	79
Antiepileptika.....	80
Neuroleptika.....	80
Bensodiazepiner och hypnotika.....	81
ECT under graviditet.....	81
Riktlinjer för rådgivning inför graviditet och postpartumperioden.....	81
Handläggning under graviditet.....	83
Samordning med MVC och BB.....	83
Dosering och monitorering.....	83
Ultraljud under graviditet.....	83
Handläggning i samband med förlossning.....	83
Omvårdnad på BB.....	84
Insättande av litium profylaktiskt.....	84
Handläggning av lindriga till måttliga depressioner.....	84
Handläggning av manier, postpartumpsykosor och svåra depressioner.....	85
<b>6. ORGANISATION AV VÅRD FÖR BIPOLÄR SJUKDOM</b> .....	87
Rekommendationer i sammanfattning.....	87
Från litiumdispensärer till affektiva mottagningar.....	88
Varför specialmottagningar?.....	88
Affektiva mottagningar.....	89
Uppdrag och gränsdragningar.....	89
Utbud.....	91
Arbetsätt.....	91
Organisation av vård vid bipolär sjukdom inom barn- och ungdomspsykiatri.....	92
Kvalitetsuppföljning.....	93
Syfte.....	93
Krav för att få registrera en behandling i Bipolär.....	93
<b>REFERENSER</b> .....	94
<b>BILAGA</b> .....	110

Svenska Psykiatriska Föreningen har utformat kliniska riktlinjer för en rad psykiatriska områden:

Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd nr 1

Förstämningssjukdomar\* nr 2

Ångestsyndrom\* nr 3

Alkoholproblem nr 4

Självordsnära patienter nr 5

Tvångsvård nr 6

Äldrepsykiatri nr 7

Ätstörningar\* nr 8

Personlighetsstörningar\* nr 9

Att förebygga och handlägga metabol risk hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom pdf [www.svenskpsykiatri.se](http://www.svenskpsykiatri.se)

Schizofreni nr 10

Äldrepsykiatri nr 11

Suicidnära patienter nr 12

Psykiatrisk tvångsvård nr 13

Bipolär sjukdom nr 14

\*) under revidering

# Författarpresentation

## **MATS ADLER**

Medicine doktor och sektionschef för Sektionen för Affektiva sjukdomar och ångestsyndrom vid Psykiatri Sydväst, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

## **LARS HÄGGSTRÖM**

Specialistläkare i psykiatri, medicinskt ledningsansvarig för Affecta psykiatrimottagning i Halmstad och chefsläkare vid psykiatriska kliniken i Växjö.

## **HÅKAN JARBIN**

Medicine doktor och chefsöverläkare BUP Halland.

## **MIKAEL LANDÉN**

Professor i psykiatri vid Göteborgs universitet och gästprofessor i psykiatrisk epidemiologi vid Karolinska Institutet. Överläkare på Bipolärmottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

## **BENNY LIBERG**

Medicine doktor och ST-läkare, Psykiatri Sydväst, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

## **ALEKSANDER MATHÉ**

Senior professor vid Klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet och överläkare vid Affektiva mottagningen, Psykiatri Sydväst, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

## **ELEONORE RYDÉN**

Medicine doktor och medicinskt ansvarig överläkare vid ADHD-mottagningen, Norra Stockholms Psykiatri.

## **CECILIA SVANBORG**

Medicine doktor, leg psykoterapeut och ledningsansvarig överläkare vid Internetpsykiatrienheten och Mottagningen för tvångssyndrom, Psykiatri Sydväst, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

Svenska Psykiatriska Föreningens ansvarige för riktlinjearbeten

## **DAN GOTHEFORS**

## RIKTLINJERNAS REKOMMENDATIONER I KORTHET

Utredning	Patienter bör utredas med en kombination av strukturerad diagnostik med SCID eller MINI (K-SADS-PL för barn och ungdom) och helhetsbaserad klinisk diagnostik innefattande ärftlighet, tidig utveckling, debutålder, förlopp, episodtyp, substansbruk, sociala förhållanden och reaktioner på medicinering.
Allmänt om farmakologisk behandling	Vilken farmakologisk behandling som ska väljas beror på patientens grunddiagnos, det aktuella tillståndet samt preparatens speciella effekt- och biverkningsprofiler, vilka ska anpassas till den enskilda patienten.
Behandling av hypomani/måttlig mani	Neuroleptikum med evidens för manibehandling (haloperidol, olanzapin, risperidon, aripiprazol, quetiapin, ziprasidon, paliperidon).
Behandling av svår mani/blandtillstånd	Neuroleptikum (enligt ovan)+stämningssstabiliserare (litium eller valproat). Om peroral behandling ej kan genomföras ges injektion av haloperidol, aripiprazol eller zuclopentixolacetat i kombination med prometazin eller lorazepam. ECT är ett alternativ vid terapivikt och är livräddande vid deliriös mani.
Behandling av bipolär depression	Quetiapin eller litium+lamotrigin eller antidepressiva +stämningssstabiliserare. KBT eller annan specialinriktad psykoterapi som tillägg till farmaka. ECT vid svår depression med allvarlig suicidalitet, psykos eller katatoni.
Profylax vid bipolär sjukdom typ I	Litium förstahandsbehandling. Alternativ eller tillägg är atypiska neuroleptika, valproat, karbamazepin eller lamotrigin. Antidepressiva endast som tillägg till stämningssstabiliserare med maniprofylaktisk effekt.
Profylax vid bipolär sjukdom typ II	Evidens saknas. På klinisk grund används lamotrigin, quetiapin och andra atypiska neuroleptika, antidepressiva, litium och valproat samt kombinationer av dessa.



<b>Psykologisk behandling</b>	Psykopedagogisk behandling med anhörigmedverkan till alla. Specifika psykologiska interventioner som KBT och familjeintervention vid behov.
<b>Graviditet</b>	Information om reproduktiva konsekvenser i samband med insättning av medicin. Speciella vårdprogram för graviditet och amning. Samverkan med kvinnoklinik inför förlossning och med barnkliniken om kvinnan ska amma.
<b>Organisation</b>	Specialmottagningar eller speciella team med hög tillgänglighet och kompetens för utredning, farmakologisk behandling, psykopedagogisk och psyko-terapeutisk behandling samt monitorering och uppföljning. Samverkan med beroendevård, kvinnoklinik och andra psykiatriska verksamheter. Deltagande i kvalitetsregistret Bipolär.
<b>Kvalitetsindikatorer</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Att det finns ett skriftligt vårdprogram för bipolär sjukdom och graviditet/amning vid bipolär sjukdom.</li> <li>2. Andel nya patienter som genomgått strukturerad diagnostik och klinisk bedömning.</li> <li>3. Andel patienter med bipolär sjukdom typ I som behandlas med litium eller annan stämningsstabiliserare.</li> <li>4. Andel patienter som genomfört psykopedagogisk behandling.</li> <li>5. Andel patienter som under året varit på läkar-kontroll.</li> <li>6. Andel patienter som varit recidivfria under föregående år.</li> <li>7. Patientgruppens övergripande hälsostatus mätt med GAF, CGI eller EQ-5D.</li> <li>8. Andel patienter som är registrerade i kvalitetsregistret Bipolär.</li> </ol>

# Förord

ORDFÖRANDE SVENSKA PSYKIATRISKA FÖRENINGEN

Svenska Psykiatriska Föreningen har glädjen att erbjuda ännu ett kliniskt riktlinjearbete Bipolär sjukdom – kliniska riktlinjer för utredning och behandling. Syftet är att verka för jämlik och evidensbaserad vård. Det är den 14:e i serien och vi hoppas att även denna riktlinje kommer att bidra till fort- och vidareutbildning för psykiatriker och andra yrkeskategorier inom psykiatri. Rekommendationerna i dessa riktlinjer angår såväl företrädare för barn- och ungdomspsykiatri som vuxenpsykiatri då sjukdomen kan debutera före 18-årsåldern.

Inledningsvis ges en historik till begreppet bipolaritet därefter följer utredningsförslag för diagnostik, differentialdiagnostik med både ICD-10 och DSM-5 kriterier. Riktlinjerna är tänkta att användas som vägledning vid utredning, behandling och uppföljning av patienter med bipolära tillstånd och ger därför vägledning i de flesta tänkbara situationer. Däribland kan nämnas behandling vid graviditet och vid samtidigt missbruk. Riktlinjerna innehåller därför inte bara vägledning för farmakologisk behandling utan ger även råd om tillägg av psykopedagogiska och sociala insatser för de patienter som inte får fullständig symtomlindring av medicinering. Psykiska sjukdomar, av den allvarlighetsgrad dit bipolär sjukdom hänförs, får ofta svåra konsekvenser, inte bara för den drabbade utan även för närstående. Vikten av att inviga närstående i behandlingsplaneringen finns därför också beskrivet och exempel ges på hur det kan ske. En optimal behandling förutsätter en organisation som stödjer ett evidensbaserat arbetssätt, varför dessa riktlinjer även

innehåller råd om hur vården bör organiseras med hänsyn tagen till olika förutsättningar som till exempel storstad och glesbygd.

Sist men inte minst bör nämnas att bipolära tillstånd inte enbart är belastande för samhället. Det finns tvärtom forskning som tyder på att sjukdomen har en koppling till kreativitet och konstnärlighet men även till gott ledarskap. En alltför strikt behandlingsstrategi kan beröva patienterna deras kreativa förmåga, varför lyhördhet och delat beslutsfattande med den drabbade ofta leder till bättre livskvalitet.

*Lena Flyckt*

Ordförande Svenska Psykiatriska Föreningen

# Förord

Dessa kliniska riktlinjer för utredning och behandling av bipolär sjukdom har utarbetats på uppdrag av Svenska Psykiatriska Föreningen. De har målsättningen att ge klinisk vägledning och fördjupad kunskap för kliniker som kommer i kontakt med bipolär sjukdom på sjukhus, specialmottagningar eller allmänna vuxen- och barnpsykiatriska mottagningar. Riktlinjerna är i första hand skrivna för vuxenpsykiatrer, men de är även tillämpliga för barn- och ungdomspsykiatrin. De syftar till att:

1. Motverka underdiagnostik av bipolaritet exempelvis hos patienter med behandlingsrefraktära eller långdragna depressioner där episoder av manier och hypomanier ofta inte uppmärksammats.
2. Motverka överdiagnostik av bipolaritet vid de tillfällen då problem med affektreglering bättre kan ses som del av exempelvis ADHD eller personlighetsstörning men även uppmärksamma att samsjuklighet är vanlig, särskilt vid tidig debut av bipolaritet.
3. Medverka till att alla patienter med bipolär sjukdom erbjuds en integrerad och evidensbaserad farmakologisk och psykopedagogisk behandling med möjlighet till specifika psykoterapeutiska och familjeorienterade insatser.
4. Medverka till att alla patienter med bipolär sjukdom erbjuds en långsiktig och noggrann uppföljning och utvärdering av behandlingsinsatser, funktionsnivå och biverkningsbild med god kontinuitet.
5. Ge riktlinjer för handläggning av bipolär sjukdom i relation till graviditet och barnafödande.

Riktlinjerna inleds med en kortfattad beskrivning av bipolärbegreppet, historik, etiologi och avgränsningsproblem kring bipolaritet. De följande kapitlen behandlar diagnostik, farmakologisk behandling, psykologisk behandling, graviditetsaspekter samt organisation av bipolärvård. Varje kapitel inleds med en sammanfattning av rekommendationer för vården och förslag till kvalitetsindikatorer. Efter rekommendationerna följer en mer utförlig text där bakgrunden för rekommendationerna beskrivs. Denna text avses också kunna användas för information och undervisning, i första hand för läkare men texten kan också vara användbar för andra personalkategorier. Diagnostiska kriterier enligt DSM-5 beskrivs förkortade, med vänligt tillstånd från Pilgrim Press. För de fullständiga kriterierna på svenska hänvisas till MINI D-5 (Pilgrim press, 2014).

Ordförande i gruppen som skrivit programmet är Mats Adler, med.dr och överläkare vid Psykiatriska kliniken sydväst i Stockholm. Medförfattare är psykiater Lars Häggström, med.dr Håkan Jarbin (BUP), professor Mikael Landén, ST-läkare Benny Liberg, professor Aleksander Mathé, med.dr Eleonore Rydén och med.dr Cecilia Svanborg.

*Mats Adler*

Huvudredaktör

# 1. Inledning och historik

Bipolär sjukdom karaktäriseras av återkommande episoder av förhöjt stämningsläge och aktivitetsnivå, kallade mani eller i lindrigare fall hypomani, som i de allra flesta fall växlar med episoder av depression.

Den bipolära sjukdomen debuterar oftast mellan puberteten och 35-årsåldern, men debut förekommer i alla åldrar.<sup>1</sup> Episodernas varaktighet och svårighetsgrad varierar, men de är ofta allvarliga och särskilt de depressiva episoderna kan bli långdragna.<sup>2</sup> Enligt en klassisk syn på sjukdomen växlade dessa episoder alltid med perioder av normalt stämningsläge och funktion, men modern forskning visar att en betydande andel av patienter med bipolär sjukdom drabbas av kvarvarande depressiva symtom och kognitiv funktionsnedsättning.<sup>3,4</sup> Utan behandling återfaller en majoritet av patienter med bipolär sjukdom i nya episoder av sjukdomen.<sup>5,6</sup> Med varje återfall ökar risken för kroniska symtom och nedsatt funktionsförmåga kognitivt, yrkesmässigt och socialt.<sup>7,9</sup>

Med adekvat behandling kan en majoritet av de patienter som insjuknar i bipolär sjukdom bli symtomfria. En stor andel av de drabbade kan också bli funktionellt återställda och undvika allvarliga återfall. Det är därför av yttersta vikt att patienter med bipolär sjukdom får ta del av en modern sjukvård, som i dag innefattar såväl farmakologiska som psykologiska behandlingsmetoder.

## Vad är bipolär sjukdom?

Under historien har depressioner beskrivits både medicinskt och i skönlitteratur under olika benämningar, från Hippokrates svarta galla till Robert Burtons melankoli (*Anatomy of Melancholia från*

1621). Självmord, depression och maniskt beteende är beskrivna redan i Gamla Testamentet. Den romerske läkaren Aretaios beskrev 50 e.Kr. den manodepressiva sjukdomen:

»Symtomen [vid melankoli] är tydliga: [den melankoliske] är tyst eller dysforisk, nedstämd eller apatisk, dessutom kan de bli arga utan anledning och plötsligt vakna med panik. Vissa patienter med mani är gladlynta, de skrattar, leker, dansar dygnet runt, de går runt på marknaden, ibland med en krans på huvudet som om de vunnit en tävling: dessa patienter skapar inte oro hos sina anhöriga. Men andra utvecklar vrede. Manifestationerna av mani är oräkneliga.«

Den moderna uppfattningen av depression och maniskt beteende som en gemensam sjukdomsentitet grundades av de franska psykiaternerna Jean-Pierre Falret och Jules Baillarger i mitten av 1800-talet som mycket träffande definierade sjukdomen som "folie circulaire", bestående av växlingar mellan maniska och melankoliska episoder, respektive "folie à double forme", som karaktäriserades av återkommande skov av mani och depression. Flera decennier senare publicerade Emil Kraepelin sin lärobok i psykiatri *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte* med beskrivningen av dementia praecox (senare döpt till schizofreni av Bleuler) och manodepressiv psykos. År 1957 införde Carl Leonard begreppen bipolär för patienter med maniska och depressiva episoder och unipolär för patienter med enbart depressiva episoder. År 1968 införde slutligen båda klassifikationssystemen ICD-8 och DSM-II diagnosen "manodepressiv sjukdom". I DSM-III 1980 användes beteckningen bipolär sjukdom och denna beteckning har blivit förhärskande sedan dess.

Den klassiska formen av manodepressiv sjukdom, med allvarliga skov av manier samt depressioner, kallas numer för bipolär sjukdom typ I. Med DSM-III utvidgades det bipolära begreppet till att också omfatta patienter som har lindrigare episoder av manisk typ (hypomani) utöver depressiva episoder. Denna form av bipolaritet kallas för bipolär sjukdom typ II. Med DSM-III-R (1987) nedtonades kravet på tydlig episodicitet och parallellt skedde ett uppsving för strukturerad diagnostik efter intervjumallar. Det gjorde att den tidigare starka betoningen på episodicitet för manodepressiv sjukdom ersattes av en större betoning på symtombild vid bipolär sjukdom. Detta skifte öppnade för en bredare diagnostik där fler

former av brister i affektreglering än de strikt episodiska inlemmas i begreppet bipolär sjukdom.<sup>10</sup>

I DSM-5<sup>11</sup> förstärks återigen kravet på episodicitet genom att huvudkriteriet för mani och hypomani i DSM-5 kräver en tydligt avgränsad period ("distinct period") med både stämningsförhöjning och ökad aktivitet/energi. Dessutom tillförs den nya diagnosen "Disruptive Mood Dysregulation Disorder" (DMDD) för unga upp till 18 år som uppvisar en ihållande negativ affekt, affektlabilitet och återkommande ilskeutbrott, bland annat med syftet att minska överdiagnostik av bipolaritet bland barn och ungdomar. Man vill också höja kraven för bipolärspektrumdiagnoser genom att i denna kategori ("annan specificerad bipolär och relaterad störning") förespråka att precisa skäl till spektrumdiagnos anges. I DSM-5 tas också blandad episod bort som självständig episodtyp. I stället ges blandade tillstånd en vidgad definition som en möjlig tilläggs-specifikation till en depressiv, hypoman eller manisk episod.

## Prevalens

Undersökningar av bipolär sjukdom typ I och II från olika länder rapporterar en genomsnittlig livstidsprevalens på omkring 2 procent av befolkningen med jämn fördelning mellan könen. I en stor undersökning från 11 länder genomförd av världshälsoorganisationen, WHO, publicerad 2011 var den genomsnittliga livstidsprevalensen för bipolär sjukdom typ I 0,6 procent (0-1 procent), för bipolär sjukdom typ II 0,4 procent (0-1,1 procent) och för andra bipolära former ("subthreshold") 1,4 procent (0,1-2,4), vilket ger en total genomsnittlig prevalens för det bipolära spektrat av 2,4 procent.<sup>12</sup> Noterbart är den relativt stora variationen i prevalens med högre förekomst i de i-länder som undersöktes. Skillnaden kan bero på verkliga skillnader i prevalens, men också på skillnader i hur de diagnostiska metoder som man tillämpade fungerar i olika kulturer.

Vidare förefaller prevalensen vara relativt konstant över tid. Detta är i bjärt kontrast till den stadigt ökande prevalensen av egentlig depression med en livstidsprevalens på 15 procent och tydlig skillnad mellan könen (kvinnor vs män cirka 2:1).<sup>13</sup> Det är anmärkningsvärt att fenotypen, i motsats till schizofreni, är tämligen stabil och att den inte heller påverkas märkbart av socioekonomiska bakgrundsfaktorer eller andra yttre omständigheter.



Prevalensen bland barn och ungdomar är omtvistad och visar stor variation mellan studier och länder, till stor del beroende på skillnader i definition av bipolär sjukdom.<sup>14</sup> Ett sätt att uppskatta prevalens är att utgå från retrospektiva siffror på 30–50 procent debutålder före 18 år bland vuxna med bipolär sjukdom, vilket innebär en risk på 0,7–1 procent att få en första episod av bipolär I eller II före 18 års ålder. Denna debutepisod är dock vid tidig debut oftare en depression och då finns ännu inte grund för bipolär diagnos i merparten av fallen.<sup>1,15</sup> En mycket konservativ uppskattning blir då en förekomst på 0,3–0,5 procent av bipolär sjukdom typ I eller II som uppvisat mani eller hypomani före 18 års ålder.

## Etiologi

Etiologin till bipolär sjukdom är inte känd men sjukdomen har betydande inslag av ärftlighet. Det genetiska bidraget har i olika undersökningar angetts till mellan 60 och 90 procent.<sup>16,17</sup> Uppskattningsvis drabbas omkring 10–15 procent av förstegradssläktingar till individer med bipolär sjukdom också av sjukdomen.<sup>18</sup> Molekylära modeller antyder ökad kortisolfrisättning, förändringar i glutamnerg och monoaminerg transmission samt påverkade intracellulära second-messenger-system.<sup>19,20</sup> Vid histopatologiska undersökningar har gliacellsförändringar påträffats vid affektiv sjukdom.<sup>21</sup> Hjärn-avbildningsstudier har visat tecken till vitsubstansförändringar samt förändrad morfologi och funktion i frontalloben, paralimbiska och limbiska strukturer. Inga av dessa förändringar är dock tillräckligt specifika för att i dagens läge användas för att skilja bipolär sjukdom från andra diagnoser med liknande symtombild.

## Diagnostiska avgränsningar

En omdiskuterad fråga gäller hur bipolär sjukdom ska avgränsas mot normalitet och andra psykiatriska tillstånd. Eftersom symtomen av bipolaritet kan likna normalvariation eller andra diagnoser finns uppenbara risker för såväl underdiagnostik som över- och feldiagnostik med motsvarande risker för under-, över- och felbehandling.

Underdiagnostik beror i många fall på att möjligheten av bipolaritet inte uppmärksammats. I dessa fall gäller det att förbättra diagnostiken av bipolär sjukdom. Flera forskare har också förslagits att utvidga det bipolära området även till mindre tydliga manifesta-

tioner av affektiva svängningar, till exempel kortare episoder av hypoman typ, episoder med färre symtom än vad som föreskrivs i de diagnostiska manualerna, medicinutlösta episoder och depressioner där patienterna uppvisar speciella karaktärsdrag i friskt tillstånd (så kallade affektiva temperament). Vissa forskningsresultat tyder på att sådan bipolaritet är vanligt förekommande och en stor andel av depressioner och andra tillstånd med svängande stämningssläge kan hänföras till ett sådant "bipolärt spektrum". Prevalenssiffror för det bipolära spektrat på 10 procent eller mer av befolkningen har nämnts.<sup>22,23</sup> Med en vidgad definition av bipolaritet skulle bipolära former av affektiv sjukdom vara ungefär lika vanliga som unipolära former.<sup>24</sup> Det finns anledning att alltid undersöka den eventuella förekomsten av symtom av bipolär typ i den psykiatriska diagnosen och då också uppmärksamma även subsyndromal bipolaritet då detta kan vara en markör för en mer svårbehandlad depression som kan kräva en annan typ av behandling.

Fördelen av att utvidga det bipolära spektrat ska vägas mot risken för överdiagnostik. En invändning mot att vidga det bipolära spektrat är den ökade risken för förväxling med andra diagnoser med instabilt stämningssläge. Det har framhållits att flera av de studier som finner hög förekomst av bipolära spektrum inte undersökt alternativa förklaringar till den affektiva instabiliteten, till exempel borderline personlighetsstörning och ADHD. Det saknas också studier som visar att patienter inom ett utvidgat bipolärt spektrum svarar på samma behandling som klassiskt bipolära patienter och att deprimerade patienter med lågradiga bipolära symtom skulle svara sämre på antidepressiv behandling än patienter med depressionssjukdom utan bipolaritet.<sup>23,25–27</sup> Bipolär diagnos före puberteten innebär en hög risk för överdiagnostik, särskilt om man tillämpar ett utvidgat bipolärt spektrum vid samtidig beteendestörning eller ADHD.<sup>28</sup>

Avvägningen för att undvika både över- och underdiagnostik är grannlaga. Forskningsläget är inte så klart att man generellt kan förorda en vidgning av definitionen av bipolär sjukdom. Den viktigaste åtgärden för att finna en rimlig avvägning mellan riskerna för under- och överdiagnostik är en noggrann diagnostisk process och denna kommer att beskrivas i kapitel 2. Där kommer riktlinjer för användning av vidgade definitioner av bipolaritet att beskrivas, väsentligen i enlighet med de nya definitioner som anges i DSM-5.

## 2. Diagnostik och differentialdiagnostik

### Rekommendationer i sammanfattning

- Utredning av bipolär sjukdom bör innefatta en kombination av kriteriebaserad diagnostik med intervjumanual och helhetsbaserad ”prototypal” diagnostik, där ärftlighet, symtomens långsiktiga förlopp, episodernas karaktär, utvecklingsanamnes, substansbruk och sociala faktorer vägs in i bedömningen.
- Som stöd för den kriteriebaserade diagnostiken är intervjumanualer som SCID och MINI användbara för vuxna och för ungdomar K-SADS-PL. För en helhetsbaserad ”prototypal” diagnostik kan intervjustödsmanualer användas (bilaga 1). Som stöd för kartläggning av långtidsförlopp är tekniken att rita en livslinje användbar. Anhörigintervju rekommenderas vid komplicerad differentialdiagnostik och är obligatorisk vid utredning av barn och ungdomar samt vid misstanke om neuropsykiatriska tillstånd hos vuxna.
- Som kvalitetsindikatorer för diagnostik rekommenderas: 1) andel av den personal som genomför strukturerad diagnostik som har genomgått adekvat utbildning för det instrument som används (strukturmått) och 2) andel av nya patienter som utretts med SCID, MINI eller för ungdomar K-SADS-PL tillsammans med en helhetsbedömning av patientens hela symtombild gjord av specialist i psykiatri (eller underläkare med handledning av specialist) (processmått).

Diagnostiken av bipolär sjukdom, liksom andra psykiatriska diagnoser, kan bedrivas utifrån olika teoretiska modeller.<sup>29</sup> Tre aktuella perspektiv är *atomisering*, *helhetsbedömning* och *dimensionell diagnostik*.

- Diagnostik genom *atomisering* innebär att bryta ner den symtombild som anses karaktäristisk för en diagnos i små delar som sedan undersöks separat, så kallade operationella kriterier. Kriterierna handlar vanligen om att undersöka om en patient har tillräckligt många symtom av en förbestämd symtomlista samt om symtomen haft tillräckligt lång duration och funktionspåverkan. Detta brukar kallas operationell eller *kriteriebaserad diagnostik*.<sup>30,31</sup>
- Diagnostik genom *helhetsbedömning* innebär att jämföra likheten mellan en patients totala symtombild med en typisk form ("gestalt") för den aktuella diagnosen. När detta sker systematiskt kallas det för *prototypal diagnostik*.<sup>32–35</sup>
- *Dimensionell diagnostik* innebär att egenskaper som bedöms relevanta för en diagnos bedöms på en graderad skala från låg till hög, inte som något som en individ antingen har eller inte har. Dimensionella system används regelmässigt i skalor för bedömning av sjukdoms- och symtomgrad inom psykiatri (till exempel MADRS för bedömning av depressionsgrad). I DSM-5 ingår ett dimensionellt system för bedömning av svårighetsgrad av ångestnivå vid depression.<sup>36</sup>

DSM-systemet tillämpar sedan 1980-talet den kriteriebaserade modellen. Fördelen med detta system är att det skapar hög överensstämmelse mellan olika bedömare (hög reliabilitet). Syftet med det kriteriebaserade systemet var dock ursprungligen att skapa så exakta kriterier och kriterieuppsättningar att det skapades tydliga gränser mellan de psykiatriska diagnosgrupperna (validitet).<sup>37</sup> Detta har dock inte visat sig vara möjligt.<sup>38</sup> Det finns många patienter vilkas symtombild ligger i gränslinjen mellan olika diagnoser. Genom att enskilda kriterier till sin natur inte är helt precisa kan sådana patienter komma att hänföras till olika diagnoskategorier, till stor del beroende på bedömarens förståelse av problematiken.

Den aktuella kliniska versionen av ICD-systemet (ICD-10) innehåller allmänna beskrivningar av symtombilden vid olika diagnoser och anknyter till helhetsbedömningsmodellen. Beskrivning-

arna kan användas som utgångspunkt för prototypal diagnostik.

Diagnostik enligt den kriteriebaserade modellen har varit dominerande inom forskningen sedan DSM-III introducerades på 1980-talet och tillämpas också inom den kliniska diagnostiken. Många kliniker använder dock medvetet eller omedvetet helhetsmodellen och på senare år har prototypal diagnostik framförts som ett alternativ till den kriteriebaserade modellen, särskilt för klinisk diagnostik.<sup>33,39,40</sup>

- I dessa riktlinjer kommer atomiserings- och helhetsmodellerna att ses som kompletterande. Vi kommer att förorda en metod där man tar ställning till om det finns en tillräcklig likhet mellan en patients hela symtombild och typisk bipolär sjukdom enligt den prototypala modellen och då använda ICD-systemets beskrivningar som ”prototyp” för diagnosen.<sup>40</sup> Vi förordar att man också gör en systematisk kartläggning av symtom enligt den kriteriebaserade modellen och då använder kriterier från DSM-5. Vid en optimal sådan diagnostisk process sammanställs all information från samtal, observationer, genomförda undersökningar och diagnostiska intervjuer i ett team av erfarna bedömare. En sådan metodik kallas LEAD (Longitudinal, Experts, All Data procedurer).<sup>41</sup>

## Mani- och hypomanibegreppen

För att uppfylla kriterier för en *manisk episod* enligt DSM-5<sup>11</sup> krävs att en patient uppvisat en period av ”ihållande och abnormt förhöjd, expansiv eller irriterad sinnesstämning samt ihållande och abnorm ökning av målinriktad aktivitet eller energi, så gott som hela dagen, så gott som dagligen, under en tydligt avgränsad period av minst en vecka (eller kortare om sjukhusvård är nödvändig)” samt ytterligare minst tre (fyra om stämningsläget är enbart irriterat) av typiska symtom på mani (se faktaruta 2:1). Kriterierna för en *hypoman episod* enligt DSM-5 utgår från samma kriterieuppsättning som mani, men den duration som krävs är minst fyra på varandra följande dagar och symtomen ska inte ha den svårighetsgrad som gör att den ska klassas om mani, det vill säga att det ska saknas tydlig funktionspåverkan, behov av sjukhusvård eller psykotiska drag i symtombilden.

För både manisk och hypoman episod anges episoden inte vara

utlöst av en ”substans” (mediciner, droger) eller vara orsakad av en annan medicinsk sjukdom. ICD-systemet beskriver dessa symtom på ett liknande sätt men i en mer allmän form (faktaruta 2:1).

## Klassifikation

### *Bipolär sjukdom typ I*

Bipolär sjukdom typ I är den mest typiska och uttalade formen av bipolaritet. DSM-5 kräver endast en avgränsad episod av mani för att ställa diagnosen. ICD-10 kräver att patienten utöver en manisk episod haft minst en annan episod av mani, hypomani eller depression. Fördelen med ICD:s definition är att risken för överdiagnostik minskar. Nackdelen är att en patient som haft en mani riskerar att få en ny allvarlig mani eller depression utan att diagnos satts och behandling inletts. Patienter som enbart uppvisar manier (”unipolär mani”) men inga depressioner har ingen egen klassifikation i DSM och ICD utan klassificeras som bipolär sjukdom typ I.

### *Bipolär sjukdom typ II*

Bipolär sjukdom typ II innebär att patienten haft en eller flera hypomanier, men aldrig mani. För denna diagnos kräver både DSM och ICD att patienten också haft minst en episod av egentlig depression.

### *Cyklotymi*

Cyklotymi är enligt DSM-5 ett tillstånd där det under minst två år (minst ett år för barn och ungdomar) förekommit ett flertal episoder med hypomana symtom som inte uppfyller kriterier för hypomani och episoder med depressionssymtom som inte uppfyllt kriterierna för egentlig depression. Under tvåårsperioden (ett år vid ålder < 18) ska patienten haft besvär under minst halva tiden och inte varit besvärsfri mer än 2 månader i sträck. Kriterier för egentlig depression, hypoman episod eller manisk episod ska aldrig ha uppfyllts.

### *Substans/medicinuutlöst bipolär eller relaterad störning*

I DSM-5 finns denna diagnostiska kategori för episoder av mani och hypomani (med eller utan depressivt inslag) som uppstår i direkt anslutning till intag av en drog eller medicin som är känd för att kunna utlösa sådana tillstånd (till exempel centralstimulantia, kortikosteroider, antidepressiva, alkohol, elbehandling). Symtomen

är väsentligen de samma som vid icke-substansutlösta episoder. De väsentliga uteslutningskriterierna för substans/medicinutlösta episoder är att symtombilden uppkommit före intaget av en drog/medicin (då intaget kan vara en följd av episoden) eller då episoden varar under en betydande tid efter intaget av drogen/medicinen (= omkring en månad).

### *Bipolär och relaterad störning utlöst av annat medicinskt tillstånd*

Denna diagnostiska kategori syftar i DSM-5 på episoder av abnormt förhöjt, expansivt eller irriterat stämningsläge där det finns stöd för att tillståndet är en direkt följd av ett annat medicinskt tillstånd. Bland medicinska tillstånd som kan utlösa denna typ av bipolaritet finns Cushings sjukdom, MS, stroke och traumatiska hjärnskador. Ett viktigt uteslutningskriterium är att de maniska symtomen inte enbart ska uppkomma under ett delirium (episod av grumlat medvetande).

### *Annan specificerad bipolär och annan störning*

Denna kategori kan i DSM-5 användas för tillstånd som är karakteristiska för bipolär sjukdom och som förorsakar kliniskt signifikant lidande eller funktionsnedsättning, men som inte helt uppfyller kriterier för någon annan diagnostisk kategori inom det bipolära området. Kategorin används då man vill specificera på vilket sätt tillståndet avviker från de specifika diagnoskategorier som finns. Exempel på tillstånd som kan anges i denna kategori är:

1. Hypomana episoder av kort duration (2–3 dagar) och episoder av egentlig depression.
2. Hypomana episoder med otillräckligt antal symtom (minst 4 dagar av förhöjt stämningsläge och 1–2 av andra symtom på hypomani eller irriterat stämningsläge och 2–3 av andra symtom på hypomani).
3. Hypomana episoder utan föregående depressiv episod. Kategorin kan användas för individer som haft en eller flera hypomana episoder som aldrig uppfyllt kriterier för egentlig depression.
4. Cyklotymi av kort duration. När en individ uppfyllt kriterier för cyklotymi förutom durationskriterier (24 mån för vuxna, 12 mån för barn och ungdomar).

## *Ospecificerad bipolär och annat tillstånd*

Denna diagnostiska kategori avser tillstånd med en symtombild som är karaktäristisk för bipolär sjukdom och som förorsakar signifikant lidande eller funktionsnedsättning där klinikern väljer att inte specificera på vilket sätt tillståndet avviker från de specifika diagnoskategorier som finns. Kategorin är tillämplig i fall då det saknas tillräcklig information för en mer specifik diagnos, till exempel i akuta situationer.

## *Tilläggs-specifikationer*

DSM-5 anger flera möjliga tilläggs-specifikationer (se faktaruta 2:2) som kan användas för att närmare beskriva episoder av bipolära tillstånd: med ångestbesvär; med blandade drag; med snabba svängningar; med melankoliska drag; med atypiska drag; med psykotiska drag; med katatoni, med säsongsvariation. Det finns en tilläggs-specifikation för förloppstyp: huruvida den senaste episoden är i partiell eller fullständig remission (det sistnämnda kräver minst 2 mån utan tecken till den bipolära sjukdomen).

### FAKTARUTA 2:1

#### **DEFINITION AV MANI OCH HYPOMANI I DSM-5 OCH ICD-10**

För att uppfylla kriterier för en manisk episod enligt DSM-5 krävs att en patient uppvisat en tydligt avgränsad episod av "ihållande och abnormt förhöjd, expansiv eller irriterad sinnesstämning samt ihållande och abnorm ökning av målinriktad aktivitet eller energi, så gott som hela dagen, så gott som dagligen, under en tydligt avgränsad period av minst en vecka (eller kortare om sjukhusvård är nödvändig)" samt ytterligare minst tre (fyra om stämningsläget är enbart irriterat) av dessa symtom på mani:

- Förhöjd självkänsla eller grandiositet.
- Minskat sömnbehov.
- Pratsamhet.
- Tankeflykt eller tankerusning.
- Disträherbarhet.
- Ökad målinriktad aktivitet eller psykomotorisk agitation.
- Omåttligt engagemang i aktiviteter med sannolikt obehagliga konsekvenser.

För mani krävs att symtomen varar under minst en vecka och kommer till uttryck större delen av dagen så gott som dagligen. Symtomen ska medföra en tydlig försämring av den sociala eller yrkesmässiga för-



mågan eller medföra behov av sjukhusvård för att undvika skada för den drabbade individen eller andra, eller så finns psykotiska drag med i symtombilden.

Kriterierna för en hypoman episod enligt DSM-5 utgår från samma kriterieuppsättning som mani, men den duration som krävs är minst fyra på varandra följande dagar och symtomen ska inte ha den svårighetsgrad som gör att den ska klassas som mani (påtaglig funktionspåverkan, sjukhusvård eller psykotiska dagar). Ett viktigt kriterium för att undvika överdiagnostik är att störningen ska vara observerbar för andra (således inte bara en subjektiv upplevelse).

För både manisk och hypoman episod anges episoden inte vara utlöst av en "substans" (mediciner, droger) eller vara orsakad av en annan medicinsk sjukdom. Det anges dock att en manisk eller hypoman episod som uppkommer under antidepressiv behandling (farmaka eller elbehandling) och som varar i fullt kriterieuppfyllande form bortom den fysiologiska effekten av behandlingen kan klassas som mani respektive hypomani.

*I ICD-10 beskrivs mani på detta sätt:*

"Stämningsläget är förhöjt på ett sätt som stämmer illa med patientens situation och kan variera från obekymrad jovialitet till i det närmaste okontrollerbar excitation. Den förhöjda stämningen åtföljs av ökad energi, vilket leder till överaktivitet, ökat talflöde och nedsatt sömnbehov. Koncentrationsförmågan blir sämre och det finns ofta en tydlig distraherbarhet. Självuppfattningen är ofta påverkad av grandiosa idéer och överdriven självtillit. Brist på normala sociala spärrar kan resultera i ett beteende som är hänsynslöst, dumdrigt, inadekvat med hänsyn till omständigheterna och som skiljer sig markant från individens normala mönster."

*Psykotisk mani beskrivs på detta sätt:*

"Till den kliniska bilden som beskrivs under F30.1 (= mani) tillkommer vanföreställningar (vanligtvis grandiosa) eller hallucinationer (vanligtvis röster som talar direkt till patienten). Excitation, motorisk hyperaktivitet och tankeflykt kan förekomma till sådan grad att det blir svårt eller omöjligt att förstå eller etablera kontakt med patienten."

*Hypomani beskrivs som:*

"En störning som karakteriseras av en bestående, lätt förhöjd grundstämning, ökad energi och ökad aktivitet. Patienten har oftast en uttalad känsla av välbefinnande och av fysisk och mental effektivitet. Ökad utåtriktning, pratgladhet, överdriven förtrolighet, ökad sexualdrift och nedsatt sömnbehov föreligger ofta men inte till den grad att det allvarligt påverkar arbetsförmågan eller är socialt komprometterande. Irritabilitet, fåfänga och tölpaktigt beteende kan ibland ersätta den mera vanligt förekommande euforiska fryntligheten. Störningarna i stämningsläge och beteende åtföljs inte av hallucinationer eller vanföreställningar."

*Kriterierna för en depressiv episod i DSM-5 är (förkortade):*

Minst fem av dessa symtom ska ha förelegat under samma tvåveckorsperiod under större delen av dagen så gott som dagligen. Minst ett av symtomen nedstämdhet eller minskat intresse eller glädje måste föreligga. Symtomen orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion och kan inte tillskrivas fysiologiska effekter av någon substans eller något annat medicinskt tillstånd.

- Nedstämdhet under större delen av dagen så gott som dagligen.
- Klart minskat intresse eller minskad glädje under större delen av dagen så gott som dagligen.
- Betydande viktnedgång eller viktuppgång, eller minskad alternativt ökad aptit, så gott som dagligen.
- Sömnstörning.
- Psykomotorisk agitation eller hämning.
- Svaghetskänsla eller brist på energi.
- Känsla av värdelöshet eller överdrivna eller obefogade skuld känslor.
- Minskad tanke- eller koncentrationsförmåga eller obeslutsamhet.
- Återkommande tankar på döden, självmordstankar, självmordsförsök eller självmordsplan.

*I ICD-10 beskrivs en depressiv episod som:*

Vid typiska episoder med lindrig (F32.0), medelsvår (F32.1) eller svår (F32.2 och F32.3) depression ses sänkt stämningsläge, minskad energi och nedsatt aktivitetsnivå. Förmågan att glädja sig, uppleva intresse och koncentrera sig är nedsatt och det finns en uttalad trötthet även efter ett minimum av ansträngning. Sömnstörning och aptitförlust är vanligt förekommande. Självkänsla och självtillit är nästan alltid reducerad och även vid lindriga depressionsepisoder är skuld känslor eller ringhetsidéer ofta närvarande. Vid medelsvåra eller svåra depressioner varierar det sänkta stämningsläget föga från dag till dag eller som svar på händelser i omgivningen. Depressionen kan vara ledsagad av somatiska symtom som intresseförlust, glädjelöshet, uppvaknande flera timmar tidigare än normalt på morgonen, dygnsvariation där de depressiva symtomen är som värst på morgonen, uttalad psykomotorisk hämning eller agitation, aptitlöshet, viktörlust och nedsatt libido. Beroende på symtomens antal och allvarlighetsgrad kan en depressiv episod klassificeras som lindrig, medelsvår eller svår.

Prototypal diagnostik kan genomföras med hjälp av beskrivningar som de i ICD-10 då likheten mellan en patients symtombild under en misstänkt affektiv episod graderas i fem steg.<sup>35</sup>

1. Mycket stor likhet (patientens exemplifierar diagnosen, prototypalt fall).
2. Stor likhet (patienten har denna störning, diagnosen är tillämplig).

3. Signifikant likhet (patienten har signifikanta drag som stämmer med denna diagnos).
4. Viss likhet (patienten har vissa likheter med denna diagnos).
5. Liten eller ingen likhet (beskrivningen stämmer ej med denna patient).

Grad 1 och 2 anses vara diagnostiska, grad 3 gränsfall medan grad 4 och 5 ej är diagnostiska.

### TILLÄGGSSPECIFIKATIONER FÖR BIPOLÄRA TILLSTÅND I DSM-5

DSM-5 innehåller tilläggsspecifikationer för specifika symtombilder (specifikation 1–7), förlopp (8–11) och svårighetsgrad (12). (För fullständig och officiell översättning, se den svenska utgåvan av MINI-D.)

1. "*Med ångestbesvär*" kan anges när ångest är ett framträdande drag under den affektiva episoden.
2. "*Med blandade drag*" kan läggas till episodtyperna mani, hypomani och depression när det föregger minst tre symtom från den motsatta symtompolen.
3. "*Med korta svängningsperioder*" kan anges när det varit minst fyra avgränsade affektiva episoder under en 12-månadersperiod.
4. "*Med melankoliska drag*" beskriver depressiva episoder som komplett avsaknad av glädje och intresse (anhedoni) med symtom som tydlig försämring på morgonen, tydlig motorisk agitation eller retardation; signifikant aptitförlust eller viktnedgång; överdrivna skuldkänslor.
5. "*Med atypiska drag*" är tillämplig när en egentlig depressionsepisod har "omvända vegetativa symtom", det vill säga ökad sömn och aptit.
6. "*Med psykotiska drag*" är en tilläggsspecifikation som anger om det förelegat vanföreställningar eller hallucinationer.
7. "*Med katatoni*" anger att en episod av depression eller mani innehåller katatona symtom såsom motorisk orrlighet, vaxartad rörlighet, överdriven motorisk aktivitet eller extrem negativism.
8. "*Med peripartumdebut*" avser affektiva episoder som uppstår under graviditet eller under fyra veckor efter partus.
9. "*Med årstidsmönster*" anger att depressionsepisoderna kommer under den mörka årstiden.
10. "*I partiell remission*" avser tillfällen där det kvarstår symtom av en depression, mani eller hypomani, men kriterier för dessa tillstånd uppfylls inte.
11. "*I full remission*" avser tillfällen då det varit en symtomfri period på minst 2 månader sedan föregående affektiva episod.
12. "*Aktuell svårighetsgrad*". Den pågående episoden kan graderas som mild, medelsvår eller svår utifrån antalet symtom, svårighetsgraden av symtomen och funktionspåverkan.

## Debutålder

Det är viktigt att kartlägga när patientens psykiska symtom började och hur debuten skedde. De vanligaste debutåldrarna för bipolär sjukdom typ I är tonåren och den tidiga vuxenåldern (cirka 13–35) och sedan avtar frekvensen av debut fram till ålderdomen.<sup>12,42</sup> Uppskattningar av förekomsten av bipolär sjukdom hos barn och ungdomar varierar mycket beroende på vilken population som undersökts och vilka kriterier för bipolaritet som används.<sup>43,44</sup> Enligt en modern översikt debuterar omkring 5 procent av bipolär sjukdom typ I före 15 års ålder och dessa fall har en högre grad av ärftlighet.<sup>42</sup> Tidig debut innebär större risk för en allvarlig sjukdomsutveckling med högre andel samsjuklighet och sämre funktionsnivå.<sup>15,42</sup> Den genomsnittliga debutåldern för bipolär sjukdom typ II är högre än för bipolär sjukdom typ I.<sup>42</sup>

Flera andra diagnoser kan förklara symtom av svängande stämningssläge i barndomen och de tidiga tonåren. Inte alla har eller utvecklar bipolär sjukdom.<sup>25</sup> Instabila affekter hos unga beror ofta på ADHD. Vid långtidsuppföljning har instabila affekter också visat sig kunna utvecklas till depressionssjukdom, ångestsyndrom eller en instabil eller antisocial personlighetsproblematik, utöver bipolär sjukdom.<sup>44,45</sup> Vid kroniskt negativ affekt och återkommande ilskebrott hos unga ska den nya diagnosen i DSM-5 ”Disruptive Mood Dysphoric Disorder” (DMDD) övervägas. Därför kräver utredning av patienter där symtomen börjat tidigt särskild omsorgsfullhet (se kommande avsnitt).

Ibland debuterar bipolär sjukdom efter 65 års ålder. Sjukdomen är då i mindre grad ärftlig utan är i stället associerad till neurologiska sjukdomar, till exempel stroke och vitsubstansförändringar i hjärnan. Bipolär sjukdom drabbar båda könen i ungefär lika hög utsträckning, men den genomsnittliga debutåldern för mani hos män är lägre än för kvinnor.<sup>46</sup>

Sammanfattningsvis gör en atypisk debutålder att andra orsaker till affektiva svängningar ska övervägas. Vid barndomsdebut gäller det främst affektiv dysreglering vid ADHD, DMDD, trotssyndrom, mental retardation och autismspektrumstörningar. Hos äldre främst icke-psykiatrisk sjukdom och degenerativa hjärnsjukdomar. Däremot ger den typiska debutåldern under tonåren och den tidiga vuxenåldern lite vägledning gentemot andra vuxenpsykiatriska

sjukdomar, eftersom de flesta av dessa också debuterar i dessa åldrar. Det gäller till exempel depressioner, schizofreni, personlighetsstörningar, ångestsyndrom och substansmissbruk/beroende. Bipolära depressioner tenderar dock att debutera tidigare än den rena depressionssjukdomen, vilket medför att man vid tidig debut av depression måste vara särskilt vaksam på en bipolär utveckling.

## Förlopp

När begreppet manodepressiv sjukdom myntades av Kraepelin i slutet av 1800-talet var ett episodiskt förlopp det mest framträdande kriteriet för sjukdomen. Modern forskning ger denna bild bara delvis rätt.

- De akuta episoderna går vanligen över inom några månader.<sup>47,48</sup> I en studie var mediantiden för en episod 13 veckor, men sannolikheten för tillfrisknande minskade signifikant för snabbsvängande tillstånd, episoder med allvarlig inledande symtombild och för patienter med svår total sjukdomsburda.<sup>49</sup> Framför allt finns en risk för långdragna depressiva eller blandade episoder. I en studie befann sig en tredjedel patienter med blandade/snabbsvängande tillstånd och en femtedel av patienterna med depression i sjukdomsfas efter ett år.<sup>50</sup>
- Även efter den akuta episoden ("syndromuppfyllande") har en stor del av patienterna kvar restsymtom ("subsyndromala"), främst av depression. Vid uppföljning två år efter en mani hade i en studie cirka en tredjedel av patienterna restsymtom.<sup>3,48</sup> Unga med manidebut runt puberteten hade vid uppföljning fyra år senare haft affektiva symtom under mer än hälften av tiden och i större omfattning än vid debut i vuxen ålder.<sup>51</sup>
- En ännu större andel, omkring hälften, uppnår inte full funktionsförmåga, yrkesmässigt och funktionellt. Forskningen har visat att många lider av de subsyndromala depressiva symtombilderna och att kroniskt nedsatt kognitiv förmåga inte är ovanlig.<sup>3,8,52,53</sup> Med återkommande episoder blir det allt fler som utvecklar sådan kronisk bild och en därmed sammanhängande funktionsnedsättning. Långtidsuppföljningar tyder dock på att bipolära i högre grad uppnår en god funktion än till exempel patienter med schizofreni.<sup>54</sup>

Med DSM-5 ges episodiciteten en ökad tonvikt jämfört med DSM-III-R och DSM-IV. Även om episodicitet inte är fråga om allt eller intet utan om en gradskillnad, specificerar DSM-5 att episoderna ska innebära en tydlig skillnad mot individens vanliga sätt att fungera och att symtomen förekommer under större delen av dagarna under episoden. Man behåller durationskravet på 7 dagar för en manisk episod och 4 dagar för en hypoman episod som ska kunna ge underlag för diagnosen bipolär sjukdom typ II. Men man öppnar för möjligheten att diagnosticera bipolär sjukdom på underlag av episoder som varar i 2–3 dagar, förutsatt att kraven på typiska symtom och en tydlig skillnad mot normalt beteende kan verifieras.

En annan fråga är hur lång en period av neutralt stämningläge ("eutym") ska vara för att accepteras som ett "fritt intervall" och inte bara en fluktuation i ett kroniskt förlopp. En period av 8–12 veckor har föreslagits som riktmärke för ett sådant fritt intervall.<sup>55</sup> Det betyder att när de misstänkta episoderna skiljs av minst 2–3 månader långa perioder av symtomfrihet och normalt fungerande är det ett stöd för en bipolär diagnos.

När misstänkta bipolära episoder utvecklas mot bakgrund av en kronisk symtombild (till exempel ADHD) krävs en noggrann analys av om symtom och funktion under de misstänkta episoderna på ett kvalitativt sätt skiljer sig från den kroniska symtombilden. Oftast handlar det om att analysera om det tillkommit en ny symtombild som är typisk för bipolaritet eller om det är fråga om en förstärkning av de kroniska symtomen.

Kartläggning av debutålder och fortsatt förlopp görs genom en intervju, gärna med stöd av ett intervjuprotokoll (se bilaga 1). Ett hjälpmedel för att kartlägga en patients långsiktiga förlopp är att rita en "livslinje" där symtomperioder och friska perioder kartläggs kronologiskt. Anhöriga måste ofta intervjuas. När man ska följa en patients symtom framåt i tiden kan en så kallad stämninglägesdagbok, där patienten dag för dag kartlägger sina symtom, ge värdefull information.

## Episodtyp

En förutsättning för att kunna undersöka episodtyp och om dessa uppfyller kriterier enligt DSM-5 eller stämmer med beskrivningarna i ICD-10 är att förloppsanamnesen givit hållpunkt för att det

föreligger tydligt avgränsade perioder med affektiv symtombild. För en detaljerad kartläggning bör man välja de mest tydliga episoderna. Episoderna ska kartläggas avseende duration, symtom, funktionspåverkan och eventuell relation till icke-psykiatrisk sjukdom/medicinering/substansintag. Den mest typiska episodtypen är den euforiska manin. Episoder bör kartläggas både kriteriemässigt, till exempel genom intervju med SCID eller MINI, och genom en fri anamnes där man gör en övergripande helhetsbedömning av likheten med en prototypal form av episoden ("gestalt") (se faktaruta 2:1). Sekundära maniska episoder till medicinering, sjukdom eller droger är inte tillräckliga för diagnos av bipolär sjukdom typ I eller II, såvida inte symtombilden kvarstår i syndromuppfyllande form långt efter effekten av substansen klingat av (en månad har föreslagits). Patienter som haft även kortvariga substansutlösta maniska/hypomana episoder utvecklar inte sällan spontana episoder senare och måste därför följas upp noggrant. Symtomperioder med blandad depressiv och manisk symtombild kan också uppfylla kriterier för en affektiv episod, men är mer svårbedömda och differentialdiagnostiken är mer komplicerad.

## Ärftlighet och reaktion på behandling

Förekomst av säkerställd affektiv sjukdom hos första- (föräldrar, syskon) eller andragsläktingar (far- och morföräldrar, föräldrars syskon) kan stärka en misstanke om affektiv sjukdom. Till exempel kan en säkerställd eller trolig bipolär diagnos hos en förstagsläkting leda till att man väljer att ställa diagnosen bipolär I redan efter en första mani, det vill säga följa DSM-5:s princip.

Överslag från depression till mani/hypomani eller tydligt ökade pendlingar i stämningssläge av antidepressiv medicinering, liksom varaktigt stabilisering av en stämningsstabiliserande medicin, kan i tveksamma fall stärka misstanken om bipolär sjukdom.

## Vanliga differentialdiagnoser och samsjuklighet

Flera andra psykiatriska diagnoser medför svängningar i stämningssläge och aktivitetsnivå.<sup>1</sup> Samtidigt är det så att en majoritet av patienter med bipolär sjukdom också uppfyller kriterier för andra psykiatriska diagnoser.<sup>12,56</sup> Sådan samsjuklighet försvårar som regel förloppet av sjukdomen och komplicerar behandlingen.<sup>57,58</sup> Till

viss del kan dock de höga siffrorna för samsjuklighet vara uttryck för överlappande symtom mellan diagnoser och andra brister i det diagnostiska systemet.<sup>59</sup> Det är därför ofta klokt att vid en pågående affektiv episod avvakta med att ställa flera diagnoser till dess episoden är behandlad och det säkrare går att ta ställning till om en annan diagnos ”lever ett eget liv” som nödvändiggör en kompletterande diagnos och behandling. Till exempel är ångestmanifestationer eller avvikande beteende, som kan uppfylla kriterier för ångestsyndrom eller likna personlighetsstörning, mycket vanliga under pågående affektiva episoder.

Det är i alla händelser viktigt att redan från början av utredningen av en misstänkt bipolär sjukdom överväga både differentialdiagnoser och samsjuklighet.

### *Egentlig depressionssjukdom (unipolär depression)*

Eftersom depression är den vanligaste debutepisoden för bipolär sjukdom går det inte att ställa en bipolär diagnos i sådana fall innan en hypoman eller manisk episod inträffat. Vid tidig debut av depressioner och vid bipolär ärftlighet är det särskilt vanligt att depressionen är uttryck för en bipolär sjukdom, vilket medför att det i sådana fall krävs en särskilt stor vaksamhet för omsvängning (”switching”) till mani.

Det finns också skillnader i symtombild mellan depression vid bipolär och unipolär affektiv sjukdom. Symtom som ökad sömn, ökad aptit, psykomotoriska avvikelser, affektiv labilitet, blandade symtom och psykotiska fenomen har i flera undersökningar visat sig vara vanligare vid en bipolär form av affektiv sjukdom än vid unipolär.<sup>60–62</sup> Men skillnaderna mellan symtomuttrycken för bipolär och unipolär depression är små och bör därför bara ses som ledtrådar för diagnostiken.<sup>25</sup>

Det är vanligt att patienterna söker hjälp vid sina depressioner men inte vid de maniska eller hypomana episoderna, som därför förblir oupptäckta. Därför ska man alltid fråga patienter med depression om de tidigare haft episoder av förhöjt stämningsläge, ökad aktivitet och minskat sömnbehov. Screeningskalor som Mood Disorder Questionnaire (MDQ) och Hypomania Checklist-32 (HCL-32) är användbara för sådan screening.<sup>63</sup> För tonåringar finns screeningskalorna MDQ-A och för barn 6–17 år Child Mania Rating



Scale – Parent Version (CMRS-P). Skalor för unga överensstämmer bättre med klinisk diagnos när de fylls i av föräldrar.

Det är viktigt att påpeka att screeningskalor är överinklusiva (= fångar in för många) och att de ofta faller ut positivt även för andra diagnoser än bipolär sjukdom, som ADHD, ångesttillstånd, impulskontrollstörningar och substansmissbruk.<sup>64</sup> De ska därför inte användas för att ställa slutlig diagnos.

## ADHD

Även om definitionen av ADHD bygger på symtom av uppmärksamhetsstörning, hyperaktivitet och impulsivitet så lider patienter med ADHD också ofta av affektiv dysreglering med fluktuationer av stämningsläge och aktivitetsnivå som kan inge misstanke om bipolär sjukdom (se faktaruta 2:3).<sup>65,66</sup>

De viktigaste skiljelinjerna mellan ADHD och bipolär sjukdom är debutålder, förlopp och symtombild. ADHD debuterar per definition före puberteten och de maniska/hypomana manifestationerna av bipolär sjukdom i allmänhet efter. Vid ADHD är förloppet kroniskt fluktuerande, medan bipolär sjukdom i typiska fall är episodiskt med symtomfria intervall på månader till år. De affektiva symtomen vid ADHD uppstår mot bakgrund av bristande affektiv reglering, de är ofta drivna av yttre stress och varar från timmar till någon dag, medan maniska/hypomana episoder vanligen är spontana och längre. Samtidigt kan skolstress och belastning under skolterminer te sig årstidsrelaterad och spontan.

Vid ADHD ser man ofta kortare uppvarvningar och symtomen brukar vara av irriterbar typ med ett kroniskt mönster av kortare eller oregelbunden sömn.<sup>67,68</sup> Patienter med ADHD som hamnar i stress kan också sova mindre och vara mer impulsiva och överaktiva, men den minskade sömnen brukar leda till utmattning och man ser inte de för mani och hypomani karaktäristiska symtomen av ihållande upprymdhet, förbättrat självförtroende och ett minskat sömnbehov som kvarstår i flera dagar eller veckor.

För att undersöka om en patient kan ha ADHD som förklaring till de affektiva symtomen, eller om det föreligger en samsjuklighet mellan bipolär sjukdom och ADHD är det nödvändigt att alltid vid utredning undersöka om patienten haft symtom under barndomen. Om patienten som barn har haft problem av fysisk rastlös-

het, svårigheter att upprätthålla uppmärksamhet och impulsivitet eller svårigheter med organisation och planering kan detta vara uttryck för ADHD. Bra frågor att få belysta är om patienten kunnat göra läxor självständigt, kunnat hålla ordning på sina saker och tider, kunnat följa med i genomgångar under lektioner, kunnat sitta still i klassrum och under måltider och inte fått klagomål på prattighet eller störande beteende i skolan. Om sådana problem funnits bör en fördjupad utredning initieras. De affektiva symtomens karaktär, duration och avgränsning måste undersökas. Föräldrar eller andra informanter ska intervjuas. Både bipolär sjukdom och ADHD är höggradigt ärftliga och förekomst av säkerställda diagnoser hos nära släktingar kan ge ledtrådar i diagnostiken.

Samsjuklighet med ADHD hos bipolära patienter är vanlig, särskilt hos unga. Det har uppskattats att individer med bipolär diagnos också har ADHD i 85 procent av fallen hos barn, 50 procent hos tonåringar och mellan 10 till 20 procent hos vuxna.<sup>58, 69, 70</sup> Sådan samsjuklighet skapar ett svårare sjukdomsförlopp.<sup>58</sup> I fall av samsjuklighet finns en grundläggande kronisk symtombild av ADHD-typ, med debut före puberteten, på vilken det tillkommer episoder med symptom av bipolär typ. För att motivera en ny diagnos bör episoderna tydligt och kvalitativt skilja sig från den grundläggande instabilitet man ofta ser vid ADHD. Förändring i beteendet (exempelvis aktivitetsnivå, pratsamhet, hyperaktivitet, impulsivitet och omdöme) ska då tydligt vara kopplade till nytillkommen stämningförskjutning, tydligt skilja sig från personens egen "baseline" i dessa avseenden och ha en tillräcklig duration. Tillkomst av ett euforiskt stämningssläge, tydligt förbättrat självförtroende och ett minskat sömnbehov i minst fyra dagar anses tillhöra de mest tydliga "kvalitativa" förändringarna.

ADHD är en diagnos som uppmärksammas först under senare år, vilket gör att det finns äldre med affektiv dysreglering som fel-diagnosticerats som bipolära. Det kan därför finnas anledning att ompröva den bipolära diagnosen även hos vuxna, särskilt om de uppvisar en kronisk instabilitet och dåligt svar på stabiliserande farmaka.

## Emotionellt instabil personlighetsstörning

Patienter med emotionellt instabil personlighetsstörning (kallad borderline i DSM-systemet) uppvisar vanligen svängande stämningssläge som kan inge misstanke om bipolär sjukdom (se faktaruta 2:3). Patienter med emotionell instabilitet kan också ha dissosiationer av psykotisk natur, vilket kan förväxlas med psykotisk mani.

Förloppet vid emotionell instabil personlighetsstörning är som regel kroniskt fluktuerande och längre verkligt symtomfria perioder brukar saknas.<sup>71</sup> Oftast finner man att patienterna har kroniska problem med sin självbild och sina relationer till andra människor. De enskilda affektiva episoderna vid instabil personlighetsstörning är vanligen kortare än episoderna vid bipolär sjukdom och saknar oftast de för mani/hypomani karaktäristiska symtomen av ihållande eufori, tydligt förbättrat självförtroende och minskat sömnbehov. Grandiositet kan finnas vid personlighetsstörning men är då inte tydligt episodisk och i fas med förstämning. Episoderna av personlighetsbaserad instabilitet utlöses också ofta av separationer eller interpersonella konflikter och det är vanligt med utagerande och självskadebeteende.<sup>72</sup>

### NÅGRA HUVUDPUNKTER FÖR ATT SKILJA OM SYMTOM AV AFFEKTIV INSTABILITET BEROR PÅ ADHD, BIPOLÄR SJUKDOM ELLER EMOTIONELLT INSTABIL PERSONLIGHETSSTÖRNING (BORDERLINE)

<i>Differentialdiagnos mellan några vanliga tillstånd med affektiv instabilitet</i>			
	ADHD	BIPOLÄR	BORDERLINE
Debutålder	Alltid före puberteten.	Oftast efter puberteten.	Tonår eller unga vuxenår.
Förlopp	Kroniskt fluktuerande affektiv dysreglering.	Episodiskt med avgränsade episoder av förändrat stämningssläge och energi.	Kroniskt fluktuerande problem med affektreglering, självbild och relationer samt självskadebeteende.
Symtom och duration av upparvning	Ospecifik upparvning och irritabilitet, oftast < 2 dagar.	Eufori, förhöjd självkänsla, minskat sömnbehov $\geq 4$ dagar (2–3 dagar gränsfall).	Affektutbrott, oftast < 2 dagar.
Ärftlighet	ADHD	Bipolär	
Farmakarespons	Bättre av stimulantia.	Switch av antidepressiva och centralstimulantia, stabilisering av stämningstabiliserande medicin.	Ingen, svag eller övergående effekt av farmaka.

Samsjuklighet mellan emotionell instabil personlighetsstörning och bipolär sjukdom är inte ovanlig. Vid misstanke om sådan bör man bedöma om de misstänkta bipolära perioderna har en tillräcklig kvalitativ skillnad mot den underliggande instabiliteten för att motivera en ytterligare diagnos och den behandling som diagnosen implicerar.<sup>73</sup>

Även emotionellt instabil personlighetsstörning tycks ha ett ärftligt inslag, även om det inte är lika starkt som för bipolär sjukdom och ADHD.<sup>74</sup>

## Schizofreni och vanföreställningssyndrom

Under episoder av mani och depression kan patienterna ha vanföreställningar och hallucinationer som gör att schizofreni och vanföreställningssyndrom kan misstänkas. Särskilt i tonåren kan de psykotiska symtomen vid en affektiv psykos vara framträdande och dominera den kliniska bilden. Överväg därför alltid att en nydebuterad och färgstark psykos i tonåren är del i en affektiv sjukdom.<sup>75</sup>

Om de psykotiska symtomen är tydligt episodiska och förenade med de klassiska manisymtomen av upprymdhet eller stark irritabilitet, minskat sömnbehov och överaktivitet är diagnosen troligen bipolär. Det finns inga speciella psykotiska symtom som kan särskilja psykotiska episoder av bipolär sjukdom från schizofreni, men vid bipolär sjukdom brukar de psykotiska symtomen vara mer föränderliga och skiftande än vid schizofreni, då vanföreställningarna och hallucinationerna ofta är mer fastlåsta. Vid schizofreni brukar den långsiktiga kognitiva och funktionella nedsättningen vanligtvis vara mer uttalad än vid bipolär sjukdom, men det föreligger ingen skarp gräns i kognitiv påverkan mellan de båda diagnoserna.<sup>9</sup> Det som vid psykossymtom talar för en affektiv diagnos framför schizofreni är:

- Episodiskt förlopp.
- Växlande psykotiska symtom.
- Mindre framträdande kognitiva/negativa symtom.
- Tydliga affektiva symtom under episoder

Ibland förekommer perioder med schizofrena symtom under perioder då patientens stämningsläge är neutralt. Då kan diagnosen *schizoaffektivt syndrom* vara motiverad (se faktaruta 2:4).

**KRITERIER FÖR SCHIZOAFFEKTIVT SYNDROM ENLIGT DSM-5 (FÖRKORTADE)**

1. Episod av mani eller depression med samtidiga psykotiska symtom.
2. Hallucinationer eller vanföreställningar under minst 2 veckor i avsaknad av affektiva symtom.
3. Affektiv störning kommer till uttryck under större delen av den tid sjukdomen funnits.
4. Ska ej bero på en substans eller annan medicinsk sjukdom.

### Cyklold psykos

Cyklold psykos kallas i europeisk tradition en psykosform med ett akut insjuknande inom dagar till en vecka. Cyklold psykos uppvisar en mångformig och växlande symtombild där ångest, förvirring, vanföreställningar, hallucinationer och katatoni kan ingå men också eufori, inte sällan med religiösa eller ”altruistiska” teman. Postpartumpsykos uppvisar ofta en sådan symtombild. Diagnosen har ingen egen beteckning i DSM-systemet, utan brukar där klassificeras som ”kortvarig psykos”, medan ICD-systemet har beteckningen ”akut polymorf psykos” för denna typ av akut psykos.

Karl Leonard (1904–1988) beskrev tre typer av cyklold psykos, de första två med snabbt skiftande symtombild mellan *ångest-religiös lyckokänsla* eller *hyperkinesi-hypokinesi*, och den tredje med *konfusion* som främsta symtom. Carlo Perris (1928–2000) definierade cyklold psykos utifrån kriterier, som i DSM- eller ICD-systemen.<sup>76</sup> Psykos av cyklold typ är inte ovanliga och stod i en studie för 13 procent av slutenvårdade psykospatienter.<sup>77</sup>

Avgränsningen mot moderna kriterier för schizofreni är tydlig, eftersom cyklold psykos har ett relativt kort förlopp med fullt tillfrisknande mellan skoven. Gentemot bipolär sjukdom har dock avgränsningen varit mer omdiskuterad och vissa författare menar att cyklold psykos är en form av bipolär I-mani, medan andra menar att det är en egen specifik sjukdom.<sup>78,79</sup>

Några väldokumenterade kliniska studier för behandling av cyklold psykos finns inte. Den kliniska erfarenheten är att ECT och neuroleptikabehandling kan bryta det psykotiska skovet, medan litium har bäst profylaktisk effekt.<sup>80</sup> Behandlingstiden är dock kortare än för bipolär sjukdom, om inte skoven tenderar att återkomma tätt.

## *Autismspektrumstörningar och intellektuell funktionsnedsättning*

Patienter med autismspektrumstörningar och intellektuell funktionsnedsättning kan ha symtom av affektutbrott och uppvarvningar, som kan vara svåra att skilja från manier. De drabbas inte sällan av depressioner som också kan vara svåra att identifiera.

Nyckeln till att skilja autismspektrumstörningar och intellektuell funktionsnedsättning från bipolaritet är återigen att undersöka förlopp och debutålder. Patienterna med autismspektrumdiagnos och/eller intellektuell funktionsnedsättning har uppvisat avvikande social interaktion och kognitivt fungerande redan i barndomen. Dessa symtom är kroniska. De uppvarvningar som kan förklaras av grunddiagnoserna är ofta kortare än vid bipolär sjukdom, kan förstås som reaktioner på omständigheter och saknar oftast den för bipolär sjukdom relativt typiska symtombilden av ihållande upptrymhet, förbättrat självförtroende och minskat sömnbehov.

Samsjuklighet förekommer också. Den svåra diagnostiken gör att frekvensen bipolaritet bland patienter med autismspektrumstörningar varierat mycket mellan studier, från 2 till 21 procent.<sup>81</sup> I en studie av patienter med autismspektrumstörning utvecklade 5 procent manier, 5 procent både manier och depressioner, 2,3 procent depressiv psykos, 6 procent depression och 2,3 procent depression med ångest.<sup>82</sup> Om de affektiva episoderna blir mer långvariga och typiska maniska symtom tillkommer bör samsjuklighet övervägas. Ärftlighet är särskilt viktigt att undersöka som stöd för misstänkt bipolaritet vid autism eller andra situationer där symtombilden är mer svårvärderad.

## *Missbruk*

Missbruk kan utlösa affektiva symtom. Centralstimulantia (amfetamin, kokain, crack) utlöser maniliknande episoder. Alkoholberusning kan förväxlas med mani/hypomani, i alla fall i efterhand. I stort sett samtliga missbruksdroger kan utlösa depressioner. Samtidigt är det hög samsjuklighet mellan missbruk och bipolär sjukdom. Livstidsprevalensen är omkring 50 procent för missbruk vid bipolära syndrom.<sup>57</sup> Under episoder av mani/hypomani är festande och missbruk mycket vanligt. Det är i sådana fall viktigt att undersöka vad som började först, de bipolära symtomen eller drog användningen. Diagnosen bipolär sjukdom kan också övervägas om

en manisk episod kvarstår påtagligt längre tid än förväntat efter det att drogabstinensen avklingat.

Det är en god regel att göra en urinscreening för droger vid alla akuta manier och alltid inkludera en utredning av missbruk och beroende i en utredning av affektiv sjukdom. Screeningskalor som AUDIT och DUDIT är användbara och vissa enheter tar rutinmässigt blod- och urinprover med screening för missbruk.

### *Andra psykiatriska differentialdiagnoser*

Även patienter med andra tillstånd såsom konfusionstillstånd, stresstillstånd och panikångest kan bli uppvarvade på ett sätt som kan förväxlas med mani eller hypomani. Konfusion är ovanligt vid mani (men kan förekomma vid de mest uttalade formerna av mani, så kallad deliriös mani som är ett livshotande tillstånd). Vid stresstillstånd är uppvarvningen ospecifik och reaktiv. Panikångestens typiska attackvisa karaktär och typiska symtombild av intensiv rädsla kombinerat med kroppsliga symtom går oftast att skilja från mani/hypomani. Samsjuklighet med ångestsyndrom är mycket vanlig och särskilt vid debut före 18 års ålder.<sup>15</sup> Livstidsprevalensen för någon form av ångestsyndrom har noterats i upp till 90 procent av patienter med bipolär sjukdom.<sup>57</sup> Förloppet påverkas negativt och specifik behandling för ångeststörningen kan krävas.<sup>83</sup>

### *Icke-psykiatriska differentialdiagnoser*

Andra sjukdomar än de psykiatriska kan ge affektiva symtom eller i vissa fall utlösa en bipolär sjukdom (sekundär bipolaritet). Detta bör särskilt beaktas om affektiva symtom uppkommer i samband med en nydebuterad sjukdom eller nyligen påbörjad medicinering. Vid många internmedicinska tillstånd förekommer både manifforma och depressiva tillstånd.

### **Neurologiska tillstånd**

När sjukdom påverkar hjärnregioner som medierar kognition, affekt, motivation och motorik kan sekundär bipolär sjukdom uppstå.<sup>84,85</sup> Cerebrovaskulära sjukdomstillstånd, traumatiska hjärnskador och hjärntumörer som involverar subkortikala strukturer eller särskilt vänster frontallob är associerade med högre förekomst av depression.<sup>86</sup> Sjukdomstillstånd i höger frontallob är associerade

med sekundär mani. Sekundär mani har också associerats med lesioner i orbitofrontala och basotemporala regioner.<sup>87,88</sup> Senare sammanställningar har dock ifrågasatt en så tydlig lateralisering av de affektiva symtomen.<sup>89</sup> Därutöver ökar tidigare depression risken att utveckla en sekundär mani. Sekundära fullödiga bipolära tillstånd har noteras vid lesioner i striatum och thalamus.<sup>90</sup> Beteendestörningar och depressionssymtom förekommer ofta hos patienter med Huntingtons sjukdom eller Parkinsons sjukdom och kan förekomma även när rörelsestörningar inte är framträdande.<sup>91,92</sup> Progressiv supranukleär pares är en sjukdom som liknar Parkinsons sjukdom där sekundär depressivitet kan förekomma. Neuroinflammatoriska tillstånd som amyotrofisk lateral skleros (ALS) och multipel skleros (MS) är associerade med depression, men MS även med mani-forma tillstånd.<sup>93,94</sup>

Prevalensen av depression är förhöjd vid epilepsi, särskilt temporallobsepilepsi.<sup>95,96</sup> Epileptiska anfall kan gå med beteendestörningar som kan misstas för mani. De är dock som regel betydligt mer kortvariga än de fyra dagar som satts som gräns för hypoman episod och har ofta en abrupt inledning och avslutning som gör att epilepsi kan misstänkas.

Andra neurologiska tillstånd av intresse vid depressivitet är normaltryckshydrocefalus och migrän.<sup>97</sup> Hög förekomst av migrän har kopplats till bipolär sjukdom typ II.<sup>98</sup>

Ospecifika frontala syndrom kan ge symtom som viljelöshet, apati, passivitet, överätande och känslomässig likgiltighet som kan förväxlas med depression.<sup>99</sup> Vid dessa syndrom finns också ofta nedsättningar i språk, minne och exekutiva funktioner. Förändringar med atrofi eller andra skador i frontalloberna syns ofta vid magnetkameraundersökningar och man finner vanligen avvikelser vid kognitiv testning.<sup>100</sup> Frontallobsdemens och frontala skador av annan genes kan uppträda med symtom som impulsivitet, irritabilitet och hämningsslöst beteende. Dessa kan te sig som uppvarvning och förväxlas med mani.<sup>101</sup>

### **Endokrinologiska tillstånd**

Endokrinologiska tillstånd som associerats med depression är diabetes mellitus och autoimmuna sjukdomar som systemisk lupus erytematosus och reumatoid artrit. Tillstånd som påverkar omsätt-



ningen av kortikosteroider, som Cushings syndrom och binjurebarksinsufficiens (Addisons sjukdom) samt sjukdomar i thyreoidea som påverkar omsättningen av kalcium och sköldkörtelhormon, har associerats med både mani och depression. Behandling med kortison kan utlösa både manier och depressioner. Hyperparathyroidism har som vanligaste debutsymtom vaga neuropsykiatriska symptom som depression, uttrötthet, muskelsvaghet och kognitiva besvär. Hypercalcemi kan också förorsakas av malignitet, sarkoidos, hyperthyreos, diuretikaintag med mera.<sup>102</sup> Litiumbehandling kan utlösa en sekundär hypothyreos.<sup>103</sup> Därför bör alltid bestämning av sköldkörtelfunktion och kalciumnivåer i blodet ingå i en utredning av affektiv sjukdom. Premenstruellt syndrom är associerat med depression.

Låga nivåer av B<sub>12</sub> och folat har kopplats till både depression och terapieresistens vid depression. Kontrollerade studier av tillskott av B<sub>12</sub> och/eller folat saknas.<sup>104</sup> Epidemiologiska studier visar en koppling mellan låga D-vitaminnivåer och depression. Studier av D-vitamintillskott i måttliga dagliga doser (800 IU) eller en årlig högdos (500 000 IU) har dock varit negativa.<sup>105</sup> En mindre placebokontrollerad studie av depression påvisade signifikant bättre effekt av D-vitamin i hög dos (1 500 IU/dag) i kombination med fluoxetin jämfört med fluoxetin i kombination med placebo.<sup>106</sup> Varningar för svårigheter med provtagning, överdrivna förväntningar av positiva effekter samt risker med behandling med D-vitamin har också utfärdats.<sup>107</sup>

### Övriga medicinska tillstånd

Internmedicinska tillstånd som associerats med depression är hjärtsvikt, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, leversvikt, njursvikt, sömnapné syndrom och cancer. Affektiva tillstånd kan förekomma postoperativt. Hematologiska sjukdomar som pernicios anemi har associerats med både depression och mani, och sicklecellanemi med depression. Infektiösa tillstånd som HIV-infektioner, neuroborrelios och neurosyfilis har associerats med depression och mani. Genetiskt betingade tillstånd av intresse vid affektiv sjukdom är Klinefelters syndrom, Wilsons sjukdom, pofyri, fragile X samt familjär inlagring av kalcium i basala ganglier (Fahrs sjukdom). Slutligen kan flera olika sorters farmaka utlösa affektiva tillstånd – särskilt noteras vanligt förekommande preparat typer som till exempel  $\beta$ -blockerare, meflokin, dopaminagonister och kortison.

## Handläggning

I den psykiatriska utredningen ska därför alltid kroppsliga symtom och medicinering efterfrågas. Kroppsundersökning, hjärnabbildning, EEG och blod- och urinprovsscreening kan ingå i varierande utsträckning (se faktaruta 2:5). Det är alltid bra att inför en eventuell farmakabehandling kartlägga vikt, blodtryck, leverprover och metabola blodprover. Vid debut av bipolär sjukdom hos äldre är det klokt att alltid inkludera en hjärnabbildning i utredningen.

FAKTARUTA 2:5

### SCREENING FÖR ICKE-PSYKIATRISK SJUKDOM:

- Anamnes för kroppslig sjukdom.
- Kartläggning av medicinering.
- Blodtryck, längd och vikt.
- Somatiskt status vid behov.
- Hjärnabbildning och EEG vid misstanke.
- Blodstatus, elektrolytstatus (Na, K, S-kreatinin, S-Ca, S-albumin), TSH, CRP, B-glukos, blodfetter, B<sub>12</sub>, folat.

## Bipolärt spektrum

För att undvika överdiagnostik av bipolära tillstånd bör vidgade definitioner av bipolaritet ("bipolärt spektrum") tillämpas med försiktighet, och bara sedan en noggrann utredning gjorts där alternativa förklaringar beaktats. Om sådan utredning skett kan spektrumdiagnoser i vissa fall vara tillämpliga.

Diagnosen "annan specificerad bipolär och relaterad störning" kan övervägas när en patient i övrigt visar en för bipolär sjukdom typisk symtombild (tydlig episodicitet, depressioner, euforiska upparvarningar), men då de hypomana eller maniska episoderna är kortare än de stipulerade 4 respektive 7 dagarna eller om antalet symtom inte riktigt når upp till det föreskrivna antalet. Man bör ange på vilket sätt episoden är typisk och på vilket sätt den avviker från de gängse diagnoserna bipolär I, bipolär II eller cyklotymi. Att godkända kortare episoder än två dygn eller färre symtom än tre som hypomana episoder medför stor risk för feldiagnostik.

När en patient utvecklar tydliga manier eller upprepade gånger hypomanier vid behandling med antidepressiva mediciner kan diagnosen "substans/medicinutlöst bipolär eller relaterad störning" markera att patienten bör behandlas med stämningsstabiliserande

farmaka snarare än med antidepressiva. På motsvarande sätt kan diagnosen ”bipolär och relaterad störning utlöst av annat medicinskt tillstånd” tillämpas när manier/hypomanier uppkommer endast i samband med andra medicinska tillstånd.

När patienter med kortvariga psykoser av oklar natur kombinerat med tydliga depressioner och fria intervall också svarar på stämningsstabiliserande farmaka, eller när patientens tillstånd är tydligt bipolärt men information saknas för subtypning, kan diagnosen ”ospecificerad bipolär och annat tillstånd” vara motiverad. Ärftlighet för bipolaritet ökar motiven för en bipolär klassificering.

När den kliniska bilden är otydlig är det många gånger bättre att avvakta med bipolär diagnos och följa det fortsatta förloppet.<sup>23,25</sup>

## Diagnostik före 18 års ålder

De diagnostiska kriterierna för mani och bipolaritet är desamma för barn och unga som för vuxna i både DSM-5 och ICD 10. Vid depression är skillnaden att irriterat stämningsslag likställs med nedstämdhet som ett generalkriterium. De diagnostiska övervägandena följer mycket väl principerna för diagnostik bland personer över 18 år.

Det som främst komplicerar diagnostiken bland unga är att enskilda kriterier och symtom mycket ofta överlappar mellan olika diagnoser. Det gäller särskilt för irriterabilitet, som mycket ofta förekommer och är en anledning till vårdkontakt. Irriterabilitet är kriterium vid 6 olika störningar (depression, mani, generaliserad ångest, trotssyndrom, uppförandestörning och PTSD) och associerat symtom i flera andra (ADHD, autismspektrum, tvångssyndrom, anpassningsstörningar och mental retardation).<sup>108</sup>

Barn utvecklas snabbt och är mer påverkade av miljöfaktorer än vuxna. Det kan då vara svårare att avgöra om en förändring i beteende beror på yttre omständigheter. Reaktion på terminsstart eller ökande och för stora krav i skola och liv (jämfört med egna förutsättningar) kan missas och försämringen kan i stället te sig spontan och episodisk.

Med sjunkande debutålder ökar samsjukligheten med ADHD, trotssyndrom och ångestsyndrom. Det finns därför ofta ett ”brus” av symtom från andra störningar och svårigheter. Särskilt överlappning gentemot ADHD (se avsnittet om differentialdiagnos ovan) ökar ju yngre patienten är. ADHD av kombinerad eller hyperaktiv

typ har ofta affektiv dysreglering som ett associerat symtom parallellt med brister i exekutiv funktion.<sup>66</sup> I gengäld brukar ärftligheten vara större vid lägre debutålder och kan då bidra till diagnostiken.<sup>108</sup>

En ny differentialdiagnos i DSM-5 är Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD). Den nyskapade diagnosen DMDD syftar till att råda bot på att bipolär UNS i DSM-IV och nordamerikansk tradition fått en alltför vidsträckt och heterogen population där kraven på episodicitet blivit för låga. Man har särskilt varit bekymrad över den omfattande förskrivningen av psykosmedel till unga med diagnos bipolär sjukdom UNS utifrån studier på bipolär I. DMDD har placerats in bland depressiva störningar för att där fånga unga med kombinationen långdragen negativ affekt och besvärliga utbrott av ilska. Man stöder sig mestadels på data från forskningsgruppen runt Ellen Leibenluft på National Institute of Mental Health (NIMH) där man studerat det mycket närliggande begreppet Severe Mood Dysregulation (SMD).<sup>109</sup> Ärftlighet och longitudinella studier pekar mot att SMD mest troligt ligger inom diagnosområdena ångest, depression, beteendestörningar och missbruk i vuxen ålder. Invändningen mot DMDD är att många barn med ilskeutbrott kan rymmas inom ADHD, men då utan ett ihållande negativt stämningsläge. Barn med utbrott kan också fylla kriterier för depression, autismspektrumstörning och ångestsyndrom. Ilskeutbrott skulle i sådana fall bättre kunna anges som en tilläggs-specifiering till befintliga diagnoser (ref. Carlson GA, 2012, presentation vid AACAP, San Francisco).

Vid DMDD och SMD är samsjukligheten med ADHD och trotsyndrom mycket hög (80–90 procent).<sup>109</sup> Diagnosen trotsyndrom bortfaller och ersätts helt av DMDD om den sistnämnda diagnosen uppfylls. Unga med DMDD uppvisar en stor funktionsnedsättning, men studier av specifik behandling saknas. Det ligger nära till hands att rikta insatser, och i synnerhet de farmakologiska, mot den nästan alltid förekommande samsjukligheten av ADHD parallellt med psykosocial behandling som vid trotsyndrom. DMDD ska ha debuterat i barndomen före 10 års ålder. Om man vid utredning av en vuxen patient finner kontinuerligt svängande korta perioder av uppvarvning av irriterbar typ som har rötter i barndomen, eventuellt med episodisk depression eller kronisk dysfori, bör diagnoser som ADHD och trotsyndrom övervägas. DMDD ska inte diagnosticeras efter 18 års ålder.

**KRITERIER FÖR DISRUPTIVE MOOD DYSREGULATION DISORDER (DMDD) I FÖRKORTAD FORM**

- Ilskebrott (verbala eller fysiska) av onormal grad med frekvens minst tre gånger per vecka.
- Stämningläget mestadels observerbart negativt (irritabelt eller dystert).
- Duration minst ett år och högst 3 månaders fritt intervall.
- Debut före 10 års ålder, men diagnos sätts inte före 6 års ålder och inte efter 18 år.
- Det ska inte ha förekommit någon episod av mani eller hypomani.
- Utbrotten av ilska sker inte enbart under depressionsepisoder eller förklaras bättre av andra psykiatriska diagnoser (till exempel autism eller PTSD).

Vid diagnostik av unga, tänk på:

*Ärftlighet.* Man bör gå igenom samtliga första- och andragsläktingar vad gäller diagnoser inom det affektiva spektrat, psykosser, missbruk, beteendestörning och ADHD och kanske inte helt lita till en klinisk diagnos utan värdera diagnosen utifrån beskriven sjukdomsbild och svar på behandling.

*Depression hos förälder.* En annan viktig aspekt är att parallellt med information om genetisk sårbarhet så kan en pågående affektiv sjukdom hos förälder identifieras. Att hjälpa föräldrar till behandling för egna psykiatriskt tillstånd och då särskilt depression är en mycket viktig del i behandlingsupplägget för unga.

*Flera informationskällor.* Man bör alltid intervjua både föräldrar och patient. Symtombeskrivning görs bäst av förälder vad gäller att identifiera hypomana episoder och tidssamband medan barnet ofta bättre kan svara på frågor om depression och suicidalitet. Information via telefonsamtal eller skattningsskala från en mentor eller lärare är ofta av stort värde för att belysa beteendestörning, ADHD, inslag av autism men även episodicitet och funktionsnedsättning av affektiv störning. K-SADS-PL är en lämplig halvstrukturerad klinisk intervju för att sammanställa klinisk information.

*Mani eller ADHD.* Vid debut före puberteten är ADHD en vanlig diagnos medan mani är ett ovanligt tillstånd. Överväg då i första hand att affektiv dysreglering och uppvarvning sker inom ramen för

ADHD. Ett positivt utfall av behandlingsförsök med centralstimulantia stärker ADHD-diagnos. Ett positivt utfall av behandlingsförsök med antipsykotiska läkemedel är inte lika specifikt eftersom dessa mediciner dämpar såväl symtom av mani som hyperaktivitet och irritabilitet vid ADHD. En mycket tydlig episodicitet eller säkerställd bipolär sjukdom hos förälder stödjer bipolaritet även prepubertalt. Även hos tonåringar är ADHD betydligt vanligare än mani. Vid tveksamhet om det rör sig om ADHD eller mani är det klokt att följa förloppet och eventuellt göra ett behandlingsförsök med farmaka för ADHD.

*Mani och ADHD.* Samsjukligheten mellan ADHD och bipolaritet verkar medföra en tidigare debut och är så vanlig i tonåren att den nog bör uteslutas hos alla med affektiva syndrom.<sup>15, 110, 111</sup> Man ska alltid nogra intervjua patienter med misstänkt bipolär sjukdom om det förekom symtom på ADHD (sitta still, göra färdigt till exempel läxor utan omfattande hjälp, impulsiv, lätt distraherad) innan debuten av de affektiva symtomen.

*Agitation eller switch.* Unga reagerar ofta och betydligt oftare än vuxna med agitation på SSRI. Agitation ger ökad energi och uppvarvning och kan felaktigt uppfattas som en mani. Den kommer snart efter insättning eller dosökning, åtföljs ibland av ångest men inte av eufori och avklingar snabbt vid dosreduktion. Agitationen har inte någon prognostisk betydelse för effekten av SSRI eller diagnos. Manin kommer ofta senare och efter initial förbättring av depressionen samt ska åtföljas av eufori eller tydliga nytillkomna pendlingar i affekter. Trots att depressioner, som blir en del av ett bipolärt syndrom, är vanligare hos unga jämfört med vuxna så är agitation betydligt vanligare. Om man felaktigt bedömer en agitation som en switch kan det leda till tyngre och ineffektivare depressionsbehandling med väsentligt allvarligare biverkningar och under lång tid framåt. Vid tveksamhet om det rör sig om agitation eller switch bör man expektera och eventuellt reducera dosen, men vänta med att ange reaktionen som ett överslag i mani till detta är helt uppenbart för både läkare och familj.

Diagnostik hos unga är särskilt svår. Därför bör man vara särskilt nogra med att värdera diagnosen både utifrån en helhetsbedömning (prototyp) och en värdering av samtliga enskilda symtom (krite-

rier), samla in beskrivning från flera informanter (inklusive skola), observera prospektivt via stämningdagbok samt vid diagnostisk värdering ta stor hänsyn till livssituation.

## Bedömning av symtomgrad

En helhetsbedömning av svårighetsgraden av en patients totala symtombild kan göras genom den mycket enkla skalan "Clinical Global Impressions – severity" (CGI-S) där den totala sjukdomsgraden bedöms på en sjugradig skala från "utan symtom" till "den svårast sjuka patient".<sup>112</sup> Trots sin enkelhet har CGI-S visat acceptabel tillförlitlighet och bra användbarhet.<sup>113</sup> EQ-5D är en självskattningsskala för allmän hälsostatus, som är diagnosoberoende och därför kan användas till alla psykiatriska patienter inklusive patienter med bipolär diagnos.<sup>114</sup> Global Assessment of Functioning (GAF) är en skala för en sammanfattande klinisk bedömning som innefattar både symtombild och funktionsförmåga. Resultatet av GAF-skattningen redovisas som en heltalssiffra mellan 0 och 100.

För bedömning av depressionsgrad finns flera skalor att välja mellan. MADRS är väl etablerad såväl inom svensk klinisk praktik som inom internationell forskning och finns både i en intervjuversion och i en självskattningsskalas version.<sup>115, 116</sup> För bedömning av mani-grad finns översatt till svenska intervjuversionen Young Mania Rating Scale (YMRS).<sup>117</sup> Självskattningsskalan AS-18 är ett alternativ för att samtidigt låta patienterna självskatta mani- och depressions-symtom.<sup>118–120</sup>

# 3. Farmakologisk behandling och ECT vid bipolär sjukdom

## Rekommendationer i sammanfattning

- För behandling av akut mani och hypomani i monoterapi har haloperidol, olanzapin eller risperidon den starkaste dokumentationen för effekt. Även andra neuroleptika (quetiapin, aripiprazol och ziprasidon) samt litium, valproat och karbamazepin har evidens för manibehandling i monoterapi och kan ibland vara att föredra på grund av deras speciella effekt- och biverkningsprofiler. Vid svår mani eller terapisivikt rekommenderas att kombinera litium eller valproat med olanzapin eller risperidon. Haloperidol, aripiprazol, olanzapin och zuclopentixolacetat finns att tillgå i injektionsform vid fulminant mani. Kombinationen haloperidol och prometazin har relativt god evidens. Vid terapisivikt kan ECT övervägas och vid livshotande deliriös mani måste ECT ges.
- För behandling av bipolär depression har quetiapin god evidens vid bipolär sjukdom typ I och II. Kombinationen av ett antidepressivt läkemedel+ stämningsstabiliserare eller litium+ lamotrigin har också dokumentation. Lamotrigin och litium i monoterapi mot depression har svag vetenskaplig dokumentation. För allvarig depression med hög suicidrisk, psykotiska symtom eller tydlig motorisk hämning rekommenderas ECT.
- Vid affektiva blandtillstånd kan olanzapin, aripiprazol och quetiapin samt valproat vara effektiva. Ofta krävs kombinationsbehandling som vid mani. ECT kan vara effektivt.



- Som återfallsförebyggande behandling vid bipolär sjukdom typ I har litium god evidens och är förstahandsbehandling, med bättre effekt vid litiumnivåer på 0,8 eller högre. Tillägg av quetiapin, olanzapin, antidepressiva, lamotrigin eller aripiprazol är evidensbaserade alternativ om monoterapi med litium inte ger stabilisering. Dessa preparat, liksom valproat, har i monoterapi svag dokumentation för profylax men används ofta på klinisk grund när litium inte fungerat eller är olämpligt. Depotneuroleptika kan vara ett alternativ för att förebygga mani när annan behandling inte går att genomföra. Det saknas i stort sett evidens för hur återfallsprofylax vid bipolär sjukdom typ II ska genomföras. Lamotrigin, quetiapin och antidepressiva används på klinisk grund samt litium eller valproat i svåra fall.
- För behandling av unga upp till 18 år är evidensläget osäkrare men med vissa undantag liknar rekommendationerna de för vuxna. Vid mani har psykosmedlen god evidens. Olanzapin ska dock undvikas till unga förutom i helt akut fas på grund av den betydligt större risken för allvarlig viktökning och metabol störning. Litium och valproat har svagare evidens men lindrigare biverkningsprofil. Vid bipolär depression bland unga är farmakologisk evidens mycket svag. Behandlingen bör i första hand vara psykoterapeutisk. Litium eller lamotrigin eller kombinationen litium + lamotrigin är ofta angivna som förstahandsmedel. Extrapolering av vuxendata för quetiapin kan även övervägas trots en negativ studie på unga. Även kombinationen olanzapin+fluoxetin kan övervägas. Risken för svår viktökning måste då beaktas och kan medföra behov av preparatbyte eller farmakologiska motåtgärder på grund av aptitstegringen.
- Som kvalitetsindikator föreslås andel av patienter med bipolär sjukdom typ I som behandlas med litium eller annan återfallsförebyggande medicin.

Den vetenskapliga litteraturen kring farmakologisk behandling av bipolär sjukdom är omfattande. En av de senast utgivna översikterna fann 4 985 kontrollerade studier och 877 rekommendationer för farmakologisk behandling av bipolär sjukdom.<sup>121</sup>

I det materialet finns det många studier av lågt evidensvärde vilket gör att det vetenskapliga underlaget för behandlingsrekommendationer har stora luckor och delvis är svårtolkat. Det har

under de senaste åren utgivits flera ambitiösa behandlingsrekommendationer som försökt värdera evidensen och ge rekommendationer. Dessa har utgivits av en amerikansk expertgrupp<sup>122</sup> (2005), en australisk arbetsgrupp<sup>123</sup> (2009), den brittiska organisationen för psykofarmakologi<sup>124</sup> (2009), ett gemensamt dokument från en kanadensisk expertgrupp och det internationella sällskapet för bipolär sjukdom<sup>125</sup> (2009). 2009 och 2010 publicerade det internationella sällskapet för biologisk psykiatri (WFSBP) uppdaterade riktlinjer för behandling av akut mani och bipolär depression.<sup>126,127</sup> Under 2012 har riktlinjer från en arbetsgrupp inom WPA (World Psychiatric Association) och tyska nationella riktlinjer publicerats från det tyska bipolärsällskapet (DGBS) gällande såväl akutbehandling som profylax vid bipolär sjukdom.<sup>121,128</sup> De taiwanesiska riktlinjer som publicerades 2013 har inte beaktats eftersom de byggde på ovan nämnda riktlinjer från WFSBP.<sup>129</sup> Utöver det finns aktuella meta-analyser.<sup>130</sup>

Med hänsyn till att etiologin och patofysiologin av bipolär sjukdom inte är klarlagda samt den omfattande och komplexa vetenskapliga dokumentationen är det naturligt att olika terapirekommendationer kommer till delvis olika slutsatser. Vi har valt att inte själva göra en egen ny evidensvärdering, utan baserar rekommendationerna på svenska terapitraditioner och ovan nämnda terapiöversikter, särskilt de två senast publicerade riktlinjerna från WPA och DGBS.

Dokumentationen för unga under 18 år vilar på nordamerikanska studier samt extrapolering från studier på vuxna.<sup>131,132</sup> Ett problem med flera av de studier som gjorts är hög samsjuklighet med ADHD och trotssyndrom samt låg medianålder, vilket pekar mot att det inte är samma patienter som i svensk diagnostisk tradition.<sup>133</sup>

**EVIDENS FÖR EFFEKT OCH BIVERKNINGSRISKER MED  
OLIKA PREPARAT ANVÄNDA VID BIPOLÄR SJUKDOM**

TABELL 3:1

	Litium	Valproat	Lamo- trigin	Karbama- zepin	Olan- zapin	Risper- idon	Que- tiapin	Aripri- prazol	Halo- peridol
<b>EFFEKT</b>									
Akut mani	++	++	+	++	+++	++	++	++	++
Akut depression	+		+	+	++	o	+++	o	-
Profylax mani	+++	++	+		++	+	++	o	
Profylax depression	++	+	++	+	++	-	+	+	-
<b>BIVERKAN</b>									
Sedering	o	++	o	++	+++	++	+++	+	+
Kognitiva biverkningar	++	++	+	++					
Viktuppgång	+	++	o	+	+++	++	++	o	
Njurbiverkan	++	+	o	o					
Leverpåverkan		++			+				
EPS					+	++	+	+	+++
Tremor	+++	+	+	o				++	
Yrsel				+++			++		
Hudbiverkan									
Blodbild		++		++					
Sköldkörtel	+++								
Prolaktinstegring						+++			+++

Antal + indikerar grad av evidens samt risk för biverkan. o avser att evidensen talar för att biverkan saknas. - betyder att evidensen talar för negativ effekt. Tom ruta betyder att det saknas tillräcklig information. Tabellens evidensgradering är modifierad efter de tyska S<sub>3</sub>-riktlinjerna.<sup>128</sup> Biverkningsrisken är modifierad efter Mahli och Cha.<sup>134,135</sup>

## Litium

Litium är den klassiska medicinen mot bipolär sjukdom med mer än 60 års användning. Medlet ansågs traditionellt ha effekt mot alla faser av den bipolära sjukdomen och även med moderna krav på evidens har medlet god evidens som akutbehandling för mani och som återfallsförebyggande. Vid behandling med litium mot akut

mani rekommenderas s-koncentrationer i det övre och strax över det rekommenderade intervallet vid profylax (0,8–1,2). En sådan högdosbehandling kräver tät monitorering av blodkoncentrationer var annan eller var tredje dag. Man kan notera att litium är den enda medicin som i de tyska behandlingsrekommendationerna får högsta rekommendationsgrad som återfallsprofylax, vilket också stämmer med svenska och skandinaviska terapitraditioner.<sup>128</sup>

Data som stöder återfallsförebyggande och akutbehandlande effekt mot bipolär depression är svagare, även om meta-analyser tyder på att litium har en återfallsförebyggande även för depression vid bipolär sjukdom.<sup>136</sup> Litium har också en självmordsförebyggande effekt.<sup>137</sup>

Effekten vid akut bipolär depression är mer omdiskuterad. Flera äldre studier har tytt på att litium har effekt mot bipolär depression och i SBU:s rapport från 2004 ansågs medlet ha effekt mot bipolär depression<sup>6</sup>, men den enda moderna kontrollerade studien kunde inte påvisa sådan effekt.<sup>138</sup>

Litium är särskilt effektivt i långtidsbehandling av patienter med klassisk typ av bipolär sjukdom, det vill säga en klinisk bild med tydlig episodicitet, euforiska manier/hypomanier och depressioner av melankolisk typ.<sup>121</sup> Vissa data stöder att litium är effektivare när en patients affektiva destabilisering börjar med en manisk/hypoman fas före en depressiv fas och ett fritt intervall (MDI-mönster) jämfört med när depression föregår mani/hypomani och fritt intervall (DMI-mönster).<sup>139</sup> Det finns studier som visar att den återfallsförebyggande effekten är starkare vid litiumnivåer i det högre intervallet ( $\geq 0,8$ ) än vid låga koncentrationer.<sup>140,141</sup> En första åtgärd vid en instabil bipolär sjukdom som litiumbehandlas är därför att bestämma serumkoncentrationen och eventuellt höja litiumdosen.

Litium kan ge biverkningar i form av tremor, diarré, ökad urinmängd och törst. Litium kan också utlösa eller förvärra psoriasis hos predisponerade individer samt förvärra acne. Vissa patienter upplever att litium påverkar kognitiv förmåga och minskar emotionell reaktivitet, och studier tyder på att litium kan ge sådan påverkan, men att denna som regel är liten.<sup>142</sup> Därför bör man alltid överväga annan orsak till en kognitiv påverkan hos en bipolär patient, till exempel pågående depression eller resttillstånd efter affektiva skov, innan man skyller den på litium.

Utveckling av hypothyreos är relativt vanlig. Cirka en fjärdedel

av långtidsbehandlade patienter behöver substitution med thyreoideahormon. Litiumutlöst hyperparathyroidism förekommer också, men är betydligt mindre vanlig. Litium ökar urinmängden genom påverkan på njurtubuli, som ger ett hämmat återupptag av vatten och innebär en funktionell nedsättning. Påverkan är som regel lindrig och reversibel, men kan vid långvarig litiumanvändning bli kraftig och irreversibel. Huruvida litium i de gängse använda terapeutiska intervallen, 0,5–0,9 mmol/l skadar njurarnas filtrationsförmåga har varit omdiskuterat.<sup>143</sup> En aktuell översikt konkluderar att litium förorsakar en måttlig sänkning av njurfunktionen. Enligt översikten ansågs dialyskrävande njursvikt vara en mycket ovanlig komplikation som drabbade omkring 1 procent av patienter som använt litium i över 15 år.<sup>144</sup> Litium har ett smalt terapeutiskt intervall. I toxiska koncentrationer kan den ge allvarliga komplikationer med njur- och hjärnskador.<sup>145</sup>

Tidigare ansågs litium vara kontraindicerat vid graviditet. Moderna data tyder visserligen på att litium kan ge en ökad risk för hjärtmissbildningar, men risken är låg och missbildningarna vanligen lindriga. Litium är därför ofta förstahandsval när profylax mot återfall i bipolär sjukdom under graviditet och postpartum bedöms nödvändig för att undvika allvarliga skov av sjukdomen (se kapitel 4).

Barn och unga tolererar litium förhållandevis väl. Ett särskilt bekymmer är tonåringar med pågående acne, som ofta upplever försämring av acne som en mycket belastande biverkan. Ett positivt svar på litium kan vara ärftligt.<sup>146</sup> Information om att en förälder eller andragsgradssläkting haft god nytta av litium är ett bra stöd vid behandlingsval.

Litium är förstahandsalternativ för långtidsbehandling av bipolär sjukdom typ I, men användningen kräver goda kunskaper om dosering och hantering av biverkningar/toxicitet samt en god organisation för monitorering (se faktaruta 3:1). Litium är också ett alternativ för behandling av bipolär sjukdom typ II, särskilt om sjukdomsbilden är klassisk med euforiska hypomanier, depressioner och tydliga fria intervall. Litium är användbart vid akut mani, i första hand om patienten redan står på litiumbehandling eller om man redan under akutfasen planerar för långtidsprofylax. Evidensen för behandling av bipolär depression är svag, men litium kan ändå i vissa fall vara ett behandlingsalternativ för behandling av en pågående bipolär depression, om man har rådru och avser att inleda långtidsprofylax.

**LITIUM**

Preparat: Lithionit® (litiumsulfat, 6 mmol litium/tablett). Alternativt preparat: litiumkarbonat (8 mmol/tablett, licenspreparat). Rekommenderad s-koncentration: 0,5–0,9 mmol/l. Vid användning mot akut mani rekommenderas s-koncentrationer över detta intervall (0,8–1,2), vilket kräver tät monitorering var annan eller var tredje dag.

Vanlig startdos vid dositering: 1+0+1, s-li vid steady-state efter 5–7 dagar för dosjustering. Vid behov av snabb dosupptrappning kan doserna vara 2+2 eller 3+3. S-li bör då monitoreras tätare, till exempel var tredje dag.

Vanliga biverkningar:

- Tremor. Brukar avta. Kan behandlas med en låg dos av  $\beta$ -blockerare.
- Diarré. Det kan hjälpa att ta Lithionit direkt efter matintag. Eventuellt byte till litiumkarbonat eller litiumcitrat, som enligt klinisk erfarenhet ger en lägre risk för diarré.
- Ökad urinmängd. Mät u-dygnsmängd. Polyuri = över 3 liter urinmängd/dygn. Ge eventuellt amilorid, som enligt klinisk erfarenhet kan minska urinmängder vid litiumutlöst polyuri.
- Acne. Behandling med acnepreparat. Hudläkarkonsult.
- Förvärrad psoriasis. Hudläkarkonsult.
- Håravfall. Sänk dos. Ibland utsättning.
- Kognitiva och emotionella biverkningar. Differentialdiagnoser – depression? Sänk eventuellt s-koncentration.
- Viktuppgång. Ge kost/motionsråd vid insättning, särskilt att helt undvika söta drycker i samband med ökad törst. Li påverkar inte blodfetter eller b-glukos. Monitorera vikt, bukmängd, b-glukos och blodfetter för att utesluta annan patologi.
- Njurskador. Vanligt med tubulipåverkan – kan bli irreversibel. Det är ovanligt med glomeruliskador vid normala litumkoncentrationer. Intoxikationer kan ge skador. P-kreatinin eller en mer omfattande clearancebestämning (till exempel iohexolclearance) bör göras innan litiuminsättning och p-kreatinin bör sedan bestämmas minst årligen. Bestämning av dygnsmängd urin ska göras vid anamnes på stora urinmängder.
- Hypothyreos.<sup>103</sup> Vanligt, kan debutera snabbt efter litiuminsättning. Monitorera TSH efter 1, 2, 3, 6, 9 och 12 månader. Därefter minst halvårsvis. Levaxinsubstitution vid behov.
- Hyperparathyreodism. Mycket ovanligt. Vid förhöjt s-ca bör provet tas om tillsammans med s-albumin och om förhöjningen kvarstår bör man bestämma parathyroideahormon (PTH). S-ca ska ingå i årlig monitorering.

Toxiska nivåer av s-li: >1,5 mmol/l – lindrig/måttlig intoxikation, >2,5 mmol/l – allvarlig intoxikation och >3 mmol/l – livshotande.

Innan litiuminställning ta p-kreatinin, TSH, s-ca, b-glukos, blodtryck, längd, vikt. En mer omfattande clearancebestämning (till exempel io-hexolclearance) bör göras vid misstanke om njursjukdom och undersökningen görs vid vissa centra rutinmässigt. Vid litiuminsättning ta s-litium en gång per vecka till 3 stabila värden på avsedd nivå.

För monitorering tas som miniminivå s-li 2 gånger per år. P-kreatinin, TSH, s-ca, b-glukos, blodtryck och vikt minst en gång per år.<sup>1</sup>

## Antiepileptika

Flera antiepileptika används i behandlingen av bipolär sjukdom.

### *Valproat*

Valproat har under ett par decennier varit det näst mest använda medlet för långtidsprofylax vid bipolär sjukdom. Den starkaste evidensen finns för akutbehandling av mani. Data tyder också på effektivitet mot både den maniska och depressiva komponenten vid blandtillstånd. Evidensen för effekt vid bipolär depression är svag och i långtidsterapi är evidensen vid profylax mot mani starkare än för depression.<sup>121, 128</sup>

Biverkningarna består bland annat i trötthet, magbiverkningar, viktuppgång och håravfall. Under det första året av valproatbehandling ska leverprover och blodstatus monitoreras eftersom leverskador och trombocytopeni kan induceras. S-valproat kan vägleda dosering. Valproat kan inducera fosterskador och misstänks öka risken för polycystiskt ovariesyndrom (PCO). Man ska så långt möjligt undvika valproat för kvinnor i fertil ålder och under graviditet.

Det finns lång erfarenhet av valproat till unga och det finns även en kontrollerad studie med positiv effekt. Valproat kan kombineras med litium medan kombination av valproat med viktökande psykosmedel kan innebära en särskilt besvärlig viktökning.

### *Lamotrigin*

Lamotrigin har visat effekt som återfallsförebyggande mot depression.<sup>147, 148</sup> Studierna har dock haft en så kallad anrikad design, vilket gör att den effekt som påvisats i dessa studier inte är direkt över-

förbara till klinisk vardag. Medlet kan dock i monoterapi vara ett alternativ vid profylax mot depressionsåterfall vid bipolär II när depressioner dominerar symtombilden och hypomaniernas intensitet är måttlig och manier aldrig förekommit, eller när det endast förekommer farmakautlösta hypomanier/manier.

Lamotrigins evidens för behandling av akuta skov av bipolär depression är mer kontroversiell. I den första kontrollerade studien visade signifikant effekt vid bipolär depression och stora förhoppningar ställdes till medlet. Sedan dess har flera negativa studier publicerats. Detta gör att flera expertkommittéer inte anser att medlet har visat effekt som akutbehandling.<sup>121,128</sup> En meta-analys har dock kunnat stödja att medlet kan ha viss effekt, vilket gör att vissa expertkommittéer fortfarande rekommenderar lamotrigin i monoterapi som ett möjligt alternativ vid bipolär depression.<sup>125,126</sup> Denna arbetsgrupps slutsats är att dokumentationen för lamotrigins effekt mot akut bipolär depression är för svag för att medlet generellt ska kunna rekommenderas som monoterapi vid bipolär depression.

En viktig biverkan av lamotrigin är dess benägenhet att utlösa överkänslighet i huden. Omkring 10 procent av patienterna utvecklar ett utslag, som kan progrediera till allvarliga avstötningsreaktioner (Steven-Johnssons syndrom) om inte läkemedlet utsätts snabbt. För att minska risken för hudutslag ska alltid doseringen trappas upp långsamt under fyra veckor och patienterna ska informeras om att sätta ut medicinen om de får utslag. Andra biverkningar som förekommer är yrsel, huvudvärk och magbiverkningar. Medlet medför dock inte sexuella biverkningar och viktuppgång. Beaktas risken för hudbiverkningar har medlet ofta en bra total biverkningsprofil.

Lamotrigin har i vissa undersökningar givit en antydd ökning av missbildningar i högre doser (>200 mg), men de senaste data tyder på att risken är låg (se kapitel om graviditet).

Det finns omfattande erfarenhet av att ge lamotrigin till unga med epilepsi. Risken för allvarliga hudreaktioner förefaller något större prepubertalt.

### *Karbamazepin*

Karbamazepin har evidens för behandling av akut mani. Evidens för depressionsbehandling och långtidsprofylax är svaga. Vanliga biverkningar är trötthet, dimsyn och yrsel, särskilt vid höga doser



eller snabb dosökning. Allergiska reaktioner förekommer. Ett annat problem med karbamazepin är dess förmåga att inducera enzymer i levern som gör att andra läkemedel bryts ner snabbare. Det kan påverka koncentrationerna av bland annat lamotrigin, valproat och antidepressiva vilket kan kräva dosjusteringar av dessa läkemedel. Karbamazepin är i dag ett tredjehandspreparat.

### *Andra antiepileptika*

Topiramat, gabapentin och pregabalin har inte visat någon effekt i kliniska studier av bipolär sjukdom.

## Neuroleptika

Flera neuroleptika har evidens för effekt mot akut mani. Några har också visat effekt mot bipolär depression och för återfallsprofylax. Flera neuroleptika innebär risk för viktökning och metabola biverkningar. Detta gäller i särskilt hög utsträckning barn och unga. Aktiv monitorering och hälsofrämjande interventioner från start är av största betydelse, se Svenska Psykiatriska Föreningens riktlinjer för metabol störning vid psykisk sjukdom.<sup>149</sup>

### *Olanzapin*

Olanzapin har stark dokumentation för akutbehandling av mani. Nya data har tyder på att medlet även kan ha effekt mot bipolär depression.<sup>150</sup> Det finns också evidens att olanzapin ger en återfallsförebyggande effekt när medlet haft akut effekt.

Den främsta nackdelen med olanzapin är dess metabola effekter, med stor risk för viktuppgång, diabetes och hyperlipidemi. En särskild riskgrupp är de som visar tydlig viktuppgång redan under de första 1–2 månadernas behandling. Därför ska vikt, bukmått, blodglukos och blodlipider monitoreras på patienter som behandlas med olanzapin redan vid inledningen av behandlingen. Olanzapin kan också förorsaka trötthet och ödem. Risken för extrapyramidala biverkningar är lägre än för äldre neuroleptika, men ökar med dos.<sup>135</sup> Data tyder på att olanzapin ger liten eller ingen prolaktinstegring.<sup>151</sup>

Olanzapin finns också för injektionsbehandling i akutsituationer, men medlet kan interagera med bensodiazepiner med andningsdepression som följd.

Olanzapin är ett förstahandspreparat vid akut mani/hypomani, men dess användning på längre sikt begränsas främst av dess metabola påverkan.

### *Quetiapin*

Quetiapin har stark dokumentation för behandling av depression vid bipolär sjukdom av både typ I och typ II. Quetiapin har också evidens för akutbehandling av mani. Två studier har även visat att medlet har effekt för återfallprofylax när det dels använts i den akuta fasen, dels kombineras med litium eller valproat i underhållsbehandling.<sup>152, 153</sup>

Användningen av quetiapin begränsas främst av dess sederande egenskap. Sedering kan vara till fördel om medicinen ges på kvällen men inte sällan sitter tröttheten kvar under dagen, vilket kan vara ett kliniskt problem. Medlet kan också orsaka muntorrhet, yrsel, viktuppgång och metabola problem, varför vikt och metabola prover ska monitoreras.

Dosen vid behandling av depression är lägre (cirka 300 mg/dygn) än vid behandling av akut mani (600–800 mg/dygn). Genom de sederande egenskaperna ges i allmänheten hela eller större delen av dosen på kvällen.

Quetiapin är ett förstahandsmedel vid bipolär depression, men dess användning begränsas främst av dess risk för besvärande sedation.

### *Aripiprazol*

Aripiprazol har visat effekt mot akut mani. Medlet kan sedan minska risken för återfall i mani för de patienter som under en manisk fas svarat på aripiprazol. Evidens för behandling av bipolär depression saknas. Vanliga biverkningar är akatisi, huvudvärk och tremor. För de flesta patienter ger medlen ingen sedation eller påverkan på vikt och metabola parametrar, men det finns i undantagsfall patienter som får viktpåverkan liknande den andra atypiska neuroleptika. Medlet ger upphov till hypoprolaktinemi, men detta anses sakna klinisk relevans. Aripiprazol finns också som injektionsvätska.

Aripiprazol har en plats i akutbehandling för patienter där dess biverkningsprofil är fördelaktig och i kombination med stämningsstabiliserare i långtidsbehandling för patienter som svarat på behandlingen i en akutsituation.

### *Risperidon*

Risperidon har väldokumenterad effekt mot mani/hypomani och är ett av förstahandsalternativen på denna indikation. Det saknas i stort sett evidens för effekt mot bipolär depression och för profylax. Risperidon ger biverkningar i form av extrapyramidala symtom, viktuppgång och hyperprolaktinemi.

### *Ziprasidon*

Ziprasidon har visat effekt mot mani, men inte för depression eller som profylax. De vanligaste biverkningarna är extrapyramidala symtom, rastlöshet, sedation och yrsel. Trots sin smala effektprofil gör medlets relativt viktneutrala egenskaper att medlet har en plats när viktuppgång är ett kliniskt problem.

### *Paliperidon*

Paliperidon har visat effekt mot mani, men har inte stöd för behandling av depression eller profylax. De vanligaste biverkningarna är extrapyramidala, insomni samt huvudvärk.

### *Haloperidol*

Haloperidol är det klassiska medlet mot akut mani, prövat innan förekomsten av så kallade andra generationens antipsykotika och har god evidens på denna indikation.<sup>154</sup>

Medlet anses ge en större risk för omsvängning (switch) till depression än atypiska neuroleptika.<sup>155</sup> Medlet har ingen evidens för behandling av depression och profylax. Haloperidols användning är begränsad på grund av dess relativt höga risk för extrapyramidala biverkningar (dystoni, parkinsonism och akatisi) och hyperprolaktinemi. Extrapyramidala biverkningar resulterar ofta i dålig följsamhet i behandlingen.

Haloperidol är också ett klassiskt medel för injektionsbehandling i akutsituationer med evidensstöd.<sup>154</sup> Stöd finns att kombinationen av haloperidol och prometazin (Phenergan, licenspreparat) ger bättre effekt i akutsituationer än enbart haloperidol.<sup>156</sup> Beredskap bör finnas för att ge motmedel mot eventuella akuta motoriska biverkningar (dystoni) med exempelvis biperiden (Akineton).

## *Andra klassiska neuroleptika och depotneuroleptika*

Det finns få eller inga kontrollerade studier av andra äldre neuroleptika vid bipolär sjukdom. I en översikt av kliniska studier av äldre depotneuroleptika bedömdes de kunna ha en förebyggande effekt mot maniska återfall, men att de kunde öka risken för depression.<sup>157</sup> Risperidon i depotform har visat förebyggande effekt mot mani i kontrollerade studier, medan kapaciteten att förebygga depression är tveksam.<sup>158</sup> Depotneuroleptika kan bli aktuell vid svåra återkommande maniska skov där evidensbaserad behandling inte givit effekt eller kan genomföras. Zuklopentixolacetat (Cisordinol-Acutard) är en korttidsdepot med en effektduration på cirka tre dygn för akutanvändning mot psykosor och manier. Medlet saknar stark evidens, men har en omfattande användning i svensk akutpsykiatri mot allvarliga agiterade tillstånd.<sup>159</sup> Vid användning, särskilt i höga doser och tillsammans med andra läkemedel, kan det vara starkt sederande vilket i sådana fall gör att andning, puls och blodtryck ska monitoreras.

## Antidepressiva

I monoterapi har antidepressiva läkemedel svagt stöd som behandling av bipolär depression. Det finns enstaka studier som antyder att amitriptylin, imipramin och fluoxetin har effekt mot bipolär depression, men studierna är ofta äldre vilket gör att de får relativt låg klassning i översikter med moderna krav på evidens. Den allmänna uppfattningen, grundad på flera studier, är att antidepressiva inte ska användas i monoterapi mot bipolär depression, särskilt inte vid bipolär sjukdom typ I, på grund av risken för omsvängning (switch) till mani, hypomani eller blandtillstånd, även om det inte är klarlagt vetenskapligt att antidepressiva verkligen ökar denna risk.<sup>160</sup> I kombination med litium eller valproat anses det dock kunna vara motiverat att använda antidepressiva om andra strategier misslyckats.<sup>161</sup> I äldre studier har tranylcypromin, en irreversibel hämmare av monoaminoxidas (MAOI), visat starkare effekt än imipramin på depressioner av bipolär typ, men modern evidens saknas.<sup>162,163,164</sup> MAOI kräver också att patienten kan förmås att hålla diet, annars kan allvarliga hypertensiva kriser inträffa och medlet får inte användas tillsammans med antidepressiva och vissa analgetika, adrenalin och triptaner (se faktaruta 3:2).<sup>165,166</sup> Medlet anses dock på klinisk grund kunna vara effektivt när andra behandlingar misslyckats.<sup>167–169</sup>

## Bensodiazepiner och hypnotika

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande sömnmedel kan bli aktuella både vid maniska och depressiva episoder. Användningen begränsas av risken för toleransutveckling. En mer specifik indikation är vid katatoni, där injektioner av bensodiazepiner (bäst belagt för lorazepam) kan bryta de motoriska symtomen. Vid injektionsbehandling mot agitation intramuskulärt har bensodiazepinen lorazepam (licenspreparat) stark evidens.<sup>170</sup> Lorazepam är att föredra framför diazepam, på grund av bättre absorption från muskulatur.

## Kombinationsbehandling

Även om monoterapi är rekommenderat, så kommer detta inte att vara tillräckligt för att stabilisera majoriteten av patienter med bipolär sjukdom. Kombinationsbehandling blir då aktuellt; preparaten väljs ofta utifrån sina egenskaper i monoterapi. Det finns viktiga interaktioner att ta hänsyn till (se faktaruta 3:2). Några kombinationsbehandlingar har evidensstöd.

### INTERAKTIONER

- *Valproat – lamotrigin*: Kombinationen höjer koncentrationen av lamotrigin 2–3 gånger.<sup>171</sup> Tumregler: Vid insättning av valproat hos patient med lamotrigin: sänk dosen av lamotrigin till hälften. Vid utsättning av valproat: fördubbla lamotrigindosen.
- *Valproat – karbamazepin*: Kan också göra att koncentration av karbamazepin ökar och koncentrationen av valproat sjunker.
- *Karbamazepin – lamotrigin*: Gör att koncentrationen av lamotrigin sjunker, ofta till cirka hälften.
- *Litium – NSAID*: Litiumkoncentration ökar ofta vid samtidig behandling med NSAID. Kontrollera serum-Li.
- *Fluvoxamin – tricykliska antidepressiva (till exempel klomipramin, imipramin, amitriptylin) och neuroleptika (till exempel klozapin, olanzapin)*: Vid insättning av fluvoxamin kan serumkoncentrationen öka av dessa läkemedel, som till stor del metaboliseras av CYP1A2, varför en minskning av dosen då bör övervägas.
- *MAOI (irreversibla MAO-hämmare såsom tranylcypromin och fenelzin) och antidepressiva*: Ska inte ges tillsammans på grund av risk för serotonergt syndrom. En veckas uppehåll är minimum innan byte mellan antidepressiva och MAOI (efter fluoxetinbehandling sex veckor). MAOI kan också interagera med adrenalin, petidin, tramadol och triptaner.
- *P-piller*: Sänker koncentrationen av lamotrigin.
- *Fluoxetin*: Ökar serumnivå särskilt av risperidon och valproat.

FAKTARUTA 3:2

### *Kombinationer vid mani*

Tillägg av vissa atypiska neuroleptika (haloperidol, quetiapin, olanzapin, risperidon och aripiprazol) i kombination med litium eller valproat har visat bättre effekt mot mani än stämningsstabiliserare ensamt.

### *Kombinationer vid bipolär depression*

En studie stöder att tillägg av lamotrigin till litium ger bättre effekt än tillägg av placebo vid behandling av bipolär depression och denna kombination bedöms av vissa expertgrupper som den kombination av mediciner som har den bästa dokumentationen för bipolär depression.<sup>121,172</sup> Antidepressiva som tillägg till en stämningsstabiliserare anses i de tyska guidelines från 2012 ha medelgod evidens och ges en medelhög (moderat) rekommendation.<sup>128</sup> Kombinationer med såväl SSRI, tricykliska som MAOI har bedömts ha stöd i kontrollerade studier.<sup>134</sup> Vid behandling med tricykliska finns det anledning att välja något av medlen nortriptylin, klomipramin eller amitriptylin eftersom det för dessa finns rekommenderade intervall för s-koncentration. Vid behandling med MAOI måste dietkrav beaktas.

### *Kombinationer för profylax*

För patienter som inte stabiliserats på litium i monoterapi rekommenderas tillägg av ytterligare farmaka, där valet av preparat ska göras efter den dominerande episodtyp patienten drabbas av och preparatens andra egenskaper främst vad gäller biverkningsrisk. Vid återfall i mani eller hypomani rekommenderas tillägg av anti-psykotiskt medel med antimanisk effekt eller ett antiepileptika (till exempel valproat). Vid depression som dominerande återfallsepisod kan tillägg av lamotrigin, quetiapin eller antidepressiva vara lämpligt.<sup>134,173</sup> Vissa data stöder att patienter som haft effekt av kombinationen litium och antidepressiva under en akut depression har minskad återfallsrisk om man fortsätter med kombinationsbehandlingen som återfallsprofylax.<sup>174</sup>

## ECT

Det finns få studier av ECT vid bipolär sjukdom men i vissa terapirekommendationer anses ECT ha en väsentlig plats vid svårbehandlade depressioner och manier. Vid svår kataton depression eller konfusorisk mani (deliriös mani) anses ECT, på klinisk grund,

vara livräddande. ECT rekommenderas till tonåringar på i stort sett samma indikationer som till vuxna.

## Riktlinjer för preparatval

Vilken farmakologisk behandling som ska väljas beror på patientens grunddiagnos, det aktuella tillståndet och preparatens speciella effekt- och biverkningsprofiler, vilka ska anpassas till den enskilda patienten.

### *Behandling av mani och hypomani*

Den vetenskapliga evidensen stöder att litium, flera olika antipsykotika, valproat och karbamazepin är effektiva i behandlingen av akuta episoder av mani.<sup>121</sup> En meta-analys, som även kommenterats av SBU, tyder på att haloperidol, olanzapin och risperidon har den bäst dokumenterade effekten mot mani i monoterapi.<sup>175,176</sup> Aripiprazol, ziprasidon, quetiapin, paliperidon, litium och valproat är evidensbaserade alternativ, som inte sällan väljs på grundval av en effekt- eller biverkningsprofil som passar den enskilda patienten. Karbamazepin är ett tredjehandalternativ. Alla medicinerna innebär olika risker för biverkningar och vissa kräver monitorering (se avsnittet ovan om respektive medicin).

Det finns evidens för att kombinationerna av olanzapin, risperidon eller quetiapin tillsammans med litium eller valproat är effektivare än monoterapi, varför sådana kombinationer är lämpliga när en mani uppkommit trots profylaxmedicinering (genombrottsmani), vid terapivikt på monoterapi eller vid allvarlig mani då man prioriterar kraftfull och snabb effekt.

Vid slutenvårdskrävande manier krävs ofta relativt höga doser av mediciner och kombinationsbehandling, medan hypomani och lindrig mani som regel kan behandlas med monoterapi i måttlig dos. Vid svår mani behövs ibland injektionsbehandling, där alternativ är haloperidol, zuclopentixolacetat, aripiprazol, olanzapin eller lorazepam. Kombinationen haloperidol och prometazin har relativt starkt evidensstöd.<sup>156,177</sup>

ECT är ett alternativ vid terapistesistent mani och kan vara livräddande vid fulminant mani då patienten kan riskera att bli utmattad (så kallad deliriös mani). Vid svår mani eller deliriös mani bör ECT utföras genom bitemporal teknik och ibland krävs inledningsvis dagliga ECT-behandlingar för att behandlingen snabbt ska få effekt.

Vid behandling av mani hos unga har psykosmedlen god evidens och kontrollerade studier har visat god effekt för risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol och ziprasidon. Olanzapin ska undvikas, förutom i helt akut fas, på grund av den betydligt större risken för allvarlig viktökning och metabol störning. Biverkningar av viktökning är ett betydligt större problem hos unga med mani men man ser även en riskökning för sedation och hyperprolaktinemi medan risken för akatisi är mindre jämfört med hos vuxna.<sup>131</sup> En jämförande analys visade att unga med mani (medianålder 13 år, det vill säga hälften prepubertala) svarade bättre på psykosmedel än på litium eller antiepileptika medan denna skillnad inte sågs bland vuxna med mani.<sup>131</sup> För tonåringar med tydligt episodisk mani efter europeisk diagnostisk tradition bör litium eller valproat (med restriktioner för flickor) kunna väljas med samma överväganden som för vuxna.

TABELL 3:2

**FARMAKA VID MANI OCH HYPOMANI**

<i>Per oral behandling</i>		
PREPARAT	DOS ELLER SERUMKONCENTRATION	KOMMENTAR
Litium	0,8–1,2 mmol/L	Toxicitetsrisk, s-li var 3:e dag
Olanzapin	5–30 mg/dygn	Metabola biverkningar, sedation
Risperidon	2–6 mg/dygn	EPS, prolaktinemi
Valproat	1200–3000 mg/dygn, laddningsdos 20–30 mg/kg kroppsvikt, målkonc.: 350–700 µmol/L (20–100 /L för fritt valproat).	Sedation, magbiverkan, blodpåverkan, leverpåverkan, risk vid graviditet, PCO-risk
Haloperidol	2–10 mg/dygn	EPS, prolaktinemi
Quetiapin	600–800 mg/dygn	Sedation, yrsel
Karbamazepin	600–1200 mg/dygn, s-konc 20–40 µmol/L	Yrsel, många interaktioner
Aripiprazol	15–30 mg/dygn	Akatisi, illamående
Ziprasidon	80–160 mg/dygn	QT-förlängning
<i>Injektionsbehandling</i>		
Haloperidol	5–10 mg im	EPS
Aripiprazol	7,5–15 mg im	Akatisi
Zuclopentixolacetat	50–200 mg im	Sedation, andningsdepression
Lorazepam	2–4 mg im	Sedation, andningsdepression
Prometazin	25–100 mg im	Sedation
Biperiden	2,5–5 mg im	Mot akut dystoni



## Behandling av blandtillstånd

Det finns lite forskning specifikt om behandling av blandtillstånd, men data stöder att olanzapin, aripiprazol och quetiapin har effekt mot både de depressiva och maniska komponenterna av tillståndet. Vissa data stöder att valproat också ha en sådan kombinerad effekt, medan litium möjligen fungerar sämre än valproat. Ofta krävs kombinationsbehandling med flera mediciner, enligt riktlinjerna för kombinationsbehandling av mani. Vid svåra blandtillstånd är ECT användbart.

## Behandling av bipolär depression

Quetiapin är den medicin som i monoterapi har bäst evidens för behandling för depression vid bipolär sjukdom, men användningen kan begränsas av sedering och metabola biverkningar. Alternativ är lamotrigin som tillägg till litium eller kombinationen av en stämningsstabiliserare och antidepressiva.<sup>172</sup> Evidensen för litium och lamotrigin i monoterapi är svaga. Är depressionen måttlig och det finns rådrum kan det dock vara ett alternativ att insätta litium för profylax på längre sikt, avvakta eventuell förbättring, och vid behov lägga till någon annan behandling (lamotrigin, quetiapin, antidepressiva) mot bipolär depression. Behandling av bipolär depression med irreversibla MAO-hämmare (MAOI) i kombination med en stämningsstabiliserare har högt anseende bland många bipoläre experter, trots att dokumentationen är gammal och ofullständig och att behandlingen kräver dietrestriktioner.

### FARMAKA VID BIPOLÄR DEPRESSION

PREPARAT	DOS ELLER SERUMKONCENTRATION	KOMMENTAR
Quetiapin	Gradvis upptrappning till 300 mg o+1	Sedation, metabola biverkningar
Litium+lamotrigin	s-konc 0,5–0,9 mmol/L; 100–200 (-400) mg	Tremor, diarré, hypothyreos
Litium/valproat+SSRI	s-konc 0,5–0,9; SSRI dos varierar efter preparat	Sexuella biverkningar, initial ångesttegring, illamående
Litium+tricyklika	s-li 0,5–0,9; s-konc. Av TC varierar efter preparat	Muntorrhet, GI-biverkan, toxicitet
Litium+tranylcypromin	s-li 0,5–0,9; 30–90 mg	Dietkrav, interaktioner

TABELL 3:3

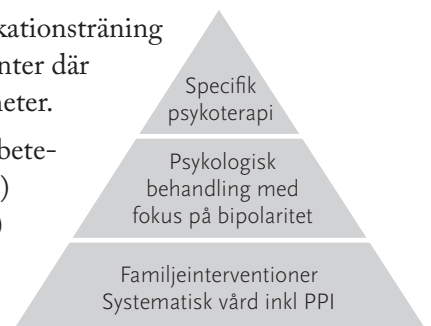
### *Återfallsförebyggande behandling*

Litium är den klassiska behandlingen för långtidsprofylax, och bör även fortsättningsvis betraktas som förstahandsalternativ vid bipolär sjukdom typ I. Valproat är ett alternativ som maniprofylax när litium inte fungerar. Tillägg av quetiapin, olanzapin, antidepressiva, lamotrigin eller aripiprazol är evidensbaserade alternativ om monoterapi med litium inte ger stabilisering. Valet beror av biverkningsprofil och vilken episodtyp som i första hand måste förebyggas mer kraftfullt. Dessa preparat, liksom valproat, har i monoterapi svag dokumentation för profylax men används ofta på klinisk grund när litium inte fungerat eller är olämpligt. Depotneuroleptika kan vara ett alternativ för att förebygga mani när annan behandling inte går att genomföra. Som återfallsprofylax för bipolär sjukdom typ II saknas i stort sett evidens. Lamotrigin, quetiapin och antidepressiva används på klinisk grund samt valproat eller litium i svåra fall.

## 4. Psykologisk, social och pedagogisk behandling

### Rekommendationer i sammanfattning

- Alla patienter med bipolär sjukdom bör erbjudas grundläggande psykoedukation (PPI) med anhörigmedverkan som innefattar kunskap om sjukdomen, tidiga tecken på återfall, betydelse av medicinering och livsstil, kännedom om egna stress- och sårbarhetsfaktorer samt verktyg att själv kunna monitorera och hantera stämningslägesförskjutningar. Syftet är att utveckla en ”måbra-plan” för att undvika återfall och en ”krisplan” för eventuella försämringar. För många patienter är sådan grundläggande vård, tillsammans med läkemedel, tillräckligt för återhämtning och långsiktig stabilisering.
- Andra patienter behöver mer omfattande psykosociala insatser som skraddarsys efter patientens behov, fas i sjukdomen, samsjuklighet samt sociala sammanhang.
- Fördjupade familjeinterventioner med kommunikationsträning och problemlösning bör kunna erbjudas för patienter där relationsproblematik bidrar till patientens svårigheter.
- Vid bipolär depression rekommenderas kognitiv beteendeterapi (KBT). Familjefokuserad terapi (FFT) och interpersonell och social rytmtterapi (IPSRT) är alternativ.
- Som kvalitetsindikatorer för psykosocial behandling föreslås 1) andel patienter som har



Figur 1. Illustration av stegvis pedagogiska-psykologiska behandlingar.

särskilt utbildad sjuksköterska som bistår med monitorering av sjukdom och behandling, 2) andel patienter som genomfört psykopedagogisk behandling inriktad på bipolär sjukdom och 3) andel patienter som genomfört psykologisk behandling inriktad på bipolär sjukdom.

Läkemedel är en hörnsten i behandling av bipolära syndrom, både i akut fas och vid underhållsbehandling för att motverka nya skov. Men många patienter klarar sig inte enbart med läkemedelsbehandling för att hålla sig besvärsfria, till exempel har man sett att frekvensen av återinsjuknande kan vara 40–60 procent inom 1–2 år även för patienter som står på underhållsbehandling.<sup>5</sup> Dessutom tar bara cirka 40 procent av patienterna sin medicin enligt ordination året efter ett skov.<sup>178</sup> Som refererats i tidigare kapitel så tillbringar patienter med bipolära syndrom cirka hälften av sitt liv med symtom, särskilt i långdragna depressiva tillstånd.<sup>179</sup> Det innebär att det långsiktiga förloppet ofta innebär funktionsnedsättning i arbete/studier, svårigheter med ekonomi och relationer till andra.<sup>4</sup> Varje nytt skov tenderar att ge nya sociala, psykologiska och biologiska problem, vilka i sig utgör riskfaktorer för återfall. Man har kunnat se att nedsättningen i arbetsförmåga delvis kan förklaras med kognitiva nedsättningar av uppmärksamhet, minne och exekutiva funktioner, och att de kan vara nedsatta även när patienten är kliniskt stabil.<sup>180</sup>

Funktionsnedsättande restsymtom och hög frekvens av återfall har inneburit att man under de senaste 20 åren har utvecklat psykosociala behandlingar som komplement till modern läkemedelsbehandling. Psykopedagogiska program och interventioner (PPI), kognitivbeteende terapi (KBT), interpersonell social rytmtterapi (IPSRT) och familjefokuserad terapi (FFT) har visat sig effektiva för att förebygga återfall, stabilisera episoder och minska längd av episoder.<sup>181–183</sup> Studierna har i allmänhet inkluderat både patienter med bipolärt syndrom typ I och typ II, men slutsatserna är tydligare för den förstnämnda diagnosgruppen.

Psykopedagogiska program kan förebygga både maniska och depressiva skov och ska därför ingå tidigt i all vård för patienter med bipolär sjukdom och för deras anhöriga.<sup>128,184</sup> Likväl som patienten får en optimal, individuellt anpassad läkemedelsbehandling bör patienten tidigt få tillgång till grundläggande verktyg för att hantera sin sjukdom. Utgångspunkten för återhämtningsprocessen är

respekt och intresse för patientens värderingar och förmåga till självhändertagande.<sup>185</sup> Med gemensamma kunskaper finns förutsättningar till ett delat beslutsfattande och ansvar för behandlingen. Värdet av psykopedagogiska program gäller även barn och ungdomar, där såväl psykopedagogiska program som KBT och familjefokuserad terapi visat effekt.<sup>181,186,187</sup>

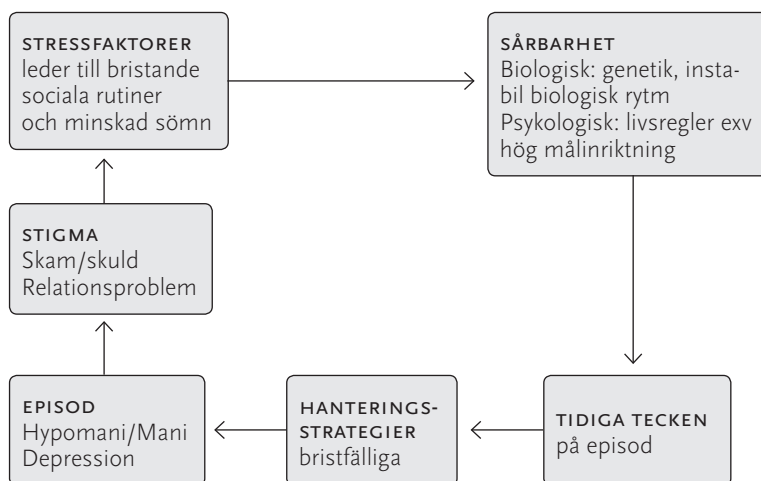
Det här kapitlet inleds med ett avsnitt om den teoretiska grunden för psykosociala interventioner och de olika behandlingsmodellerna. Beskrivningen fokuseras på evidensbaserade interventioner, men nya behandlingsmodeller nämns som lovande utvecklingsspår. Eftersom bipolära syndrom ofta debuterar tidigt är det särskilt viktigt med interventioner för barn och unga inklusive deras familjer. Man har också börjat utveckla interventioner för prevention hos riskgrupper, till exempel för barn till personer med bipolära syndrom.

Samsjuklighet med ångestsyndrom, beroendetillstånd och neuropsykiatriska funktionshinder är vanliga och utgör risk för sämre prognos. Adekvat behandling för samsjukliga tillstånd bör erbjudas men innefattas inte i detta kapitel annat än något om missbruk.

## Teoretisk grund

Det är komplext att beskriva den teoretiska grunden för psykosociala interventioner vid bipolära syndrom eftersom de måste anpassas efter patientens ålder, typ av bipolär sjukdom, fas i sjukdomen, antal episoder samt familje- och stödsituation. I akutfas vid mani/hypomani handlar det om bemötande, enklare psykoedukation, balansering av aktivitet och stimulans. Det finns några modeller för behandling av bipolär depression. I fortsättningsfasen kan det vara aktuellt att behandla restsymtom, komplikationer och funktionshinder. Återfallsprevention genomförs i fortsättnings- eller underhållsfas.

En gemensam grund för behandlingsmodellerna är att förstå bipolärt syndrom utifrån ett utvecklingsperspektiv där psykosociala faktorer som stress, psykologisk sårbarhet, livsstilsfaktorer och socialt sammanhang samspelar med en stark ärftlig komponent.<sup>188</sup> Det kan beskrivas med en stress- och sårbarhetsmodell för bipolärt syndrom enligt nedanstående bild:



Figur 2.

Stress- och sårbarhetsmodell vid bipolärt syndrom (modifierad från Lam, 2000).<sup>189</sup>

Negativa livshändelser som förluster, allvarlig sjukdom hos anhöriga och kroniska relationsproblem har visat sig påverka förloppet av bipolär depression. Belönande livshändelser kan samverka med en hög målinriktning och därmed utlösa maniska episoder. Händelser som rubbar sömn och dygnsrytm, inklusive sociala och dagliga rutiner, utgör risk för maniska skov. Höga nivåer av kritik och ineffektiv problemlösning (expressed emotions) i familjen är associerat till depressiva episoder.<sup>190</sup> Bristfälliga strategier att hantera stressande händelser medverkar till en obalans som kan utlösa en manisk eller depressiv episod. Episoden i sig själv medför ofta konflikter med närstående och problem i arbete/skola, skam och stigma, vilket tenderar att förstärka svårigheter att reglera livsstil, aktivitet och stämningssläge ("önd cirkel").

Alla psykosociala behandlingsmodeller innefattar psykopedagogiska interventioner men lägger olika tonvikt på förändring av livsstil, attityder eller interpersonella relationer. Antagna verkningsmekanismer för effekt innefattar ökade kunskaper om sjukdomen, ökad följsamhet till läkemedelsbehandling, förmåga att tidigt upptäcka och hantera tecken på episod, bättre social rytm, förbättrad interpersonell funktion och problemlösning samt förändrade tanke- och beteendemönster.

## Motiverande samtal

Det kan vara svårt att acceptera diagnosen bipolär sjukdom, att tvingas förändra sin livsstil, ta mediciner som innebär begränsningar och tidvis biverkningar. Ambivalens inför att utveckla planer för att stabilisera måendet är vanligt, särskilt bland patienter med bipolärt syndrom typ II som kan uppleva att hypomana perioder är belönande och inte avskräckande. Ett sätt att arbeta med ambivalens och ”motstånd” mot förändring är motiverande samtal (MI).<sup>191</sup> MI är en vedertagen metod inom missbruksvård för att motivera till beteendeförändring och kan användas i stort sett i alla kliniska sammanhang i vården av patienter med bipolär sjukdom. Principerna är en samarbetande och utforskande stil, att framkalla patientens egna resurser och egen motivation till förändring och autonomi.<sup>192</sup> MI är exempelvis användbart för sjuksköterskan för att lyfta fram ambivalens och öka följsamhet till medicinering.<sup>193</sup> Det kan tillämpas på andra problemområden som inaktivitet, riskbeteenden och låg tilltro till att klara förändringar.

Ett särskilt problemområde är bipolär sjukdom och samtidigt missbruk som ömsesidigt kan försvåra eller omöjliggöra behandling för respektive problemområde. Det finns preliminärt lovande resultat av integrerad MI med KBT för denna grupp av patienter.<sup>194</sup>

Sammanfattningsvis är färdigheter i MI användbart för alla personalkategorier som behandlar patienter med bipolär sjukdom, och har särskild relevans för patienter med samsjukligt missbruk.

## Psykoedukation

Psykoedukativa program eller psykopedagogiska interventioner (PPI) syftar till att ge kunskap om sjukdomen, dess behandling och hanterande.<sup>195</sup> Psykoedukativa program i grupp ger också möjligheter till stödjande erfarenhetsutbyte. PPI har visat sig effektivt som del i systematisk vård som ges av en speciellt utbildad sjuksköterska som stödjer patienten med monitorering av läkemedelsbehandling och sjukdomsförlopp.<sup>196,197</sup>

En gruppbehandling för vuxna med 21 sessioner à 90 min har utvecklats i Barcelona vilken visats minska risken för både maniska och depressiva episoder i upp till fem år.<sup>198–200</sup> Programmet består av 14 sessioner med utbildning om bipolär sjukdom, olika typer av behandling, risker med att sätta ut medicinering och risker med miss-

bruk. Övriga 6 sessioner handlar om att identifiera tidiga tecken på insjuknande och strategier för att motverka full episod, behovet av regelbunden livsföring samt stresshantering och problemlösning. Två sessioner ägnas åt att inleda och avsluta gruppbehandlingen.<sup>201</sup>

Man har också kunnat minska risken för återfall i mani med psykoedukativa program för anhöriga utan att patienten själv deltagit.<sup>202</sup> För barn mellan 8–12 år har man sett effekt av ett psykoedukativt flerfamiljsprogram som getts delvis gemensamt och delvis separat till barnen och föräldrarna.<sup>186</sup> De psykoedukativa programmen är olika omfattande men innefattar alltid utbildning om bipolära syndrom och läkemedelsbehandling, att identifiera tidiga tecken på återfall och hur dessa kan hanteras. Man har kunnat visa att uppnådda färdigheter, exempelvis att kunna följa sitt mående med stämninglägesdagbok, ger bättre effekt än bara information.<sup>199</sup>

## KBT

KBT-modellerna bygger på antagandet att dysfunktionella attityder och antaganden utgör sårbarhet för bipolär sjukdom. I samband med stressande livshändelser interagerar överdrivet pessimistiska eller optimistiska tankemönster med beteenden som förstärker stämningläget nedåt eller uppåt. Den specifika interventionen är att arbeta med kognitiv omstrukturering, det vill säga att svara adaptivt på förvrängda tankebanor, att lösa problem i stället för grubblande och att modifiera attityder, exempelvis för att balansera hög målinriktning.

KBT-modellen med bäst evidens är ett program på 20 individuella sessioner som utvecklats av Lam och medarbetare.<sup>203</sup> Lams modell består av tre faser: I. (session 1–4): Kunskap om bipolär sjukdom, stress-sårbarhetsmodellen, att lära sig monitorera stämningläget, att sätta individuella mål. II. (session 5–16): KBT-tekniker som registrering av aktiviteter och tankar, att ifrågasätta negativa tankar och dysfunktionella antaganden, exempelvis via beteendeeperiment, att identifiera tidiga tecken på återfall och utveckla strategier för att motverka detta. III. (session 17–20): Summering och integrering av tidigare behandlingsinslag, arbete kring stigma och skam samt interpersonella problemområden.

Vid uppföljning i Lams studier hade patienterna bättre mående och funktion upp till 30 månader, och mindre antal återfall



i depressiva episoder upp till 18 månader efter avslutad behandling.<sup>204,205</sup> Att effekten på återfall minskade med tiden har lett till att man rekommenderat så kallade boostersessioner för att upprätthålla färdigheterna. En KBT-studie som innefattade hög andel patienter med missbruk visade minskade återfall endast för patienter som hade haft färre än 12 episoder.<sup>206</sup> En annan studie har visat att tillägg med KBT till psykoedukation medför halverat antal dagar med depression och en annan studie att KBT ger snabbare tillfrisknande från bipolär depression än systematisk vård med PPI.<sup>207,208</sup>

En barnanpassad modell för 8–12 åringar och deras föräldrar är barn- och föräldrafokuserad KBT (RAINBOW-modellen), som används till enskilda familjer eller i flerfamiljegrupp där barn och föräldrar har större delen av 12 sessioner i separata grupper. Man betonar särskilt affektreglering, har moduler med både interpersonella och kognitiva övningar med fokus även på kamratkontakter och skolgång och för föräldrar träning i problemlösning och effektiva föräldrastategier.<sup>209</sup> RAINBOW-modellen finns i svensk version och den har också bearbetats för att användas till tonåringar.

Ett utvecklingsspår inom KBT för bipolära syndrom är att man utvecklar behandlingar som inkluderar mindfulnesssträning.<sup>210,211</sup> Sammanfattningsvis kan KBT rekommenderas för att behandla bipolär depression och för att motverka återfall, framför allt i depressiva episoder.

## Familjefokuserad terapi

Familjefokuserad terapi (FFT) bygger på antagandet att det är lättare att hantera bipolär sjukdom om det finns stöd och samarbete från närstående, än om det finns kommunikationsproblem och hög nivå av kritik eller överbeskyddande (expressed emotions).<sup>181</sup> FFT syftar till att minska återfall, men till skillnad från psykopedagogiska program som inleds när patienten är stabil kan FFT inledas även under en akut episod. FFT kan bedrivas av en terapeut, men det kan vara fördelaktigt att vara två terapeuter.

FFT består av tre moduler med 21 sessioner under 9 månader. Om behandlingen inleds under akut fas är starten flexibel med syfte att etablera samarbete, kartlägga familje- och sjukdomsmönster. Den första modulen innefattar psykopedagogiska interventioner, vanligen under 7–8 sessioner. Därefter följer modulerna som syftar

till att förbättra kommunikation och problemlösning. I kommunikationsmodulen arbetar man mycket med rollspel för att minska okontrollerade uttryck av negativa känslor, utveckla förmåga till aktivt lyssnande, kunna ge positiv återkoppling och kunna ge konstruktiv kritik. I problemlösningsmodulen får familjen välja ett relevant problem och får sedan lära sig färdigheter att utveckla en plan för att stärka fungerande beteenden inom familjen.

När FFT har anpassats till tonåringar betonas särskilt sömn och regelbundenhet, vardagens konflikthärdar hemma och i skola, frågan vad som hör till sjukdomen och vad som bättre förstås som tonårsproblem, att stödja föräldrar att klokt hantera konflikter men även med fokus på föräldrarnas eventuella egna psykiatriska problematik.<sup>181</sup>

FFT kan minska antal återfall och depressionssymtom både hos vuxna och hos tonåringar (FFT-A).<sup>181,207,212</sup> Däremot är stödet svagt för minskning av återfall i maniska episoder eller minskning av uppvarvningssymtom. FFT lämpar sig för unga patienter och för familjer med höga nivåer av expressed emotions. Dessutom kan FFT inledas under en akut episod för att ge en snabbare återhämtning.

## Interpersonell och social rytmtterapi

Interpersonell och social rytmtterapi (IPSRT) är en utveckling av interpersonell terapi (IPT), baserat på observationen att patienter med bipolära syndrom ofta har problem i relationer och att störningar i sömn-vakenhetscykler kan utlösa maniska episoder.<sup>213</sup> I enlighet med detta syftar IPSRT till att lösa interpersonella problem och reglera sociala rytmer, det vill säga när patienten stiger upp, går till sängs, tränar och umgås med andra. Behandlingen innefattar 24 sessioner under fyra faser och inleds med en psykoedukativ fas där patienten bland annat får kartlägga sina dagliga rutiner och dessas koppling till mående. Man använder sig av en dagbok för sociala rytmer där patienten registrerar tider för sömn, uppstigande, nivå av social stimulans, tidpunkter för dagliga rutiner och stämningsläge. De huvudsakliga interventionerna är att arbeta med ett valt interpersonellt problemområde och att utveckla ökad stabilitet i sociala rutiner/livsstil.

En stor studie har visat att IPSRT kan minska återfall jämfört

med intensiv klinisk handläggning under fortsättningsfasen av bipolär episod.<sup>214</sup> Man såg ingen effekt på bipolära symtom av IPSRT under akutfas. Effekten på återfallsrisk var bättre om IPSRT inleddes när patienten fortfarande var i akutfas och man vid behandlingens avslut hade uppnått färdigheter att stabilisera sociala rytmer. IPSRT har i en studie visat lika god effekt som FFT och KBT jämfört med systematisk vård avseende att förkorta tiden i depressiv episod.<sup>181</sup>

Underlaget för att rekommendera IPSRT för återfallsprevention är för litet med endast en studie. Däremot är interventionerna kring att stabilisera sociala rytmer inklusive sömn ett väsentligt och lovande bidrag. IPSRT kan också vara ett alternativ vid akut behandling av bipolär depression och för att förbättra funktion i interpersonella relationer.

## 5. Bipolär sjukdom under graviditet och postpartum

### Rekommendationer i sammanfattning

- De enheter som behandlar kvinnor med bipolär sjukdom bör utveckla vårdprogram för särskilt omhändertagande av bipolära kvinnor inför och under graviditet och postpartumperioden. Omhändertagandet av gravida kräver speciell kunskap, organisation samt samarbete med kvinnoklinik och barnklinik.
- Kvinnor i barnafödande åldrar bör få information om konsekvenserna av både sjukdom och behandling för graviditet och amning redan i samband med att diagnos ställs och behandling initieras.
- Vid behov av behandling ska alltid risken av obehandlad sjukdom vägas mot risken av farmaka både för mamman och för det ofödda barnet.
- Litium är förstahandsbehandling vid behov av förebyggande mot återfall i affektiva episoder under graviditet och postpartum. Olanzapin, nortriptylin, sertralin, citalopram och quetiapin har också en fördelaktig riskprofil. Vid litiumbehandling avråds från amning men kan tillåtas undantagsvis efter gemensam planering för uppföljning av det nyfödda barnet hos barnläkare. Valproat bör undvikas under graviditet men innebär relativt låg risk under amning.

- Som kvalitetsmått rekommenderas 1) att det finns ett skriftligt vårdprogram (strukturmått) och 2) andel av kvinnliga patienter i fertil ålder som fått information om reproduktiva konsekvenser av sin sjukdom innan graviditet planerats eller blivit ett faktum (processmått).

Depressioner förekommer hos cirka 10–15 procent av gravida.<sup>215</sup> Depression under postpartumperioden drabbar omkring 10 procent av alla nyblivna mödrar och postpartumpsykosor uppkommer efter 1–2 av 1 000 förlossningar.<sup>215,216</sup>

## Att väga risker

Affektiv sjukdom under graviditet och postpartum kan ha betydande hälsokonsekvenser för såväl kvinnan som fostret/barnet. Samtidigt kan farmakologisk behandling innebära risker för det växande fostret och det nyfödda eller ammade barnet. Således måste riskerna av den affektiva sjukdomen vägas mot riskerna av behandlingen.<sup>217,218</sup>

## Risker med affektiv sjukdom under graviditet och nyföddhetsperiod

Depression under graviditet har associerats med dålig fosterutveckling med risk för låg födelsevikt, för tidig födelse, minskat huvudomfång hos barnet och komplikationer efter förlossningen. Mammor som är deprimerade har dålig kapacitet att ta hand om sina barn, vilket kan skada den tidiga anknytningen mellan mor och barn, liksom barnets övriga utveckling.<sup>219,220</sup> Den deprimerade mammas tillstånd leder till ökad risk för missbruk, dåligt näringsintag, familjeproblem och som yttersta konsekvens självmord. I England, där sådan statistik finns, är självmord en ledande orsak till dödsfall hos nyblivna mödrar.<sup>221,222</sup> Depression hos mamman är en av de vanligaste orsakerna till uppfödningssvårigheter, dålig blickkontakt och dålig utveckling hos spädbarn när man inte hittar någon sjukdom hos barnet. Manier under graviditet innebär svåra risker för mamma och foster och postpartumpsykosor är förenade med hög risk för suicid och även för infanticid.<sup>221,223</sup>

## Risker med farmakologisk behandling under graviditet och amning

Farmaka givet under graviditeten kan medföra olika risker. Risken för missbildningar gäller främst vid exponering under den första trimestern och kan mätas genom att undersöka om graviditeter som exponerats för farmaka har högre frekvens av spontanaborter eller missbildningar än oexponerade, som uppvisar en basal frekvens av missbildningar på omkring 3–4 procent. Risken för hjärtmissbildningar är knappt 1 procent, om man även räknar in lindriga missbildningar.<sup>224</sup> En annan risk är att farmaka skulle kunna orsaka försenad utveckling av CNS, en risk som kvarstår under hela graviditeten. En tredje risk är att farmaka kan ge komplikationer under neonatalperioden.

### SSRI

Data både från det svenska födelseregistret och meta-analyser samt av kontrollerade studier tyder på att serotoninåterupptagshämmarna sertralin, fluoxetin och citalopram inte ger ökad missbildningsfrekvens.<sup>225–228</sup> Data publicerade under 2006 antydde att paroxetin kan ge en ökad risk för hjärtmissbildningar.<sup>229–231</sup> Emellertid har inte nya, större studier kunnat bekräfta detta.<sup>232</sup> SSRI-exposition under sista trimestern ökar risken för neonatala komplikationer, som hypotoni, uppfödningssvårigheter och även kramper.<sup>227</sup> Denna risk förefaller större för paroxetin än för de andra SSRI som tas upp ovan.<sup>233</sup> Vanligen är dessa komplikationer övergående men vissa data tyder på att SSRI givet efter 20 graviditetsveckan kan öka risken för den neonatala komplikationen Persisterande Pulmonell Hypertension (PPHT).<sup>234,235</sup> Risken för PPHT är dock låg och den är också ökad hos patienter utan medicinerings varför kopplingen mellan SSRI och PPHT är osäker.<sup>236</sup> Mängden SSRI som går ut i bröstmjölk är liten och anses kompatibel med amning.<sup>237</sup> De data som finns om långtidseffekter av SSRI och andra antidepressiva givna under graviditet är fåtaliga. Inga studier har visat på sämre IQ-utveckling eller psykiska symtom hos barnen, men en studie antydde sämre motorisk utveckling hos barn som exponerats för SSRI in utero.<sup>238–240</sup>

## *SNRI och mirtazapin*

Erfarenheterna av venlafaxin till gravida och ammande är betydligt färre än för SSRI. Data hittills tyder inte på att venlafaxin och mirtazapin ger upphov till ökad missbildningsrisk.<sup>241–243</sup> Risk för neonatala utsättningssymtom föreligger dock. Venlafaxin har ansetts kompatibelt med amning, men barnet bör kontrolleras av barnläkare.<sup>244</sup> De erfarenheter som finns tyder på att även mirtazapin innebär låg risk under graviditet.<sup>242</sup> Mängden mirtazapin som går ut i bröstmjolk är liten och risken för barnet låg.<sup>245</sup>

## *Tricykliska antidepressiva*

Tricykliska antidepressiva (TCA) har använts under lång tid till gravida och ansetts ge låg risk för missbildningar.<sup>246,247</sup> Data från det svenska födelseregistret har dock antytt att klomipramin kan medföra en ökad risk för hjärtmissbildningar hos fostret, som regel av mild typ.<sup>231</sup> TCA med noradrenerg profil, som nortriptylin och desipramin, har ansetts som lämpliga medel för att de eventuellt skulle ha mindre risk för neonatala biverkningar än TCA med serotoninerg påverkan.<sup>247,248</sup> TCA som nortriptylin, klomipramin och desipramin har inte ansetts kontraindicerade vid amning.<sup>249</sup>

## *Litium*

De flesta data tyder på att litiumexponering under första trimestern ökar risken för hjärtmissbildningar. Riskökningen har varierat mellan att inte vara ökad och att öka cirka 7 gånger och den statistiska osäkerheten är stor.<sup>250–253</sup> I en studie från det svenska födloregistret där 79 gravida exponerats för litium under den första trimestern var risken för hjärtmissbildningar 5,1 procent (CI 1,4–12,5 procent), men de flesta missbildningar var av relativt mild art.<sup>254</sup> I en översiktsartikel sammanfattas litiums missbildningspotential som ”svag”.<sup>255</sup> Detta gör att litium ofta rekommenderas till gravida som har hög risk för återfall i bipolär sjukdom.<sup>256</sup> Litium går över i bröstmjolk i relativt hög grad vilket gör att man som regel avråder från amning, utom i utvalda fall efter samråd mellan barnläkare och psykiater.<sup>257</sup>

## *Antiepileptika*

Valproat, lamotrigin och karbamazepin har indikationen bipolär sjukdom. Valproat ger en relativt stor ökning av missbildningsrisken till cirka 9 procent och befaras även kunna ge försenad CNS-utveckling även senare i graviditeten, efter första trimestern.<sup>258,259</sup> Även om risken är lägre för karbamazepin<sup>260,261</sup> så tyder data på att även detta medel i högre doser kan ge ökad risk för neuralrörsdefekter hos fostret<sup>262</sup>, men i lägre doser ( $\leq 400$  mg/dygn) tycks medlet ge låg sådan risk.<sup>263</sup> Läkemedelsverket varnade i juni 2006 för att data från en studie i Nordamerika tydde på att lamotrigin givet under den första trimestern kunde öka risken för läppgomsplatt.<sup>264</sup> Denna risk hade dock inte påvisats i andra undersökningar.<sup>265</sup> Lamotrigin i doser upp till 200 mg har inte visats ge ökad total missbildningsrisk och totalt sett har den bedömts ha en låg risk för missbildningar.<sup>265,266</sup> S-koncentrationen av lamotrigin sjunker i hög grad under graviditeten. S-koncentrationsbestämning bör göras under graviditeten och dosen måste ofta ökas. Efter partus ökar koncentrationen inom någon vecka. Av dessa tre farmaka går valproat och karbamazepin över i bröstmjolk i relativt liten grad, medan lamotrigin kan ge upphov till serumkoncentrationer hos barnet på upp till 25 procent av mammans.<sup>267</sup> Inget av dem räknas som kontraindicerat under amning, men kräver särskild uppmärksamhet och samarbete med barnläkare.

## *Neuroleptika*

Det finns bara begränsad mängd data för neuroleptika under graviditet. I det svenska födelseregistret noterades en liten ökning av antalet missbildningar vid exposition av dessa medel in utero, men risken var tämligen låg och kunde också ha orsakats av andra faktorer.<sup>254</sup> Andra data tyder inte på en ökad missbildningsfrekvens av haloperidol eller perfenazin. De data som finns ger inte heller hållpunkt för ökad missbildningsfrekvens av olanzapin, quetiapin och risperidon.<sup>268–272</sup> Studier tyder på att lågdosneuroleptika kan påverka fostertillväxt och ge övergående extrapyramidala biverkningar efter förlossningen, men i en långtidsuppföljning återfanns inte påverkan på exponerade barns motorik.<sup>273</sup> Vid amning anses olanzapin och quetiapin innebära låg risk, medan haloperidol, risperidon och zuclopenthixol ansågs som möjliga vid amning, förutsatt att barnet övervakas av barnläkare.<sup>274</sup>



## *Bensodiazepiner och hypnotika*

Vid regelbunden användning finns risk för neonatal abstinens hos det nyfödda barnet. Givet under slutet av graviditeten har andningspåverkan, hypotoni och uppfödningssvårigheter rapporterats.<sup>251</sup> Om bensodiazepiner används bör det vara tillfälligt och kortverkande preparat väljas, till exempel oxazepam. För tillfälliga sömnstörningar under graviditet och under amning kan zolpidem vara lämpligt.<sup>237</sup>

## ECT under graviditet

ECT under graviditet har tidigare ansetts medföra en relativt låg komplikationsrisk, men nya utvärderingar har satt detta i fråga och påvisat högre risker.<sup>251,275</sup> ECT kan dock vara indicerat vid allvarlig symtombild när andra alternativ varit verkningslösa eller symtombilden är mycket allvarlig, till exempel vid mycket svår depression, katatoni, extrem suicidrisk, psykotisk agitation, svår malnutrition eller andra livshotande tillstånd. ECT ska göras i samverkan mellan psykiatri, anestesi, kvinnoklinik och barnklinik och det ska finnas akuteredskap inklusive förlossningsberedskap. Under den senare delen av graviditeten finns det ökad risk för aspiration vid narkos, varför intubation bör ske.

## Riktlinjer för rådgivning inför graviditet och postpartumperioden

Rådgivning och handläggning av psykisk sjukdom under graviditet bör som regel skötas av psykiatrisk specialist i samråd med kvinnoklinik och barnläkare, men det är viktigt att alla läkare och annan sjukvårdspersonal har kunskaper om detta så att kvinnor som är eller planerar bli gravida inte möts av motsägande budskap från olika delar av sjukvården.

En utgångspunkt för rådgivning är att ompröva all medicinering vid planerad eller konstaterad graviditet, eftersom ingen medicin kan betraktas som helt riskfri. En annan utgångspunkt är dock att okontrollerad bipolär sjukdom under graviditet och nyföddhetsperiod ofta innebär större risker än medicinering. Det innebär att utsättning av farmaka inte alltid är det säkraste alternativet. Utsättning av litium hos gravida med bipolär sjukdom ledde till återfall under graviditeten hos 52 procent av fallen i en modern studie.<sup>276</sup> Postpartum är risken för återfall ännu högre för kvinnor med affektiv sjukdom. Mellan 50 och 80 procent av kvinnor med bipolär

sjukdom insjuknar i någon form av affektiv episod inom 6 månader postpartum och mellan 10 och 20 procent utvecklar allvarlig mani eller postpartumpsykos, om inte förebyggande behandling ges.<sup>256,276</sup> En särskild riskgrupp är kvinnor med tidigare postpartumpsykos, där studier tyder på att upp till 60 procent får återfall vid en kommande förlossning.<sup>216,277</sup> Risken för en kvinna som fått en postpartumpsykos att utveckla icke-graviditetsrelaterade affektiva episoder är också stor.<sup>277</sup>

Allmänna riktlinjer för rådgivningen:

- **Lågriskpatient:** För patient med bipolär sjukdom som varit stabil under lång tid och som inte tidigare uppvisat snabba eller allvarliga återinsjuknanden vid utsättning av farmaka rekommenderas vanligen att man gör ett försök att utsätta litium eller andra psykofarmaka innan graviditet planeras. Utsättningen ska ske långsamt och under noggrann klinisk övervakning. Eventuell utsättning av litium bör ske gradvis under som kortast en månad, helst längre, annars ökar risken för snabba återfall markant.<sup>278</sup> Om patienten visar tecken på återfall bör vanligen farmaka återinsättas. Valproat ska om möjligt ersättas med något annat läkemedel.
- **Mellanriskpatient:** Överväg utsättande av farmaka före graviditet och återinsättande efter första trimestern (gäller inte valproat). Om antidepressiva måste återinsättas i slutet av graviditeten kan tricykliska läkemedel med noradrenerg profil vara ett alternativ som troligen ger lägre risk för postnatala komplikationer.<sup>234</sup> Ett sådant preparat är nortriptylin som kan övervägas som alternativ till SSRI.<sup>279</sup>
- **Högriskpatient:** Patient med instabil affektiv sjukdom, anamnes på svåra affektiva skov, snabbt återinsjuknande vid tidigare utsättningsförsök eller tidigare postpartuminsjuknande rekommenderas som regel att fortsätta med litium eller andra farmaka som visat sig effektiva. Nortriptylin, lamotrigin, olanzapin, venlafaxin, mirtazapin och haloperidol är farmaka som kan övervägas. Om patienten inte har medicinering rekommenderas att sådan insätts. Valproat och karbamazepin i doser över 400 mg bör undvikas.

## Handläggning under graviditet

### *Samordning med MVC, BB och barnklinik*

Det är nödvändigt att skapa rutiner för samverkan mellan psykiatri och förlossningsvård för att skapa samsyn kring medicinering under graviditet och kring förlossning samt för att skapa rutiner för samverkan kring förlossningen. Frågan om kvinnan ska amma och eventuell medicinering under amning ska vara klarlagd i god tid före förlossningen. Telefonkontakt mellan ansvarig psykiater och läkare på kvinnokliniken och barnkliniken (vid farmakabehandling post-partum) är att rekommendera. Ett skriftligt behandlingsprogram bör upprättas och skickas både till MVC och till förlossningsavdelningen. Om kvinnan skulle motsätta sig att kontakt tas mellan mödravård och psykiatri är det viktigt att veta att sekretesslagen inte hindrar utlämnande av uppgifter om det behövs för en nödvändig insats till skydd för det väntade barnet.<sup>280</sup>

### *Dosering och monitorering*

Oavsett beslut om medicinering måste den gravida kvinnan följas noggrant under hela graviditeten. Om kvinnan är utan medicinering måste det kliniska tillståndet följas och vid behov insätts nödvändiga farmaka. Om kvinnan har farmaka måste denna behandling monitoreras noga. Risken för negativa effekter på fostret är dosberoende, och dosering bör därför hållas på lägsta effektiva nivå. Läkemedelskoncentrationer sjunker vanligen under slutet av graviditeten och dosering måste ofta justeras uppåt. Det är av stor fördel om s-koncentrationer av aktuella läkemedel tas i början av graviditeten och sedan tas om vid behov. Litium bör monitoreras cirka en gång per månad under graviditeten.

### *Ultraljud under graviditet*

Om fostret exponerats för litium eller antiepileptika under den första trimestern bör ett ultraljud och fetal ekokardiografi göras i vecka 18–20. Som regel ombesörjs detta av MVC eller specialmödravården.

## Handläggning i samband med förlossning

Eftersom postpartumperioden är en högriskperiod för insjuknande i depression, mani eller postpartumpsykos måste kvinnor med psy-

kisk sjukdom få optimal handläggning i samband med partus för att minska denna risk.

### *Omvårdnad på BB*

Kvinnor med affektiv sjukdom bör få eget rum för att ges optimala förhållanden för sömn och omhändertagande. Tillfälliga doser av oxazepam eller zolpidem kan ges för att trygga sömnen postpartum. Nyförlösta mammor med bipolär sjukdom ska inte gå på tidig hemgång utan kvarstanna 3–7 dagar på BB efter förlossning. Om mamman medicinerat ska barnet undersökas dagligen av barnläkare på BB som också tar ställning till extra uppföljning av barnet efter utskrivning. En nybliven mamma med psykisk sjukdom ska träffa psykiater innan hemgång med planering för uppföljning.

### *Insättande av litium profylaktiskt*

Litium är det enda preparat som har evidens för att förebygga postpartumpsykos och mani.<sup>281</sup> En gravid kvinna med bipolär sjukdom typ I eller tidigare postpartumpsykos, som inte redan är insatt på litium, bör rekommenderas att sätta in litium efter den första trimestern eller, om detta inte går, inom 48 timmar postpartum (helst inom 24 tim).<sup>281,282</sup> Hos kvinnor med bipolär typ II eller bipolärt spektrum måste behovet av profylax vägas mot risken för barnet vid amning. Om litium inte är lämpligt kan karbamazepin eller olanzapin vara alternativa preparat, även om dokumentationen för dessa är mycket svagare än för litium för denna indikation.<sup>283</sup> Litiumbehandling under graviditet och förlossning kräver speciella rutiner. Om dessa kan man läsa i ett PM från Affektiva mottagningen vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge (se [www.slsso.sll.se/affektivamottagningen](http://www.slsso.sll.se/affektivamottagningen)).

### **Handläggning av lindriga till måttliga depressioner**

Mellan 50 och 85 procent av nyblivna mödrar upplever en kortare period av nedstämdhet, affektiv labilitet och psykologisk känslighet efter förlossningen, så kallad blues. Den är vanligast dag 3–5 och varar från timmar till dagar. Sådan nedstämdhet kräver endast stöd och god omvårdnad, men ska gå över på högst en vecka, annars bör depressionsutveckling misstänkas.<sup>282</sup>

Symtomen på depression under graviditet och postpartum skil-

jer sig inte från depressioner vid andra tillfällen under livet, men färgas ofta av det kommande eller nyblivna föräldraskapet med tankar om otillräcklighet eller känslolöshet inför barnet. I svåra fall får kvinnan självmordstankar, vanföreställningar eller svår funktionsvikt. I fall med lindrig-måttlig symtomatologi (klarar vardagen, inga suicidtankar eller vanföreställningar) är det tillrådligt att inleda behandlingen med stödsamtal eller kognitivt inriktade samtal.<sup>282,284</sup> Det finns dock en farlig benägenhet att avvakta för länge eller att vården försöker ”normalisera” depressioner under denna period av livet. Om man avvaktar måste man ha tät uppföljning och om inte depressionen förbättras bör man ge farmakologisk behandling. Lämpliga läkemedel är de samma som vid andra bipolära depressioner. Till hjälp för bedömning av depressionsdjup och förlopp kan man använda speciella depressionsskalor för nyblivna mödrar som Edinburgh Post Natal Depression Scale (EPDS).<sup>285,286</sup> Även vanliga depressionsskalor som används för icke-gravida som MADRS och självskattningsvarianten av samma skala MADRS-S är användbara.<sup>116,287</sup> Självskattningsskalan ”depressionsenkät (PHQ 9)” ger utöver mätning av depressionsdjup också stöd för diagnosättning och rekommendationer för behandlingsval (kan hämtas från [www.sls.sll.se/affektivamottagningen](http://www.sls.sll.se/affektivamottagningen)).<sup>288,289</sup>

## Handläggning av manier, postpartumpsykos och svåra depressioner

Mani, psykosutveckling och svår depression under graviditet är allvarliga tillstånd som kan hota fostrets och mammans hälsa och liv. Det är därför viktigt med snabb intervention med insättning av nödvändiga farmaka eller ECT-behandling. Riskgrupper för detta är patienter med bipolär sjukdom och patienter med tidigare postpartumpsykos. Postpartum är risken att utveckla psykos och mani störst dag 2–14 efter förlossningen, men risken kvarstår åtminstone de första 6 månaderna. Postpartumpsykos kan förenklat sägas vara av tre typer:

1. Cykloid typ. Den mest klassiska formen av postpartumpsykos liknar den psykosform som i skandinavisk tradition kallas ”cykloid psykos”, det vill säga en psykos med snabb debut och ett mycket snabbt växlande förlopp. Ena stunden kan kvinnan ha dramatiska symtom för att nästa stund verka helt frisk.

Symtombilden innefattar ofta stark förvirring, perplexitet, ångest växlade med lyckokänslor samt olika vanföreställningar, ibland av religiös eller mystisk art. Suicidrisken är stor och i vissa fall sker utvidgade självmord.

2. Manisk typ. Detta innebär stark uppvarvning med överaktivitet, euforiskt eller irriterande stämningstillstånd, förhöjd självkänsla, svårigheter att vara stilla, minskat sömnbehov och omdömeslöshet. Vanföreställningar och aggressivitet kan tillstöta.
3. Depressiv typ. Med detta menas en djup depression med stark nedstämdhet, skuld-känslor, värdelöshetskänslor, energibrist, koncentrationssvårigheter och självmordstankar. Inte sällan får kvinnan vanföreställningar och hallucinationer, som ofta har teman om att barnet är skadat eller vanskapt. Stor suicidrisk och även risk för infanticid.

Vid misstanke om psykos, mani eller svår depression postpartum ska man på BB omedelbart insätta extravak och kalla på akut psykiaterbedömning. Affektiva symtom postpartum är ofta snabbt växlade och fluktuerande. Därför får inte uppgifter från BB om att allvarliga symtom förelegat negligeras om patienten verkar bättre vid den psykiatriska bedömningen. Behåll i sådana fall extravak och bedöm snart igen. Låt aldrig anhöriga överta extravakfunktionen. Behov av vård enligt LPT och extravak föreligger ofta. Av säkerhetsskäl bör patienten som regel överföras till en psykiatrisk vårdavdelning. Endast i fall med lindrig symtomatologi kan vården fortsätta med extravak på BB. Vid misstanke om postpartumpsykos, mani och svår/psykotisk depression ska behandling insättas snabbt. ECT är ofta förstahandsbehandling. Farmaka bör vanligen sättas i avvaktan på ECT. Kombinationen av neuroleptika och stämningssstabiliserare rekommenderas. Lämpliga medel i akutskedet är olanzapin, valproat och haloperidol. Vid bipolär depression kan quetiapin eller kombinationerna av litium+lamotrigin eller stämningssstabiliserare+antidepressiva (till exempel SSRI eller nortriptylin) användas. Vid svår depression med allvarlig suicidalitet eller katatoni är ECT förstahandsbehandling. Som alltid ska kvinnans behov av läkemedelsterapi vägas mot eventuell risk för foster eller vid amning.

## 6. Organisation av vård för bipolär sjukdom

### Rekommendationer i sammanfattning

- Vården av patienter med bipolär sjukdom bör ges en särskild organisation, antingen i speciella affektiva mottagningar eller som affektiva team. Avgränsningen av uppdraget kan variera utifrån lokala förutsättningar. För BUP kan särskild organisation innebära bredare diagnosgrupper och/eller samarbete över länsgränser.
- Den affektiva verksamheten bör ha hög tillgänglighet, arbeta med strukturerade utredningar och ha ett system för monitorering av kliniskt tillstånd, litiumbehandling och metabola parametrar. Verksamheten bör kunna erbjuda basal neuropsykiatrisk utredning.
- I behandlingsutbudet bör, utöver farmakologisk behandling, erbjudas psykoedukativa insatser. Det är önskvärt att man också kan erbjuda evidensbaserad psykoterapi, till exempel KBT (se kapitel 4).
- Den affektiva verksamheten bör etablera samarbete med heldygnsvård, beroendevård, barn- och ungdomspsykiatri samt kvinnoklinik.
- För att registrera kvalitetsindikatorer rekommenderas användning av kvalitetsregistret BipolärR. För att registret ska anses tillförlitligt bör täckningsgraden vara minst 75 procent, det vill säga att minst 75 procent av de patienter man följer upp ska vara registrerade i BipolärR.

- Som viktigaste processmått föreslås 1) andel av patienter som har minst en årlig uppföljning hos läkare. Som resultatmått rekommenderas andel patienter som 2) varit recidivfria under det senaste året, 3) GAF (eller annat övergripande hälsomått som CGI och EQ-5D).

Psykiatrin i Sverige har under de senaste fem decennierna genomgått en rad strukturella och organisatoriska förändringar. En av de stora och genomgripande förändringar som genomfördes under 80-talet var sektoriseringen. Syftet var att göra psykiatrin mer tillgänglig genom närhetsprincipen och verksamheten organiserades efter geografiska områden. Den närhet som nås genom sektorisering har dock sitt pris. Den psykiatriska öppenvården kom att omfatta i stort sett hela det psykiatriska diagnospanoramats och det kan då vara svårt att få personalgrupper med samlad kompetens och erfarenhet inom ett diagnosspecifikt område. Kompetensutveckling kan försvåras genom avsaknad av fokus. Behovet av specialiserade öppenvårdsmottagningar i psykiatrin har därför uppmärksammats såväl av professionen som av patienter och brukarorganisationer.

## Från litiumdispensärer till affektiva mottagningar

Behovet av monitorering av litium (se kapitel 3) motiverade tillskapandet av så kallade litiumdispensärer. Litiumdispensärer har i flera fall utvecklats till specialmottagningar för bipolär sjukdom eftersom denna diagnos är huvudindikationen för litiumbehandling. Dessa mottagningar kallas ofta affektiva mottagningar. I Sverige finns renodlade affektiva mottagningar i bland annat Göteborg, Halmstad, Stockholm och Umeå. Även internationellt har trenden att tillskapa specialiserade mottagningar för bipolära syndrom varit tydlig.

## Varför specialmottagningar?

Ett viktigt skäl till specialmottagningar för bipolära syndrom att de är livslånga. Kontinuitet är särskilt viktigt eftersom det individuella förloppet varierar och att känna till patienters individuella sjukdomsmönster är viktigt för att kunna sätta in åtgärder vid tecken som varslar om försämring. Likaledes är hög tillgänglighet särskilt viktigt vid bipolära syndrom som ibland kan förändras hastigt och inläggning kan ibland förhindras genom snabba insatser i öppenvård.

Specialmottagningar för bipolära syndrom motiveras även av att



diagnostiken av bipolära syndrom har utvecklats, liksom ökad kunskap om hur undergrupper av bipolära syndrom ska behandlas. Flera nya farmakologiska behandlingar har tillkommit som kräver särskild förtrogenhet. Vad gäller psykologisk behandling har särskilda psykoedukativa program utvecklats liksom psykoterapier riktade mot bipolära syndrom. För att kunna långsiktigt genomföra sådana insatser krävs specialisering och fokusering i verksamheter med avgränsade uppdrag.

## Affektiva mottagningar

För närvarande anses således vård vid specialiserade affektiva enheter ge de bästa möjligheterna att tillgodose patienternas behov av god vård. Specialiserade mottagningar skapar även de bästa förutsättningarna för utveckling, klinisk forskning och kvalitetsuppföljning. På mindre orter är patientunderlaget för litet för speciella affektiva mottagningar. Valet står då mellan en subspecialisering inom en allmänpsykiatrisk mottagning eller att tillsammans med närliggande orter skapa en specialiserad mottagning.

## Uppdrag och gränsdragningar

Gränsdragningar är en svårighet som följer av specialisering. Vilka av de bipolära diagnoserna (se kapitel 2) som vårdas på specialiserade mottagningar skiljer sig åt mellan olika mottagningar. En modell är att begränsa diagnosgruppen till bipolärt syndrom typ I. Skälet är att detta är den grupp där indikationen för litium är starkast och för vilka den stämningsstabiliserande behandlingen ligger i fokus. En utvidgad modell innebär att man ansvarar för vården av patienter med bipolärt syndrom typ I, men också andra bipolära syndrom.

Fördelen med att avgränsa verksamheten till patienter med bipolärt syndrom typ I är minskade gränsdragningsproblem och att specialiseringen kan drivas längre. Nackdelen är att patienter som kan ha nytta av stämningsstabiliserande behandling kan få svårare att komma i åtnjutande av detta.

Patienter vars kliniska bild domineras av svårigheter mer typiska för emotionellt instabil personlighetsstörning och ADHD kan ha behov som bättre tillgodoses i annan verksamhet än en specialiserad bipolärmottagning. Exempelvis kan patienter med emotionellt instabil personlighetsstörning behöva speciella psykologiska behand-

lingsformer som inte erbjuds på affektiva mottagningar. En annan gränsdragning gäller patienter med schizoaffectiva syndrom som kan kräva resurser som normalt återfinns i psykosvården.

Diagnosen är dock bara en faktor som styr en patients vårdbehov. Andra omständigheter som påverkar vårdbehovet är:

- Nyinsjuknade, och särskilt unga nyinsjuknade, har särskilda behov.
- Patienter med behov av mellanvård.
- Normalt vårdkrävande patienter.
- Dubbeldiagnoser, exempelvis missbruk, ätstörning, ADHD, personlighetsstörning.
- Äldre patienter.

Målgruppen för en affektiv enhet måste definieras både utifrån patientens vårdbehov och utifrån hennes diagnos. Exempelvis kan man inrätta verksamheten för vård av normalt vårdkrävande bipolära patienter. Patienter med extraordinärt vårdbehov skulle då skötas av andra verksamheter (till exempel ”mellanvård”) eller tillsammans med andra verksamheter. Om en specialiserad enhet ska svara för hela spektrat av vårdbehov krävs bredare utbud och mer resurser.

I det dagliga arbetet bör patientens behov styra vilken mottagning hon ska vårdas vid. Vid gränsdragningsproblem på grund av samsjuklighet bör patienten vårdas för den diagnos som är kliniskt dominant. Exempelvis bör en patient med bipolärt syndrom och missbruk vårdas på en affektiv mottagning om behovet främst är stämningsstabiliserande behandling, psykoedukativa åtgärder och hög tillgänglighet. Om det primära behovet i stället är missbruksvård bör patienten skötas av beroendeklinik om sådan finns med konsultativa insatser från den affektiva mottagningen. För patienter med schizoaffectiv diagnos bör vårdbehovet på samma sätt styra om hon vårdas inom specialiserad psykosvård eller på en affektiv mottagning. Frågan man bör ställa är: Har denna patient främst behov av episodförebyggande läkemedelsbehandling, patientutbildning och psykologisk behandling inriktad på tidiga tecken, rytmer och stresshantering? Om svaret är ja bör patienten vårdas på affektiv mottagning.

## Utbud

1. En affektiv mottagning måste kunna erbjuda ett system för att följa serumkoncentrationsbestämningar av litium och andra provtagningar relaterade till stämningsstabiliserande behandling (se kapitel 2).
2. Mottagningen bör kunna erbjuda patient- och närståendeutbildning. Det finns psykologiska behandlingsformer speciellt utvecklade för bipolära syndrom. En del kan med fördel ges i gruppform. Användandet av psykologiska behandlingar ska, liksom övriga behandlingar, styras av evidensläget (se kapitel 3).
3. Mottagningen bör ha ett nära och strukturerat samarbete med heldygnsvård.
4. En affektiv mottagning bör utveckla ett samarbete med beroendeklinik.
5. Mottagningen bör etablera samarbete med mödravården/speciellistmödravården för vård av gravida kvinnor. Det bör finnas rutiner för handläggning av graviditeter och partus. Rutiner för samverkan med barnkliniken bör utvecklas för kvinnor som avser att amma under pågående psykofarmakabehandling.
6. Mottagningen bör etablera samarbete med barn- och ungdomspsykiatri (BUP). Många bipolära syndrom debuterar i sena tonår och det är av yttersta vikt att överlämningen sker sömlöst från BUP till vuxenpsykiatri.
7. Mottagningen bör erbjuda grundläggande neuropsykologiska utredningar. Kognitiva störningar har visats betydelsefulla även för bipolära patienter. Oupptäckta kan de utgöra hinder för rehabilitering.

## Arbetsätt

Arbetsätt för affektiva mottagningar anpassas efter lokala förutsättningar men följande kan tjäna som målbild för en affektiv enhet:

- Mottagningen bör ha hög tillgänglighet. Bipolära syndrom kan snabbt skifta i stämningsläge och det är viktigt att patienter kan komma i kontakt med en behandlare. En möjlighet är att ha en jourtelefon bemannad under kontorstid av sjuksköterska som kan ge konkreta råd och förmedla kontakt med ordinarie behandlare vid behov.
- Mottagningen bör arbeta med strukturerade utredningar. Med detta avses insamling av kliniska data på ett strukturerat vis som möjliggör operationaliserad diagnostik och uppföljning.

- En affektiv mottagning kan även ha ett konsultativt arbetssätt gentemot övrig psykiatri eller primärvård som kan ske på flera sätt; diagnostiska konferenser, telefonkonsultationer, second opinion genom remissdialog eller fysiska besök.

## Organisation av vård vid bipolär sjukdom inom barn- och ungdomspsykiatrin

Inom BUP finns specialteam för vård av bipolära och psykotiska syndrom i Skåne, Halland, Göteborg och Stockholm. Det finns neuropsykiatriska enheter som även inkluderar dessa patientgrupper i Västerås och Uppsala samt mobila team eller mellanvård för mer behandlingskrävande patienter av samtliga diagnosgrupper i andra län. Integrerade team för psykos och bipolär motiveras av att bägge grupperna behöver intensiv monitorering, utåtriktade insatser till hem och skola, psykopedagogisk grundsyn och större tonvikt på farmakologisk behandling och monitorering (litium, valproat och nu främst metabol störning av psykosmedlen) än vad som är standard inom barnpsykiatrisk öppenvård. Inte sällan är diagnostiken i tidig fas oklar vad gäller gränsen mellan psykossjukdom och bipolaritet. Prevalensen av identifierade fall av bipolär sjukdom i ungdomen är låg och specialisering krävs för att kunna erbjuda kvalitet på diagnostik och fram för allt på behandlingsutbud.

Sjukdomspanoramata och prevalensen är en utmaning för BUP-organisationen. Tidig debut av både psykos och bipolaritet ställer högre krav på diagnostisk skicklighet. Vid tidig debut är dessutom samsjukligheten större och prognosen sämre, vilket tillsammans kräver en mer komplicerad och skraddarsydd behandling. Samvård med lokal vuxenpsykiatri kan leda till att utvecklingsrelaterade frågor, samspelet med skolor samt familjesynen tappas. Vård inom sedvanlig BUP öppenvård kan leda till bristfällig kunskap om sjukdomstillstånden och specifik behandling.

Optimalt torde vara ett samarbete över länsgränser inom BUP, men modeller med samarbete med vuxenpsykiatrin kan krävas när geografiska avstånd är stora. Inom BUP kan specialteam ha vidare diagnosområden, exempelvis även terapiresistenta depressioner eller svårare självskadebeteenden, där det finns flera beröringspunkter i diagnostik och behandlingsutbud.

Ett specialteam för bipolaritet inom BUP ska kunna:

- Genomföra kvalificerad diagnostik och neuropsykologiska utredningar – även för samsjukligheten.
- Monitorera litium, valproat, centralstimulantia och psykosmedel.
- Erbjudna psykopedagogisk behandling med familjefokus.
- Erbjudna ett utåtriktat arbete med hembesök och skolbesök.
- Ha ett nära samarbete med heldygnsvård.
- Ha ett nära och förtroendefullt samarbete med vuxenpsykiatri, vilket underlättar den viktiga överföringen.

## Kvalitetsuppföljning

En affektiv mottagning bör följa sina resultat genom BipoläR. BipoläR är ett nationellt kvalitetsregister för BipoläR sjukdom. BipoläR startade sin datainsamling under 2004. I dag finns cirka 170 aktiva enheter anslutna till registret och det finns över 7 000 patienter registrerade (2012). I Stockholms län har registret nått en täckningsgrad på över 50 procent.

### *Syfte*

BipoläRs syfte är att skapa förutsättningar för verksamhetsutveckling, utvärdering och forskning rörande till exempel långtidseffekter av medicinering. Efter nyregistrering görs årliga uppföljningar i princip livslångt. Förutom basvariablerna registreras följande:

- Tidigare antal depressiva, maniska eller hypomana episoder.
- Episoder av sjukdom senaste året.
- Förekomst av affektiv sjukdom i familjen.
- Ålder vid första insjuknande.
- Behandling med antidepressiva läkemedel.
- Behandling med stämningsstabiliserande läkemedel.

### *Krav för att få registrera en behandling i BipoläR*

- Patienten ska ha en diagnostiserad bipolär affektiv sjukdom samt att enheten ska ha för avsikt att behandla patienten.
- Diagnoskoder: F250, F301-302, F308-319.

Mer information om BipoläR och tillvägagångssätt för att anmäla en enhet finns på [www.kcp.se](http://www.kcp.se).

# Referenser

1. Goodwin, F. K., Jamison, K. R. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. New York: Oxford University Press, Inc.; 2007.
2. Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 2003; **6**(2): 127–37.
3. Fagiolini, A., Kupfer, D. J., Masalehdan, A., Scott, J. A., Houck, P. R., Frank, E. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; **7**(3): 281–5.
4. Judd, L. L., Schettler, P. J., Solomon, D. A., et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *Journal of affective disorders* 2008; **108**(1-2): 49–58.
5. Gitlin, M. J., Swendsen, J., Heller, T. L., Hammen, C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; **152**(11): 1635–40.
6. SBU. *Behandling av depressionsjukdomar. En systematisk litteraturoversikt*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2004.
7. Denicoff, K. D., Ali, S. O., Mirsky, A. F., et al. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; **56**(1): 67–73.
8. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**(12): 1322–30.
9. Barch, D. M. Neuropsychological abnormalities in schizophrenia and major mood disorders: similarities and differences. *Curr Psychiatry Rep* 2009; **11**(4): 313–9.
10. Carlson, G. A., Glovinsky, I. The concept of bipolar disorder in children: a history of the bipolar controversy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; **18**(2): 257–71, vii.
11. Kupfer, D. J., Regier, D. A. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. - 5th ed. Arlington, VA, USA.: American Psychiatric Association; 2013.
12. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**(3): 241–51.
13. Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011; **9**: 90.
14. Van Meter, A. R., Moreir, A. L., Youngstrom, E. A. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011; **72**(9): 1250–6.

15. Perlis, R. H., Miyahara, S., Marangell, L. B., et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; **55**(9): 875–81.
16. Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; **373**(9659): 234–9.
17. McGuffin, P., Rijsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., Cardno, A. The Heritability of Bipolar Affective Disorder and the Genetic Relationship to Unipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**(5): 497–502.
18. Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Melbye, M., Mors, O., Ewald, H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**(12): 1209–15.
19. Chen, G., Henter, I. D., Manji, H. K. Translational research in bipolar disorder: emerging insights from genetically based models. *Mol Psychiatry* 2010; **15**(9): 883–95.
20. Savitz, J. B., Drevets, W. C. Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol Dis* 2012.
21. Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; **6**(3): 219–33.
22. Angst, J., Gamma, A., Benzazi, F., Ajdacic, V., Eich, D., Rossler, W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; **73**(1–2): 133–46.
23. Nusslock, R., Frank, E. Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disord* 2011; **13**(7–8): 587–603.
24. Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Moller, H., Hirschfeld, R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; **59 Suppl 1**: S5–S30.
25. Zimmerman, M. Would broadening the diagnostic criteria for bipolar disorder do more harm than good? Implications from longitudinal studies of subthreshold conditions. *J Clin Psychiatry* 2012; **73**(4): 437–43.
26. Perlis, R. H., Uher, R., Ostacher, M., et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**(4): 351–60.
27. Strakowski, S. M., Fleck, D. E., Maj, M. Broadening the diagnosis of bipolar disorder: benefits vs. risks. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2011; **10**(3): 181–6.
28. Carlson, G. A. Differential diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2012; **11**(3): 146–52.
29. Adler, M. *Psykiatrisk diagnostik*. Lund: Studentlitteratur; 2011.
30. Hempel, C. G. Fundamentals of Taxonomy. I: Sadler, J. Z., Wiggins, O. P., Schwartz, M. A. (red.). *Philosophical Perspectives on Psychiatric Diagnostic Classification*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1994: 315–31.
31. Blashfield, R. K., Flanagan, E., Raley, K. Themes in the Evolution of the 20th-Century DSMs. I: Millon, T., Krueger, R. F., Simonsen, E. (red.). *Contemporary Directions in Psychopathology*. New York: The Guilford Press; 2010: 53–71.
32. Westen, D. Prototype diagnosis of psychiatric syndromes. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2012; **11**(1): 16–21.
33. Westen, D., Shedler, J., Bradley, R. A. Prototype Approach to Personality Disorder Diagnosis. *American Journal of Psychiatry* 2006; **163**(5): 846–56.

34. Sadler, J. Z., Wiggins, O. P. The Limits of Psychiatric Knowledge and the Problem of Classification. I: Sadler, J. Z., Wiggins, O. P., Schwartz, M. A. (red.). *Philosophical Perspectives on Psychiatric Diagnostic Classification*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1994: 89–103.
35. Ortigo, K. M., Bradley, B., Westen, D. An empirically Based Prototype Diagnostic System for DSM-V and ICD-11. I: Millon, T., Krueger, R. F., Simonsen, E. (red.). *Contemporary Directions in Psychopathology*. New York: The Guilford Press; 2010: 374–90.
36. Kupfer, D. J., Reiger, D. A. *DSM-5: The Future of Psychiatric Diagnosis*. <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>.
37. Robins, E., Guze, S. B. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970; **126**(7): 983–7.
38. Regier, D. A., Narrow, W. E., Kuhl, E. A., Kupfer, D. J. The conceptual development of DSM-V. *Am J Psychiatry* 2009; **166**(6): 645–50.
39. Zimmerman, M., Galione, J. N., Ruggero, C. J., Chelminski, I., Young, D. A different approach toward screening for bipolar disorder: the prototype matching method. *Compr Psychiatry* 2010; **51**(4): 340–6.
40. DeFife, J. A., Peart, J., Bradley, B., Ressler, K., Drill, R., Westen, D. Validity of prototype diagnosis for mood and anxiety disorders. *JAMA psychiatry (Chicago, Ill)* 2013; **70**(2): 140–8.
41. Fennig, S., Craig, T., Lavelle, J., Kovaszny, B., Bromet, E. J. Best-estimate versus structured interview-based diagnosis in first-admission psychosis. *Compr Psychiatry* 1994; **35**(5): 341–8.
42. Baldessarini, R., Tondo, L., Vazquez, G. H., et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry* 2012; **11**(1): 40–6.
43. Jarbin, H. Bipolär sjukdom hos barn och ungdomar. I: Häggström, L. (red.). *Nya Bipolärboken*. Mölndal: Affecta Bokförlag; 2012: 148–82.
44. Axelson, D. A., Birmaher, B., Strober, M. A., et al. Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; **50**(10): 1001–16 e3.
45. Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., Seeley, J. R. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord* 2000; **2**(3 Pt 2): 281–93.
46. Sherazi, R., McKeon, P., McDonough, M., Daly, I., Kennedy, N. What's new? The clinical epidemiology of bipolar I disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2006; **14**(6): 273–84.
47. Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C. M., Jr., et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; **157**(2): 220–8.
48. Tohen, M., Zarate, C. A., Jr., Hennen, J., et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; **160**(12): 2099–107.
49. Solomon, D. A., Leon, A. C., Coryell, W. H., et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67**(4): 339–47.
50. Keller, M. B., Lavori, P. W., Coryell, W., et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *Jama* 1986; **255**(22): 3138–42.
51. Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009; **166**(7): 795–804.
52. Wingo, A. P., Harvey, P. D., Baldessarini, R. J. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord* 2009; **11**(2): 113–25.



53. Pavuluri, M. N., West, A., Hill, S. K., Jindal, K., Sweeney, J. A. Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder: 3-year follow-up shows cognitive development lagging behind healthy youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; **48**(3): 299–307.
54. Moller, H. J., Jager, M., Riedel, M., Obermeier, M., Strauss, A., Bottlender, R. The Munich 15-year follow-up study (MUFUSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: assessing courses, types and time stability of diagnostic classification. *Eur Psychiatry* 2011; **26**(4): 231–43.
55. Hirschfeld, R. M., Calabrese, J. R., Frye, M. A., et al. Defining the clinical course of bipolar disorder: response, remission, relapse, recurrence, and roughening. *Psychopharmacol Bull* 2007; **40**(3): 7–14.
56. Krishnan, K. R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; **67**(1): 1–8.
57. Otto, M. W., Simon, N. .M., Wisniewski, S. R., et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006; **189**: 20–5.
58. Nierenberg, A. A., Miyahara, S., Spencer, T., et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005; **57**(11): 1467–73.
59. Maj, M. Is It True That Mental Disorders Are So Common, and So Commonly Co-Occur? I: Millon, T., Krueger, R. F., Simonsen, E. (red.). *Contemporary Directions in Psychopathology*. New York: The Guilford Press; 2010: 263–74.
60. Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., Hirschfeld, R. M. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; **10**(1 Pt 2): 144–52.
61. Forty, L., Smith, D., Jones, L., et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression 10.1192/bjp.bp.107.045294. *The British Journal of Psychiatry* 2008; **192**(5): 388–9.
62. Benazzi, F. Depressive mixed state: testing different definitions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; **55**(6): 647–52.
63. Ekselius, L. *Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2012.
64. Zimmerman, M., Galione, J. N., Chelminski, I., Young, D., Dalrymple, K.. Psychiatric diagnoses in patients who screen positive on the Mood Disorder Questionnaire: Implications for using the scale as a case-finding instrument for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011; **185**(3): 444–9.
65. Kessler, R. C., Green, J. G., Adler, L. A., et al. Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67**(11): 1168–78.
66. Skirrow, C., McLoughlin, G., Kuntsi, J., Asherson, P. Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Rev Neurother* 2009; **9**(4): 489–503.
67. Klassen, L. J., Katzman, M. A., Chokka, P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010; **124**(1–2): 1–8.
68. Craney, J. L., Geller, B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord* 2003; **5**(4): 243–56.
69. Geller, B., Luby, J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; **36**(9): 1168–76.
70. Karaahmet, E., Konuk, N., Dalkilic, A., Saradi, O., et al. The comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in bipolar disorder patients. *Comprehensive Psychiatry* 2013; **54** (5):549–55.

71. Magill, C. A. The boundary between borderline personality disorder and bipolar disorder: current concepts and challenges. *Can J Psychiatry* 2004; **49**(8): 551–6.
72. Gunderson, J. G., Weinberg, I., Daversa, M. T., et al. Descriptive and Longitudinal Observations on the Relationship of Borderline Personality Disorder and Bipolar Disorder 10.1176/appi.ajp.163.7.1173. *Am J Psychiatry* 2006; **163**(7): 1173–8.
73. Paris, J. Borderline or bipolar? Distinguishing borderline personality disorder from bipolar spectrum disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2004; **12**(3): 140–5.
74. Torgersen, S., Myers, J., Reichborn-Kjennerud, T., Roysamb, E., Kubarych, T. S., Kendler, K. S. The heritability of cluster B personality disorders assessed both by personal interview and questionnaire. *J Pers Disord* 2012; **26**(6): 848–66.
75. Werry, J. S., McClellan, J. M., Chard, L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; **30**(3): 457–65.
76. Perris, C. The concept of cycloid psychotic disorder. *Psychiatr Dev* 1988; **6**(1): 37–56.
77. van der Heijden, F. M., Tuinier, S., Kahn, R. S., Verhoeven, W. M. Nonschizophrenic psychotic disorders: the case of cycloid psychoses. *Psychopathology* 2004; **37**(4): 161–7.
78. Vaillant, G. E. An historical review of the remitting schizophrenias. *J Nerv Ment Dis* 1964; **138**: 48–56.
79. Cutting, J. Relationship between cycloid psychosis and typical affective psychosis. *Psychopathology* 1990; **23**(4–6): 212–9.
80. Peralta, V., Cuesta, M. J. Cycloid psychosis: a clinical and nosological study. *Psychol Med* 2003; **33**(3): 443–53.
81. Skokauskas, N., Gallagher, L. Psychosis, affective disorders and anxiety in autistic spectrum disorder: prevalence and nosological considerations. *Psychopathology* 2010; **43**(1): 8–16.
82. Tantam, D. Asperger syndrome in adulthood. I: Frith, U. (red.). *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press; 1991 147–83.
83. DelBello, M. P., Hanseman, D., Adler, C. M., Fleck, D. E., Strakowski, S. M. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007; **164**(4): 582–90.
84. Marvel, C. L., Paradiso, S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004; **27**(1): 19–36, vii–viii.
85. Price, J. Ll, Drevets, W. C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci* 2012; **16**(1): 61–71.
86. Robinson, R. G., Kubos, K. L., Starr, L. B., Rao, K., Price, T. R. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain* 1984; **107** ( Pt 1): 81–93.
87. Starkstein, S. E., Boston, J. D., Robinson, R. G. Mechanisms of mania after brain injury. 12 case reports and review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1988; **176**(2): 87–100.
88. Migliorelli, R., Starkstein, S. E., Teson, A., et al. SPECT findings in patients with primary mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; **5**(4): 379–83.
89. Singh, A., Herrmann, N., Black, S. E. The importance of lesion location in poststroke depression: a critical review. *Can J Psychiatry* 1998; **43**(9): 921–7.
90. Starkstein, S. E., Fedoroff, P., Berthier, M. L., Robinson, R. G. Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry* 1991; **29**(2): 149–58.
91. Cummings, J. L. Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. *Adv Neurol* 1995; **65**: 179–86.
92. Gallagher, D. A., Schrag, A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; **46**(3): 581–9.

93. Woolley, S. C., Jonathan, S. K. Cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; **19**(3): 607–17, xi.
94. Paparrigopoulos, T., Ferentinos, P., Kouzoupis, A., Koutsis, G., Papadimitriou, G. N. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry* 2010; **22**(1): 14–21.
95. Kanner, A. M., Balabanov, A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002; **58**(8 Suppl 5): S27–39.
96. Schmitz, B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005; **46** Suppl 4: 45–9.
97. Bruti, G., Magnotti, M. C., Iannetti, G. Migraine and depression: bidirectional comorbidities? *Neurol Sci* 2012; **33** Suppl 1: S107–9.
98. Fasmer, O. B. The prevalence of migraine in patients with bipolar and unipolar affective disorders. *Cephalalgia* 2001; **21**(9): 894–9.
99. Bonelli, R. M., Cummings, J. L. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; **9**(2): 141–51.
100. Seelaar, H., Rohrer, J. D., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., van Swieten, J. C. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**(5): 476–86.
101. Casanova, M. F., Starkstein, S. E., Jellinger, K. A. Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta Neuropathol* 2011; **122**(2): 117–35.
102. Suliburk, J. W., Perrier, N. D. Primary hyperparathyroidism. *Oncologist* 2007; **12**(6): 644–53.
103. Kleiner, J., Altshuler, L., Hendrick, V., Hershman, J. M. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; **60**(4): 249–55.
104. Coppen, A., Bolander-Gouaille, C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 2005; **19**(1): 59–65.
105. Eyles, D. W., Burne, T. H., McGrath, J. J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2012.
106. Khoraminy, N., Tehrani-Doost, M., Jazayeri, S., Hosseini, A., Djazayeri, A. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2012.
107. Glade, M. J. Vitamin D: Health Panacea or false Prophet? *Nutrition* 2012.
108. Youngstrom, E. A., Birmaher, B., Findling, R. L. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord* 2008; **10**(1 Pt 2): 194–214.
109. Leibenluft, E. Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry* 2011; **168**(2): 129–42.
110. Masi, G., Perugi, G., Toni, C., et al. Attention-deficit hyperactivity disorder – bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2006; **8**(4): 373–81.
111. Ryden, E., Thase, M. E., Straht, D., Aberg-Wistedt, A., Bejerot, S., Landen, M. A history of childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) impacts clinical outcome in adult bipolar patients regardless of current ADHD. *Acta Psychiatr Scand* 2009; **120**(3): 239–46.
112. Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised (DHEW Publ No ADM 76–338)*. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.

113. Berk, M., Ng, F., Dodd, S., et al. The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *J Eval Clin Pract* 2008; **14**(6): 979–83.
114. Hayhurst, H., Palmer, S., Abbott, R., Johnson, T., Scott, J. Measuring health-related quality of life in bipolar disorder: relationship of the EuroQol (EQ-5D) to condition-specific measures. *Qual Life Res* 2006; **15**(7): 1271–80.
115. Montgomery, S. A., Asberg, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; **134**: 382–9.
116. Svanborg, P., Asberg, M. A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Affect Disord* 2001; **64**(2–3): 203–16.
117. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., Meyer, D. A. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; **133**: 429–35.
118. Adler, M., Liberg, B., Andersson, S., Isacson, G., Hetta, J. Development and validation of the Affective Self Rating Scale for manic, depressive, and mixed affective states. *Nordic Journal of Psychiatry* 2008; **62**(2): 130–5.
119. Adler, M., Brodin, U. An IRT validation of the Affective Self Rating Scale. *Nord J Psychiatry* 2011; **65**(6): 396–402.
120. Adler, M., Backlund, L., Edman, G., Osby, U. Symptoms and treatment of bipolar patients in Sweden. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012.
121. Fountoulakis, K. N., 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.
122. Suppes, T., Dennehy, E. B., Hirschfeld, R. M., et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**(7): 870–86.
123. Malhi, G. S., Adams, D., Lampe, L., et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009; (439): 27–46.
124. Goodwin, G. M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; **23**(4): 346–88.
125. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Schaffer, A., et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; **11**(3): 225–55.
126. Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010; **11**(2): 81–109.
127. Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: World J Biol Psychiatry *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**(2): 85–116.
128. Bauer, M. *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen, Langversion 1.3*. Dresden: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen DGBS, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN, 2012.
129. Bai, Y. M., Chang, C. J., Tsai, S. Y., et al. Taiwan consensus of pharmacological treatment for bipolar disorder. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMSA* 2013; **76**(10): 547–56.
130. Beynon, S., Soares-Weiser, K., Woolacott, N., Duffy, S., Geddes, J. R. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol* 2009; **23**(5): 574–91.

131. Correll, C. U., Sheridan, E. M., DelBello, M. P. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2010; **12**(2): 116–41.
132. Seida, J. C., Schouten, J. R., Boylan, K., et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2012; **129**(3): e771–84.
133. Geller, B., Luby, J. L., Joshi, P., et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**(5): 515–28.
134. Malhi, G. S., Bargh, D. M., McIntyre, R., et al. Balanced efficacy, safety, and tolerability recommendations for the clinical management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012; **14** Suppl 2: 1–21.
135. Cha, D. S., McIntyre, R. S. Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother* 2012; **13**(11): 1587–98.
136. Geddes, J. R., Burgess, S., Hawton, K., Jamison, K., Goodwin, G. M. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 2004; **161**(2): 217–22.
137. Wasserman, D., Rihmer, Z., Rujescu, D., et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry* 2011.
138. Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010; **71**(2): 150–62.
139. Kleindienst, N., Engel, R., Greil, W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005; **7**(5): 404–17.
140. Gelenberg, A. J., Kane, J. M., Keller, M. B., et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; **321**(22): 1489–93.
141. Keller, M. B., Lavori, P. W., Kane, J. M., et al. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1992; **49**(5): 371–6.
142. Dias, V. V., Balanza-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012; **126**(5): 315–31.
143. Gitlin, M. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf* 1999; **20**(3): 231–43.
144. Tredget, J., Kirov, A., Kirov, G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord* 2010; **126**(3): 436–40.
145. Simard, M., Gumbiner, B., Lee, A., Lewis, H., Norman, D. Lithium carbonate intoxication. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; **149**(1): 36–46.
146. Duffy, A., Alda, M., Milin, R., Grof, P. A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile? *Can J Psychiatry* 2007; **52**(6): 369–76.
147. Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G., et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**(9): 1013–24.
148. Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**(4): 392–400.
149. Gothefors, D., Adolfsson, R., Attvall, S., et al. Swedish clinical guidelines – prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. *Nord J Psychiatry* 2010; **64**(5): 294–302.

150. Tohen, M., McDonnell, D. P., Case, M., et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry* 2012.
151. Crawford, A. M., Beasley, C. M., Jr., Tollefson, G. D. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res* 1997; **26**(1): 41–54.
152. Vieta, E., Suppes, T., Eggers, I., Persson, I., Paulsson, B., Brecher, M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; **109**(3): 251–63.
153. Suppes, T., Vieta, E., Liu, S., Brecher, M., Paulsson, B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009; **166**(4): 476–88.
154. Goikolea, J. M., Colom, F., Capapey, J., et al. Faster onset of antimanic action with haloperidol compared to second-generation antipsychotics. A meta-analysis of randomized clinical trials in acute mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012.
155. Goikolea, J. M., Colom, F., Torres, I., et al. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *Journal of affective disorders* 2013; **144**(3): 191–8.
156. Powney, M. J., Adams, C. E., Jones, H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: CD009377.
157. Bond, D. J., Pratoomsri, W., Yatham, L. N. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* 2007; (434): 3–16.
158. Bobo, W. V., Shelton, R. C. Risperidone long-acting injectable (Risperdal Consta(R)) for maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics* 2010; **10**(11): 1637–58.
159. Fenton, M., Coutinho, E. S., Campbell, C. Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000525.
160. Licht, R. W., Gijsman, H., Nolen, W. A., Angst, J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008; **118**(5): 337–46.
161. Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *Am J Psychiatry* 2013; **170**(11): 1249–62.
162. Himmelhoch, J. M., Thase, M. E., Mallinger, A. G., Houck, P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; **148**(7): 910–6.
163. Thase, M.E., Frank, E., Mallinger, A. G., Hamer, T., Kupfer, D. J. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III: Efficacy of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1992; **53**(1): 5–11.
164. Thase, M. E., Mallinger, A. G., McKnight, D., Himmelhoch, J. M. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992; **149**(2): 195–8.
165. Gardner, D. M., Shulman, K. I., Walker, S. E., Taylor, S. A. The making of a user friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry* 1996; **57**(3): 99–104.
166. Walker, S. E., Shulman, K. I., Taylor, S. A., Gardner, D. Tyramine content of previously restricted foods in monoamine oxidase inhibitor diets. *J Clin Psychopharmacol* 1996; **16**(5): 383–8.
167. Amsterdam, J. D., Shults, J. MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression-A retrospective study. *J Affect Disord* 2005; **89**(1–3): 183–8.

168. Mallinger, A. G., Frank, E., Thase, M. E., et al. Revisiting the effectiveness of standard antidepressants in bipolar disorder: are monoamine oxidase inhibitors superior? *Psychopharmacol Bull* 2009; **42**(2): 64–74.
169. Shulman, K. I., Herrmann, N., Walker, S. E. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS drugs* 2013; **27**(10): 789–97.
170. Raveendran, N. S., Tharyan, P., Alexander, J., Adams, C. E. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2007; **335**(7625): 865.
171. Bottiger, Y., Svensson, J. O., Stahle, L. Lamotrigine drug interactions in a TDM material. *Ther Drug Monit* 1999; **21**(2): 171–4.
172. van der Loos, M. L., Mulder, P. G., Hartong, E. G., et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; **70**(2): 223–31.
173. Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., Sanchez-Moreno, J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; **93**(1–3): 13–7.
174. Altshuler, L., Suppes, T., Black, D., et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; **160**(7): 1252–62.
175. Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; **378**(9799): 1306–15.
176. SBU. *Behandling med antipsykotiska eller stämningsstabiliserande läkemedel vid akut mani*. Stockholm, 2012.
177. Alexander, J., Tharyan, P., Adams, C., John, T., Mol, C., Philip, J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry* 2004; **185**: 63–9.
178. Colom, F., Vieta, E., Tacchi, M. J., Sanchez-Moreno, J., Scott, J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005; **7 Suppl 5**: 24–31.
179. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., et al. The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; **59**(6): 530–7.
180. Schretlen, D. J., Cascella, N. G., Meyer, S. M., et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; **62**(2): 179–86.
181. Miklowitz, D. J., Axelson, D. A., Birmaher, B., et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008; **65**(9): 1053–61.
182. Szentagotai, A., David, D. The efficacy of cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a quantitative meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; **71**(1): 66–72.
183. Schottle, D., Huber, C. G., Bock, T., Meyer, T. D. Psychotherapy for bipolar disorder: a review of the most recent studies. *Curr Opin Psychiatry* 2011; **24**(6): 549–55.
184. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010 – Stöd för styrning och ledning*. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
185. Deegan, P. E., Drake, R. E. Shared decision making and medication management in the recovery process. *Psychiatr Serv* 2006; **57**(11): 1636–9.
186. Fristad, M.A., Verducci, J. S., Walters, K., Young, M. E. Impact of multifamily psychoeducational psychotherapy in treating children aged 8 to 12 years with mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009; **66**(9): 1013–21.

187. West, A. E., Jacobs, R. H., Westerholm, R., et al. Child and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: pilot study of group treatment format. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; **18**(3): 239–46.
188. Barnett, J. H., Smoller, J. W. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009; **164**(1): 331–43.
189. Lam, D., Jones, S., Hayward, P., Bright, J. *Cognitive therapy for bipolar disorder. A therapist's guide to concepts, methods and practice.*: John Wiley & Sons; 2000.
190. Miklowitz, D. J., Johnson, S. L. Social and Familial Factors in the Course of Bipolar Disorder: Basic Processes and Relevant Interventions. *Clin Psychol (New York)* 2009; **16**(2): 281–96.
191. Miller, W., Rollnick, S. *Motivational Interviewing: Preparing People to Change Addictive behavior.* New York: Guilford Press; 1991.
192. Ortiz, L. *När förändring är svårt. Att hantera motstånd med motiverande samtal.* Stockholm: Natur & Kultur; 2009.
193. Laakso, L. J. Motivational interviewing: addressing ambivalence to improve medication adherence in patients with bipolar disorder. *Issues Ment Health Nurs* 2012; **33**(1): 8–14.
194. Jones, S. H., Barrowclough, C., Allott, R., Day, C., Earnshaw, P., Wilson, I. Integrated motivational interviewing and cognitive-behavioural therapy for bipolar disorder with comorbid substance use. *Clin Psychol Psychother* 2011; **18**(5): 426–37.
195. Morriss, R., Faizal, M., Jones, A., Williams, P., Bolton, C., McCarthy, J. *Interventions for helping people to recognize early signs of recurrences of bipolar disorder.* The Cochrane Library, published by John Wiley & Sons 2009;1.; 2009.
196. Bauer, M. S., McBride, L., Williford, W. O., et al. Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatr Serv* 2006; **57**(7): 937–45.
197. Simon, G. E., Ludman, E. J., Bauer, M. S., Unutzer, J., Operskalski, B. Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; **63**(5): 500–8.
198. Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**(4): 402–7.
199. Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2009; **194**(3): 260–5.
200. Castle, D., White, C., Chamberlain, J., et al. Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010; **196**(5): 383–8.
201. Colom, F., Vieta, E. *Psychoeducation Manual for Bipolar disorder.* New York: The Cambridge University Press; 2006.
202. Reinares, M., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2008; **10**(4): 511–9.
203. Lam, D. H., Hayward, P., Bright, J. A. *A therapist's guide to concepts, methods and practice.* John Wiley & Sons; 2000.
204. Lam, D. H., Watkins, E. R., Hayward, P., et al. A Randomized Controlled Study of Cognitive Therapy for Relapse Prevention for Bipolar Affective Disorder: Outcome of the First Year. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**(2): 145–52.
205. Lam, D. H., Hayward, P., Watkins, E. R., Wright, K., Sham, P. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry* 2005; **162**(2): 324–9.



206. Scott, J., Paykel, E., Morriss, R., et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006; **188**: 313–20.
207. Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Frank, E., et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* 2007; **64**(4): 419–26.
208. Zaretsky, A., Lancee, W., Miller, C., Harris, A., Parikh, S. V. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 2008; **53**(7): 441–8.
209. West, A. E., Pavuluri, M. N. Psychosocial treatments for childhood and adolescent bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; **18**(2): 471–82, x-xi.
210. Stange, J. P., Eisner, L. R., Holzel, B. K., et al. Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: effects on cognitive functioning. *J Psychiatr Pract* 2011; **17**(6): 410–9.
211. Goldstein, T. R., Axelson, D. A., Birmaher, B., Brent, D. A. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: a 1-year open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; **46**(7): 820–30.
212. Miklowitz, D. J., George, E. L., Richards, J. A., Simoneau, T. L., Suddath, R. L. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**(9): 904–12.
213. Frank, E. *Treating bipolar disorder. A clinician's guide to interpersonal and social rhythm therapy*. New York: The Guilford Press; 2005.
214. Frank, E., Kupfer, D. J., Thase, M. E., et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**(9): 996–1004.
215. Evans, J., Heron, J., Francomb, H., Oke, S., Golding, J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *Bmj* 2001; **323**(7307): 257–60.
216. Pfuhlmann, B., Stoeber, G., Beckmann, H. Postpartum psychoses: prognosis, risk factors, and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2002; **4**(3): 185–90.
217. Rubinow, D. R. Antidepressant Treatment During Pregnancy: Between Scylla and Charybdis. [10.1176/appi.ajp.163.6.954](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.6.954). *American Journal of Psychiatry* 2006; **163**(6): 954–6.
218. Goodwin, G. M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; **17**(2): 149–73; discussion 7.
219. Nonacs, R., Cohen, L. S., Viguera, A. C., Mogielnicki, J. Diagnosis and Treatment of Mood and Anxiety Disorders in Pregnancy. I: Cohen, L. S., Nonacs, R. (red.). *Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy and Postpartum*. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2005: 17–51.
220. Field, T. Infants of depressed mothers. *Infant Behavior and Development* 1995; **Volume 18** (Issue 1, January-March 1995.): 1–13.
221. Lindahl, V., Pearson, J. L., Colpe, L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Women Ment Health* 2005; **8**(2): 77–87.
222. Oates, M. Suicide: the leading cause of maternal death. *Br J Psychiatry* 2003; **183**(4): 279–81.
223. Spinelli, M. G. A Systematic Investigation of 16 Cases of Neonaticide. *Am J Psychiatry* 2001; **158**(5): 811–3.
224. Hoffman, J. I., Kaplan, S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**(12): 1890–900.
225. Einarson, T. R., Einarson, A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major

- malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005.
226. Spigset, O., Hägg, S. Nya antidepressiva läkemedel under graviditet och amning. *Läkartidningen* 2004; **101**(13): 1176–81.
  227. Källén, B. Antidepressiv behandling under graviditet - finns det risker för fostret? *SERIP* 2004; (1-2004): 4–7.
  228. Lattimore, K. A., Donn, S. M., Kaciroti, N., Kemper, A. R., Neal, C. R., Jr., Vazquez, D. M. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol* 2005; **25**(9): 595–604.
  229. GlaxoSmithKlein. *Viktig information till förskrivare*. Solna; 2005.
  230. Läkemedelsverket. *Seroxat (paroxetin) och risken för fosterskada*. Uppsala: Läkemedelsverket, 2005.
  231. Kallen, B., Otterblad Olausson, P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; **21**(3): 221–2.
  232. Einarson, A., Pistelli, A., DeSantis, M., et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008; **165**(6): 749–52.
  233. Sanz, E. J., De-las-Cuevas, C., Kiuru, A., Bate, A., Edwards, R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; **365**(9458): 482–7.
  234. Chambers, C. D., Hernandez-Diaz, S., Van Marter, L. J., et al. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn 10.1056/NEJMoa052744. *N Engl J Med* 2006; **354**(6): 579–87.
  235. Reis, M., Kallen, B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010: 1–11.
  236. Occhiogrosso, M., Omran, S. S., Altemus, M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: lessons from clinical and translational studies. *Am J Psychiatry* 2012; **169**(2): 134–40.
  237. Adler, M., von Schreeb, S., Lindemalm, S., Böttiger, Y. *SSRI-behandling under graviditet och amning – riktlinjer inom Karolinska, Huddinges upptagningsområde*. Kvinnokliniken, Barnens sjukhus, Psykiatriska kliniken SV samt Klinisk Farmakologi vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge: 2005.
  238. Nulman, I., Rovet, J., Stewart, D. E., et al. Child Development Following Exposure to Tricyclic Antidepressants or Fluoxetine Throughout Fetal Life: A Prospective, Controlled Study 10.1176/appi.ajp.159.11.1889. *American Journal of Psychiatry* 2002; **159**(11): 1889–95.
  239. Misri, S., Reebye, P., Kendrick, K., et al. Internalizing Behaviors in 4-Year-Old Children Exposed in Utero to Psychotropic Medications 10.1176/appi.ajp.163.6.1026. *American Journal of Psychiatry* 2006; **163**(6): 1026–32.
  240. Nulman, I., Koren, G., Rovet, J., et al. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012; **169**(11): 1165–74.
  241. Einarson, A., Fatoye, B., Sarkar, M., et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; **158**(10): 1728–30.
  242. Djulus, J., Koren, G., Einarson, T. R., et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**(8): 1280–4.
  243. Lennestal, R., Kallen, B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007; **27**(6): 607–13.

244. Ilett, K. F., Kristensen, J. H., Hackett, L. P., Paech, M., Kohan, R., Rampono, J. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2002; **53**(1): 17–22.
245. Kristensen, J. H., Ilett, K. F., Rampono, J., Kohan, R., Hackett, L. P. Transfer of the antidepressant mirtazapine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **63**(3): 322–7.
246. McElhatton, P. R., Garbis, H. M., Elefant, E., et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996; **10**(4): 285–94.
247. Hendrick, V., Altshuler, L. Management of Major Depression During Pregnancy 10.1176/appi.ajp.159.10.1667. *Am J Psychiatry* 2002; **159**(10): 1667–73.
248. Heikkinen, T., Ekblad, U., Laine, K. Transplacental transfer of amitriptyline and nortriptyline in isolated perfused human placenta. *Psychopharmacology* 2001; **153**(4): 450–4.
249. Wisner, K. L., Perel, J. M., Findling, R. L. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; **153**(9): 1132–7.
250. Källén, B., Källén K. *Läkemedel och fosterskador*. JANUS. Läkemedelsinformation för sjukvården; 2004.
251. Yonkers, K. A., Wisner, K. L., Stowe, Z., et al. Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period. *Am J Psychiatry* 2004; **161**(4): 608–20.
252. Cohen, L. S., Friedman, J. M., Jefferson, J. W., Johnson, E. M., Weiner, M. L. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Jama* 1994; **271**(2): 146–50.
253. Jacobson, S. J., Jones, K., Johnson, K., et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; **339**(8792): 530–3.
254. Reis, M., Kallen, B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**(3): 279–88.
255. Giles, J. J., Bannigan, J. G. Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des* 2006; **12**(12): 1531–41.
256. Viguera, A. C., Cohen, L. S., Nonacs, R., Baldessarini, R. Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period: Weighing the Risks and Benefits. I: Cohen, L. S., Nonacs, R. (red.). *Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy and Postpartum*. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2005: 53–76.
257. Viguera, A. C., Newport, D. J., Ritchie, J., et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry* 2007; **164**(2): 342–5.
258. Meador, K., Reynolds, M. W., Crean, S., Fahrback, K., Probst, C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008.
259. Adab, N., Kini, U., Vinten, J., et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**(11): 1575–83.
260. Harden, C. L., Meador, K. J., Pennell, P. B., et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; **50**(5): 1237–46.
261. Tomson, T., Battino, D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009; **27**(4): 993–1002.
262. Werler, M. M., Ahrens, K. A., Bosco, J. L. F., et al. Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy in Relation to Risks of Birth Defects. *Annals of Epidemiology* 2011; **21**(11): 842–50.

263. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology* 2011; **10**(7): 609–17.
264. Läkemedelsverket. *Lamotrigin och risken för läppgomsplatt*. Uppsala, 2006.
265. Morrow, J., Russell, A., Guthrie, E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register 10.1136/jnnp.2005.074203. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**(2): 193–8.
266. Reimers, A., Brodtkorb, E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert review of neurotherapeutics* 2012; **12**(6): 707–17.
267. Chaudron, L. H., Jefferson, J. W. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**(2): 79–90.
268. Einarson, A., Boskovic, R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009; **15**(3): 183–92.
269. Viguera, A. C., Cohen, L. S., Baldessarini, R. J., Nonacs, R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002; **47**(5): 426–36.
270. Eli-Lilly, inventor Olanzapine – use in pregnant and nursing women, update until dec 2004. 2005.
271. McKenna, K., Koren, G., Tetelbaum, M., et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**(4): 444–9; quiz 546.
272. Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Ornoy, S., et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**(3): 317–22.
273. Cott, A. D., Wisner, K. L. Psychiatric disorders during pregnancy. *Int Rev Psychiatry* 2003; **15**(3): 217–30.
274. Klinger, G., Stahl, B., Fusar-Poli, P., Merlob, P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatric endocrinology reviews : PER* 2013; **10**(3): 308–17.
275. Leiknes, K. A., Cooke, M. J., Jarosch-von Schweder, L., Harboe, I., Hoie, B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Archives of women's mental health* 2013.
276. Viguera, A. C., Nonacs, R., Cohen, L. S., Tondo, L., Murray, A., Baldessarini, R. J. Risk of Recurrence of Bipolar Disorder in Pregnant and Nonpregnant Women After Discontinuing Lithium Maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; **157**(2): 179–84.
277. Robertson, E., Jones, I., Haque, S., Holder, R., Craddock, N. Risk of puerperal and non-puerperal recurrence of illness following bipolar affective puerperal (post-partum) psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; **186**: 258–9.
278. Baldessarini, R. J., Tondo, L., Floris, G., Rudas, N. Reduced morbidity after gradual discontinuation of lithium treatment for bipolar I and II disorders: a replication study. *Am J Psychiatry* 1997; **154**(4): 551–3.
279. Nielsen, R. E., Damkier, P. Pharmacological treatment of unipolar depression during pregnancy and breast-feeding—a clinical overview. *Nord J Psychiatry* 2012; **66**(3): 159–66.
280. Tryckfrihetsförordning 1949:105 och sekretesslag 1980:100.; 1980.
281. Cohen, L. S., Sichel, D. A., Robertson, L. M., Heckscher, E., Rosenbaum, J. F. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; **152**(11): 1641–5.
282. Nonacs, R. Postpartum Mood Disorders. I: Cohen, L. S., Nonacs, R. (red.). *Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy and Postpartum*. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2005: 77–103.

283. Doucet, S., Jones, I., Letourneau, N., Dennis, C. L., Blackmore, E. R. Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2011; **14**(2): 89–98.
284. Wickberg, B., Hwang, P. [Do not minimize signs of postpartum depression! Early intervention essential to prevent negative consequences for the child]. *Läkartidningen* 2001; **98**(13): 1534–8.
285. Peindl, K. S., Wisner, K. L., Hanusa, B. H. Identifying depression in the first postpartum year: guidelines for office-based screening and referral. *J Affect Disord* 2004; **80**(1): 37–44.
286. Cox, J. L., Holden, J. M., Sagovsky, R. Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). 1997.
287. Montgomery, S., Åsberg, M. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). 1979.
288. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., and the Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *JAMA* 1999; **282**(18): 1737–44.
289. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; **16**(9): 606–13.

## Underlag för strukturerad klinisk intervju

1. **Orsak till bedömningen** (Remiss? Sökt själv? Huvudproblem?)

---



---

2. **Långsiktigt förlopp** (Kartlägg förlopp från uppgiven symtomdebut. Ange besvärperioder, undersök om det finns fria intervall. Bestäm om möjligt förloppstyp. Tidigare suicidförsök.)

---



---



---



---



---



---



---



---

### Förloppstyp:

Attackvis  Episodiskt  Kroniskt fluktuerande  Progredierande  Oklart

3. **Debutålder, eventuella problem dessförinnan** (Debutålder av psykiska/sociala problem. Familjeförhållanden. Trauman. Kamratrelationer och problem i skolsituationen.)

---



---



---



---



---



---



---



---

### Debutålder:

Före pubertet (ca 13)  Efter pubertet – 25  > 25  >50  Oklart

4. **Aktuell symtombild och funktion** (Kartlägg eventuella aktuella suicidtankar.)

---



---



---



---

---



---



---



---

5. **Symtombild under typiska besvärperioder** (Kartlagda perioder: symtom, duration, konsekvenser och eventuella utlösande faktorer för den/de mest typiska besvärperioderna.)

---



---



---



---



---



---



---



---

6. **Ärftlighet** (TC: ärftlighet) Förstegradssläkting    Annan    Vem?

Bipolär sjukdom typ I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Bipolär sjukdom typ II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Recidiverande depressioner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Alkohol- eller drogmissbruk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
ADHD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Suicid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Schizofreni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Annat:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

7. **Levnadsomständigheter** (Bostad, arbete, familjesituation, ekonomi och sociala kontakter? Aktuell stress?)

---



---



---



---

8. **Icke-psykiatriska sjukdomar**

---



---



---



---

## 9. Aktuell medicinering

---



---



---

## 10. Substansbruk

---



---



---

## 11. Tidigare psykiatriska behandlingar (Mediciner, psykoterapi eller ECT. Effekt? Biverkningar?)

---



---



---

**Farmakarespons:**

- Manisk/hypoman switch på AD  Varaktigt stabilisering av stämningsstabiliserare  
 Varaktigt respons på antidepressiva

## 12. Psykiskt status

**Normalt****Avvikelse**

- |   |                          |       |
|---|--------------------------|-------|
| 1. Yttre kännetecken, beteende                                      | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 2. Kognitiv status (vakenhet, orientering, uppmärksamhet och minne) | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 3. Kontaktförmåga   | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 4. Stämningsläge  | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 5. Psykomotorik   | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 6. Perception   | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 7. Tankarnas form   | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 8. Tankarnas innehåll   | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 9. Suicidalitet   | <input type="checkbox"/> | <hr/> |
| 10. Insikt  | <input type="checkbox"/> | <hr/> |



13. **Resultat av strukturerad intervju (SCID, MINI):**

---

---

---

14. **Resultat av andra skattningar:**

---

---

---

**DIAGNOSTISK BEDÖMNING**

---

---

---

**Ange på vad bedömningen grundas och graden av säkerhet i bedömningen:**

---

---

---

**Aktuella differentialdiagnoser:**

---

---

---

**Suicidriskbedömning:**

---

---

---

**Våldsriskbedömning:**

---

---

---





