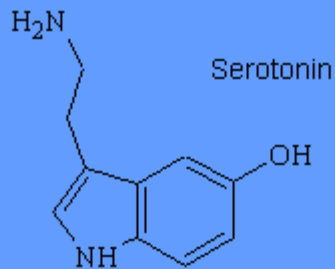


# Förstämning- och Utmattningstillstånd

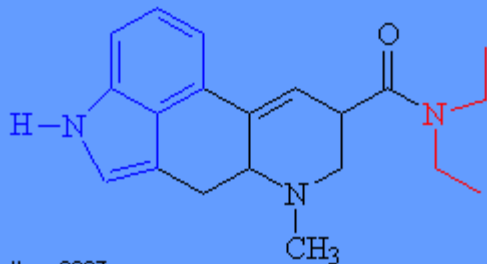
Lil Träskman-Bendz,  
Specialistläk, Prof em

## Ergotalkaloider:

- Ergotamin, ergometrin
- Halvsyntetiskt: LSD

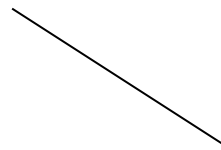


LSD - Lysergic Acid Diethylamide



# Monoamminer - MAO

- Serotonin

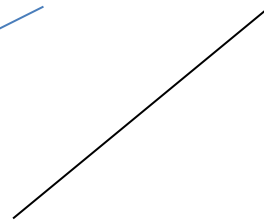


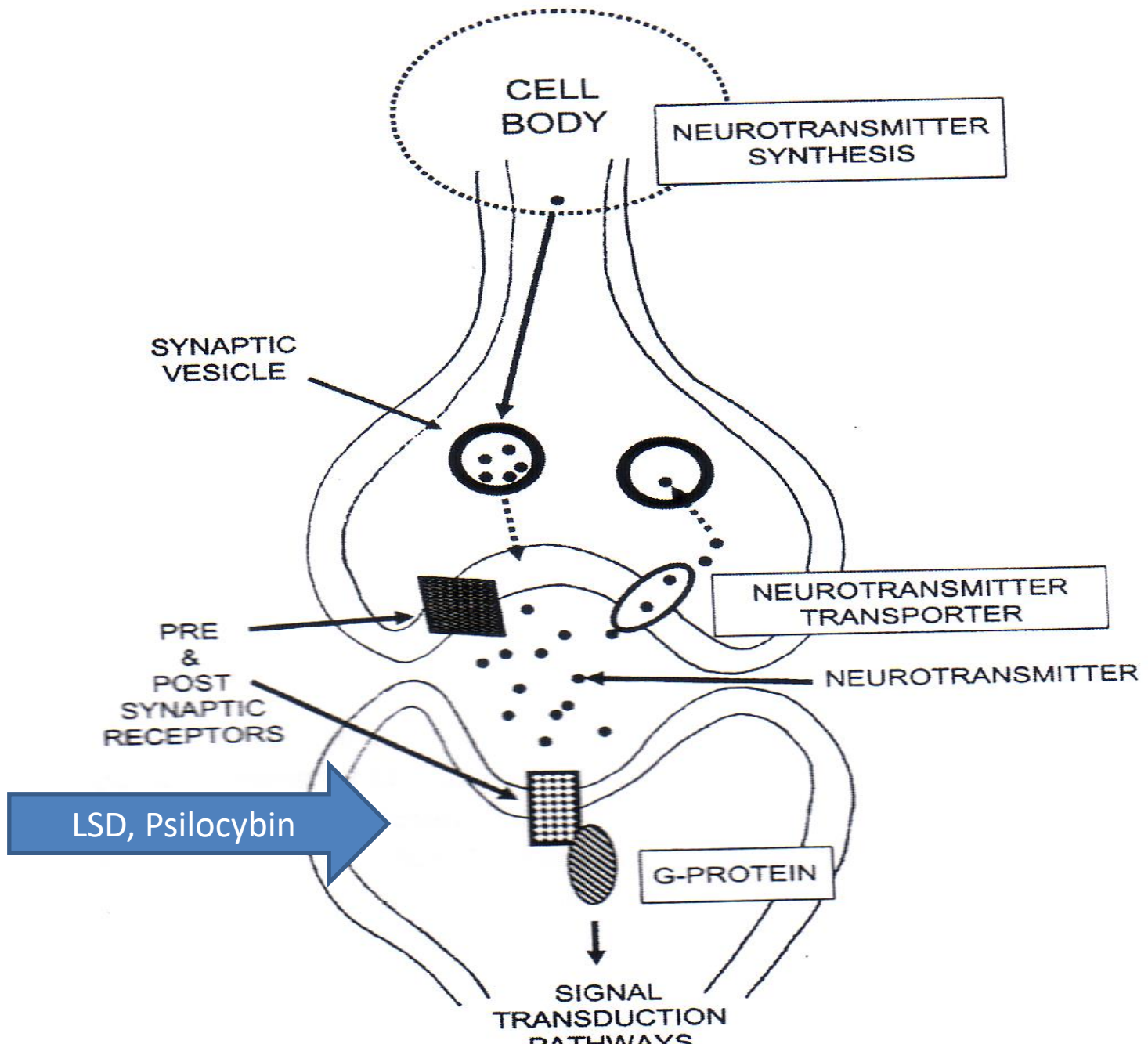
Monoaminoxidas (MAO)

- Dopamin

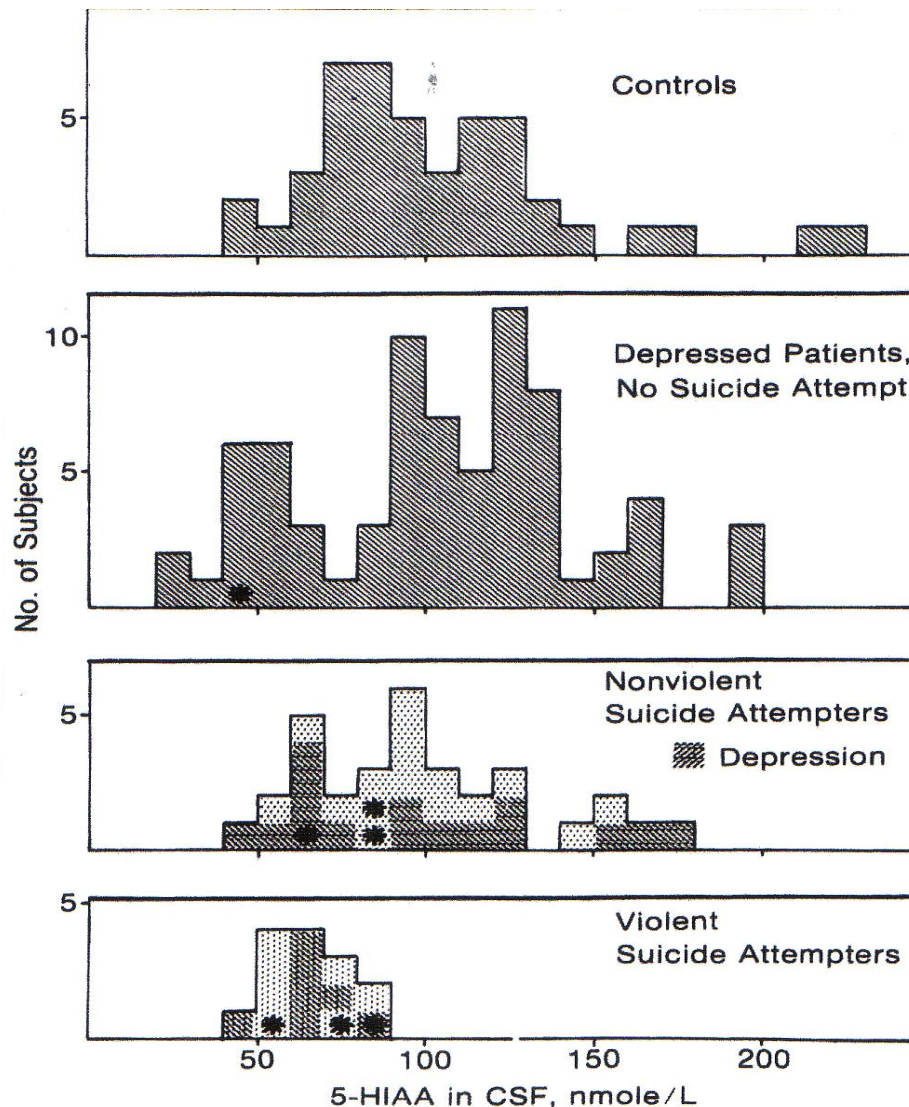


- Noradrenalin





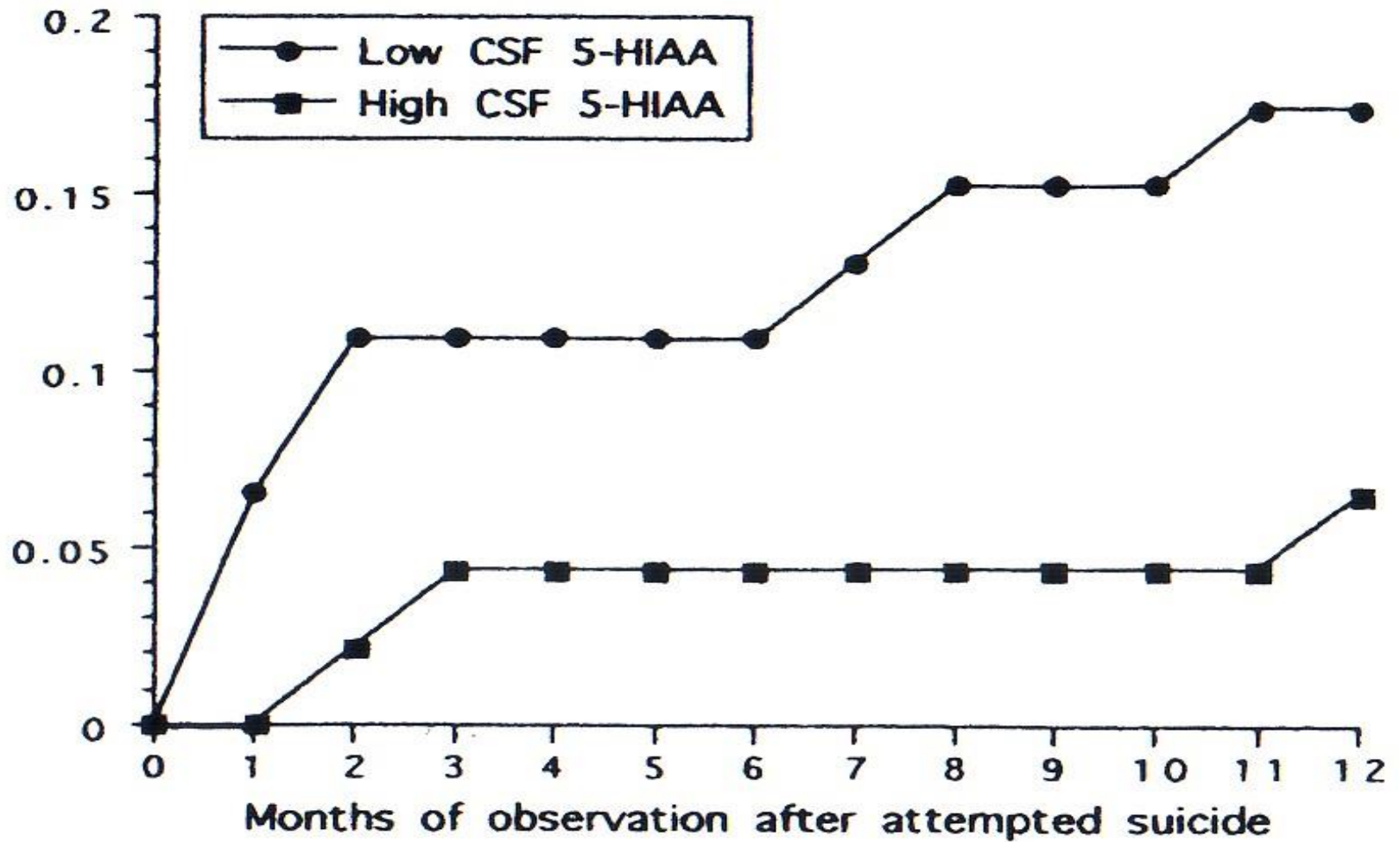
# CSF 5-HIAA in controls and patients



Träskman et al,  
1981

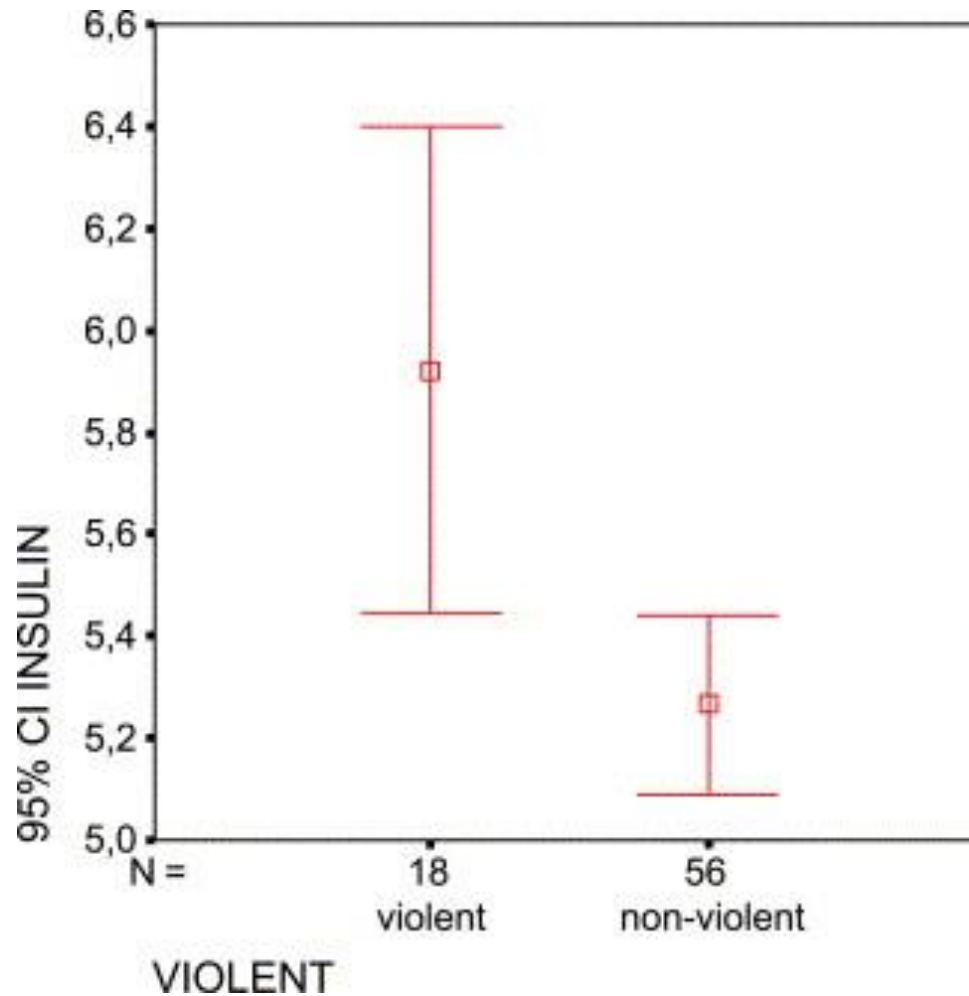


## Cumulative Suicide Risk



Nordström et al, 1994

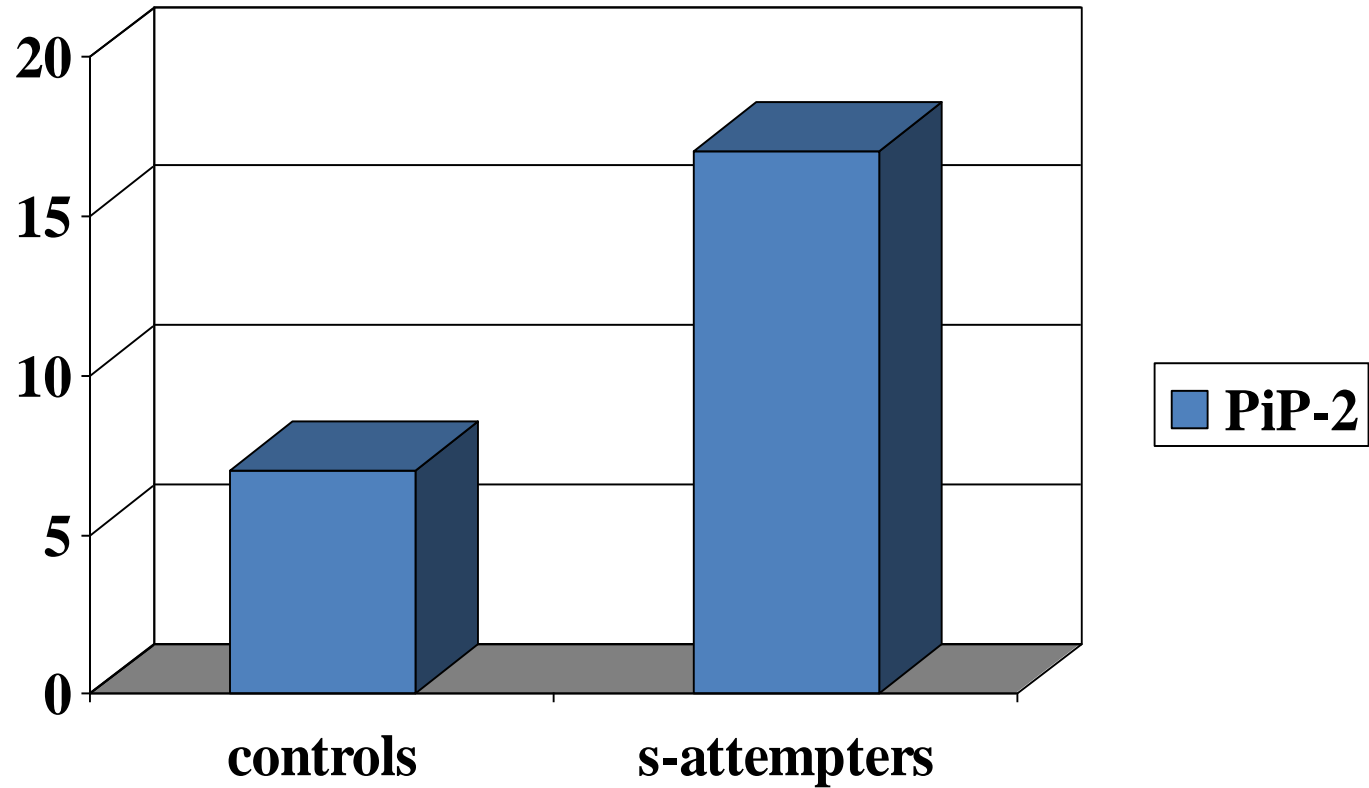
# CSF-insulin hos suicidförsökspatienter



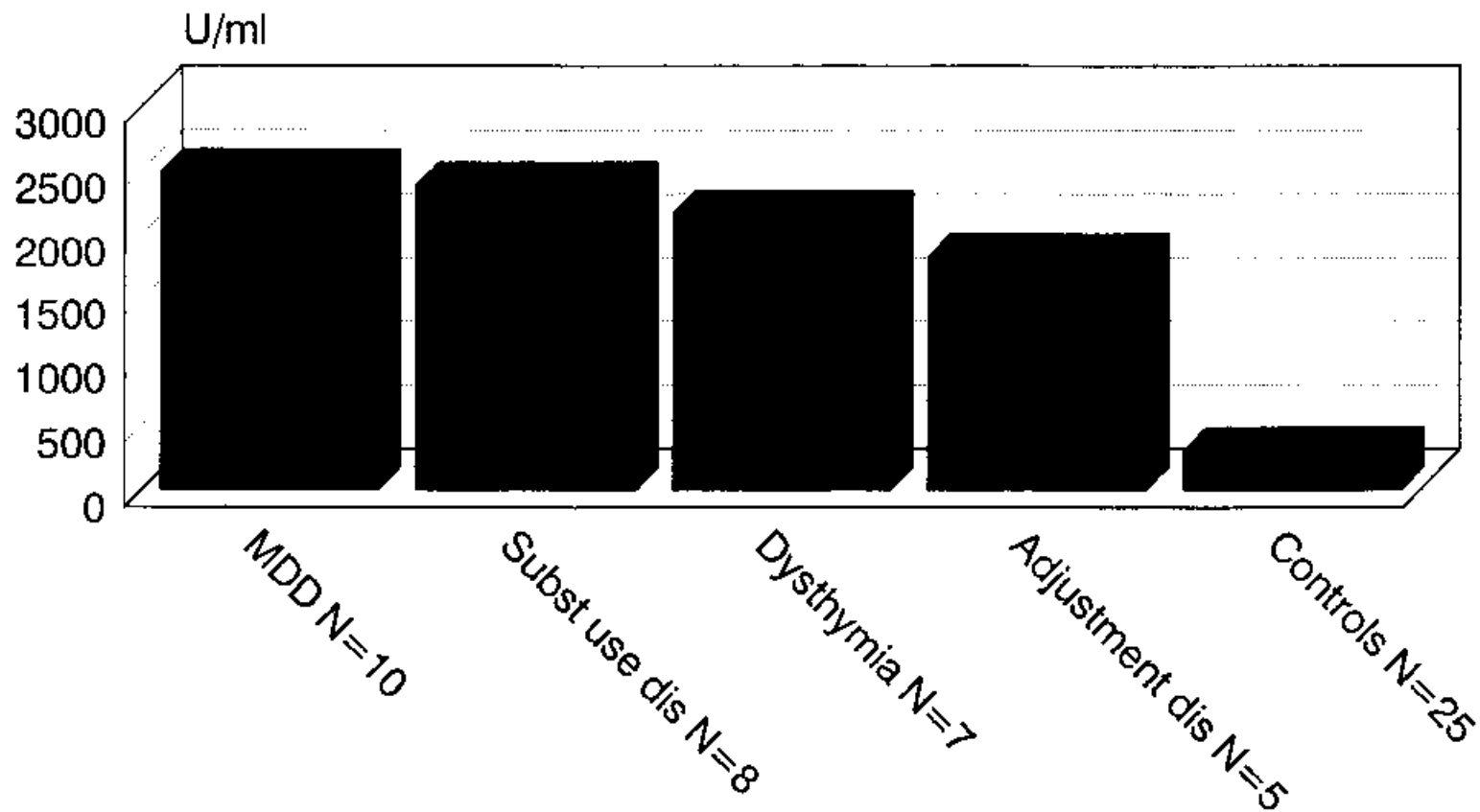
Westling et al, 2004

# Blodplättar, 5HT-2 funktion

(Simonsson et al, 1991)

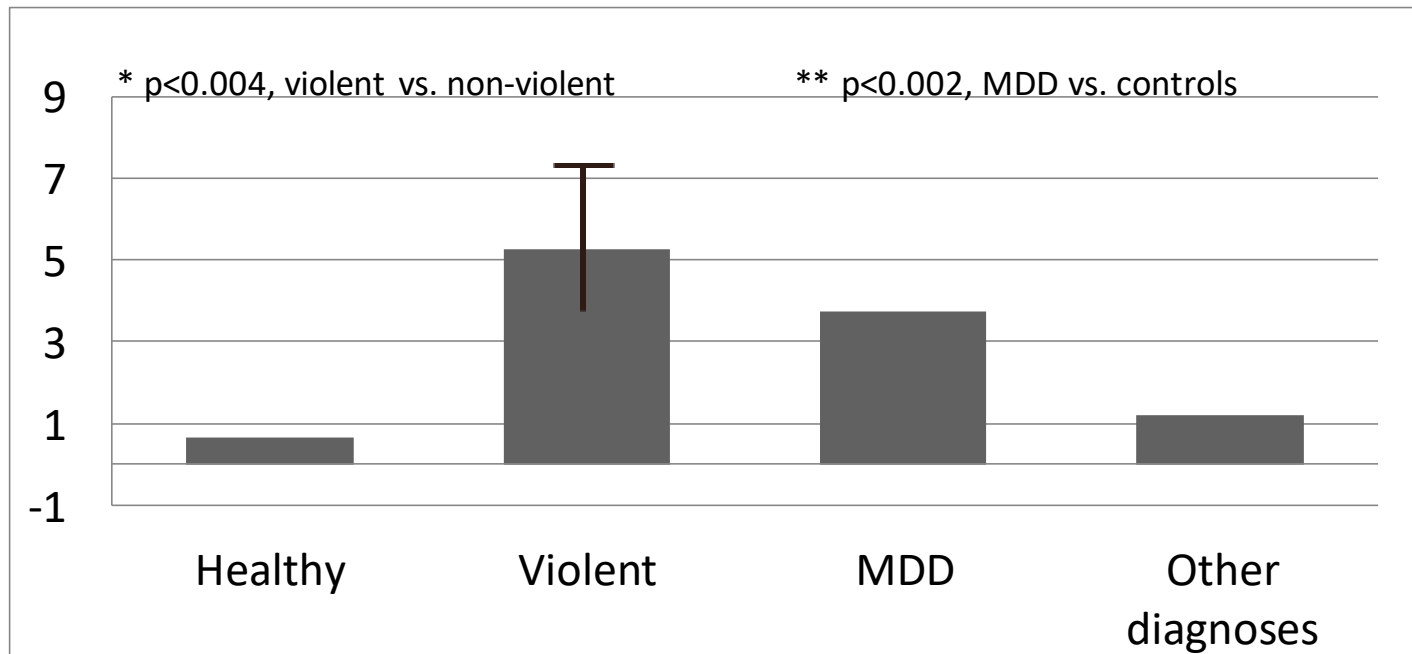


$P < 0.01$



*Fig. 1.* Median S-IL-2R concentrations in diagnostic subgroups and controls

# IL-6/ CSF (Daniel Lindqvist et al, 2009)



# Multiple Sclerosis (MS)

- Myelin-skidan attackerad av immunsystemet.
- Lägre CSF 5-HIAA än kontroller.
- (Andersen, Johansson, Svennerholm, 2009)

# Diagnos-system

## **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)**

\*DSM IV-TR, 2000

\*DSM-5, 2013

## **International Classification of Diseases (ICD)**

\*The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, 1992

\*Diagnostic criteria for research, på svenska (psykiatri), 1993.

\*Hela ICD-10 på svenska, 1996.

\*ICD-11 (2018); på svenska ht 2020: helt digital.

- M.I.N.I.
- mini international  
neuropsychiatric interview.
- (Lecrubier Y, Sheehan DV et al)
  
- SCID I

# Research Domain Criteria: "RDoC".

*"Nytt" diagnostänkande-dimensioner*

Utifrån ett matrix uppträder domäner:

- Negativa/positiva emotions-system;
- Kognitiva system;
- System för sociala processer;
- Vaksamhet/upphetsning/vakenhet

(NIMH, USA)

# **Förstämningssyndrom**

**Affektiva sjukdomar**

**ICD 11:06**

# ”Vår inre värld”

***Emotionella*** tillstånd: rädsla/ångest,  
stämningssläge, aggressivitet, hunger, törst,  
sexualitet

***Kognitiva*** processer: tankar, minne,  
problemlösning.

# Förstämmningsyndrom/Affektiva sjukdomar

- En hög andel av befolkningen drabbas direkt (prevalens: c:a 5%) eller indirekt
- Hög mortalitet: 2/3 av suicid har haft ett förstämmningsyndrom

# Indelning – primära förstämningssjukdomar (episod)

- Unipolär depression
- Bipolär, mani /depression/melankoli  
typ I, typ II (hypomani)
- Långvariga förstämningssyndrom  
Dystymi  
Cyklotymi
- Cykloida syndrom (cykloid psykos)

# Unipolär → bipolär

En dansk behandlingsstudie av patienter med unipolär depression visade att c:a 21 % övergått i bipolär sjukdom efter 15 år.

Ju fler depressionsepisoder desto högre sannolikhet. (Holmskov et al, 2016)

# Depressiv episod (ICD)

(minst 2 veckor; lätt-medelsvår-svår)

# Huvudsymtom, depressiv episod (minst 2 veckor)

- Sänkt grundstämning (för individen onormal nedstämdhet)
- Intresseförlust eller glädjeförlust
- Energiförlust, ökad uttrötthet

# Övriga symtom, depression

- Minskat självförtroende eller självkänsla
- Skuldkänslor, självförelser
- Återkommande tankar på död, självmord eller självmordsbeteende
- Kognitiv störning, koncentrationsstörning
- Psykomotorisk hämning eller agitation
- Sömnstörning
- Aptitstörning (ökad eller minskad och med påföljande viktförändring)

# Svårighetsgrad

- Lätt (minst fyra, varav minst 2 huvudsymtom)
- Medelsvår (minst sex, varav 2 huvudsymtom)
- Svår (minst 8, varav 3 huvudsymtom)

# Svårighetsgrad, forts.

- **Lätt depression** då diagnoskriterierna är uppfyllda men påverkan på patientens **liv och funktion är måttligt, patienten kan upprätthålla vardagliga sysslor relationer och arbete.**
- **Medelsvår depression** då symtomen är fler och mer varaktiga och patienten har **svårt att upprätthålla sitt vardagsliv och arbete.**
- Hos personer med medelsvår till svår egentlig depression är **funktionsförmågan och livskvaliteten kraftigt nedsatt, vilket medför stora svårigheter att klara vardagslivet och de dagliga aktiviteterna.**
- Vid **svår depression** kan vissa personer även få psykotiska symtom.

# Skattningsskalor

- Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) *Finns i självskattningsversion.*
- Hamilton depression rating scale (HAM-D).
- Beck Depression Inventory (BDI). *Självskattn.*
- CES-D (Centre for Epidemiological studies). *Självskattning.*
- GAF (GAF-funktion: 100 -1)

# MADRS

- Sinnesstämning
- Oroskänslor
- Sömn
- Matlust
- Koncentrationsförmåga
- Initiativförmåga
- Känsломässigt engagemang
- Pessimism
- Livslust

## *Jämför negativa symtom vid schizofreni*

- Tröghet, apati
- Passivitet
- Avflackade affekter
- Affekt-inkongruens
- Fattigt språk
- Självförsjunknen (autism)
- Försämrade kognition (minne, uppmärksamhet, koncentration, inläring)

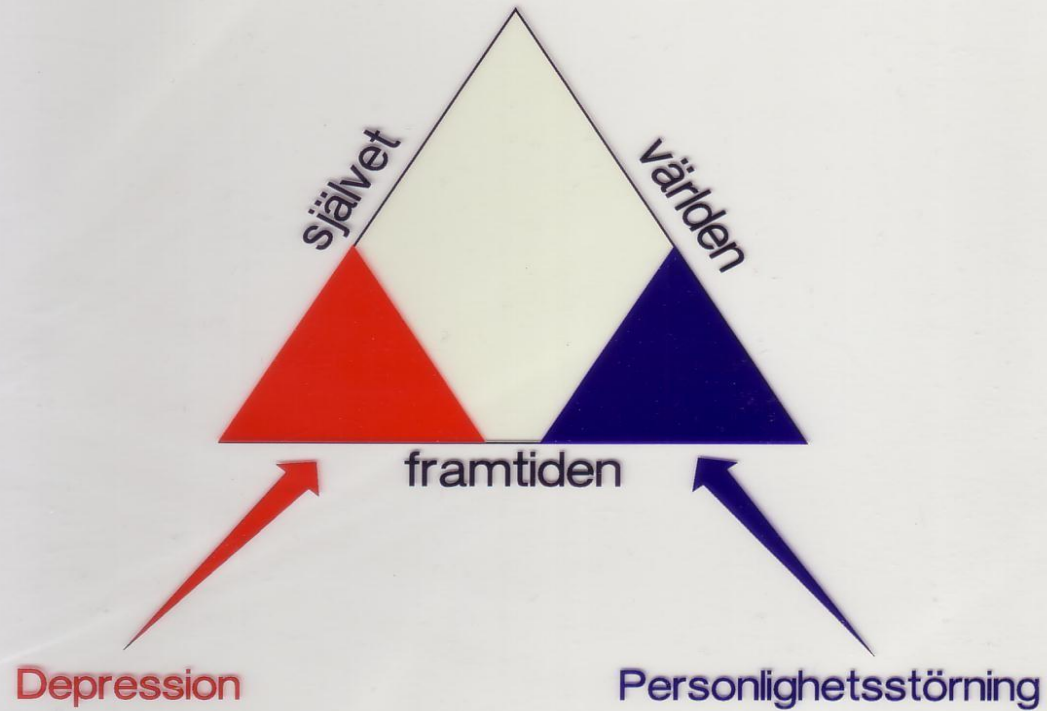
# Samsjuklighet

- Flera psykiska sjukdomar
- Psykisk sjukdom + personlighetsstörn.
- Psykisk sjukdom + somatisk sjukdom

# Borderline personlighetsstörning

- Samsjuklighet: Förstämnings-syndrom (Becks triad!), ätstörningar, drogproblem, PTSD
- Differentialdiagnos: bipolär sjukdom II, ADHD

# Becks kognitiva triad "låsta tankebanor"



# Depressiv episod, somatiskt syndrom (melankoli)

- **Markanta symptom- ej avledbar**
- Tidigt uppvaknande (minst 2 tim)
- Depressionen värst på morgonen
- Viktminskning ( $\geq 5\%$  senaste månaden)/obstipation.
- Kraftigt minskad libido
- Påtaglig psykomotorisk hämning/agitation
- Risk för mani-utveckling!!
- Suicidrisk!

# Manisk episod

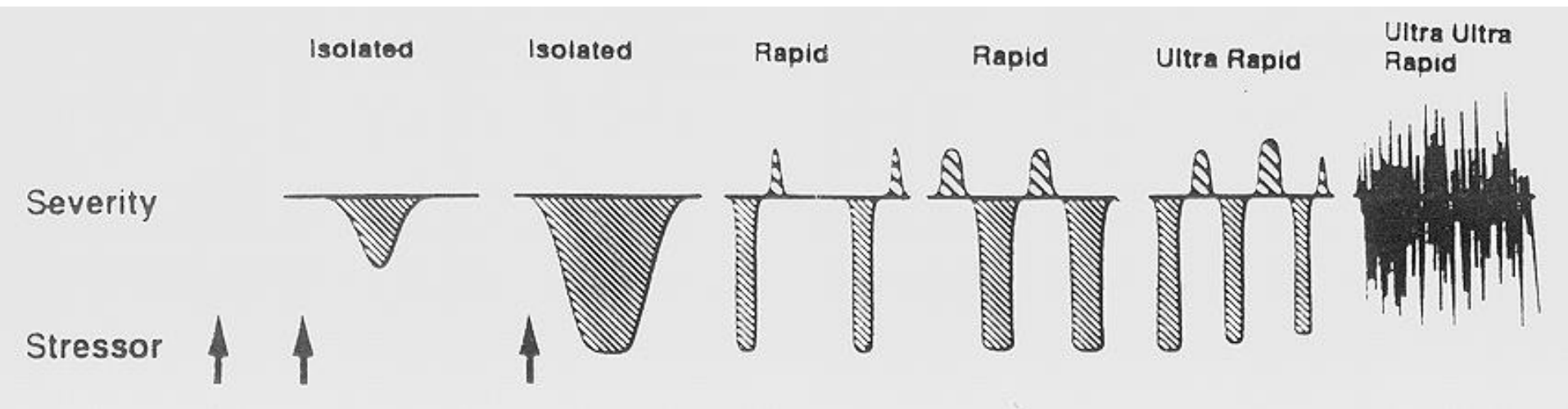
Varaktigt förhöjd, expansiv  
eller irriterad  
sinnesstämning

- Hyperaktivitet (eller rastlöshet)
- Talträngdhet
- Tankeflykt
- Minskade hämningar

Minskat sömnbehov

- Förhöjd självkänsla (grandiositet)
- Ständig förändring i aktivitet
- Hänsynslöst, oansvarigt beteende
- Ökad libido

# The Post kindling model



# Olika fakta – bipolär sjd

- Avvikande temperament i barndomen – ungdomen – ADHD?
- Hos 50% finns psykos-symtom
- **Alkohol-drogmissbruk** kan maskera eller komplicera sjukdomen
- Ångestsjukdom + bipolär sjukdom ..atypisk bild

# Riskpatienter för suicid

- Unipolära som egentligen är bipolära eller bipolär II (Rihmer & Kiss, 2002) är särskilt i riskzonen (Sokero et al, 2005)
- Agiterad depression är i själva verket ”mixed bipolar”
- Bipolär II högre risk än bipolär I – beror sannolikt på högre andel med komorbiditet: personlighetsstörning, substansmissbruk, ADHD (?)

# Cyklloid Psykos

- Utlösande faktorer: infektion, svår stress, sömnstörning, post-partum
- Insjuknandet snabbt (jmf depr episod)
- Hallucinationer, vanföreställningar, emotionellt kaos, lycka, extas, panångest, perplexitet, ökad/minskad motilitet
- Irritabilitet. Risk för utåtriktat våld; utvidgat suicid.

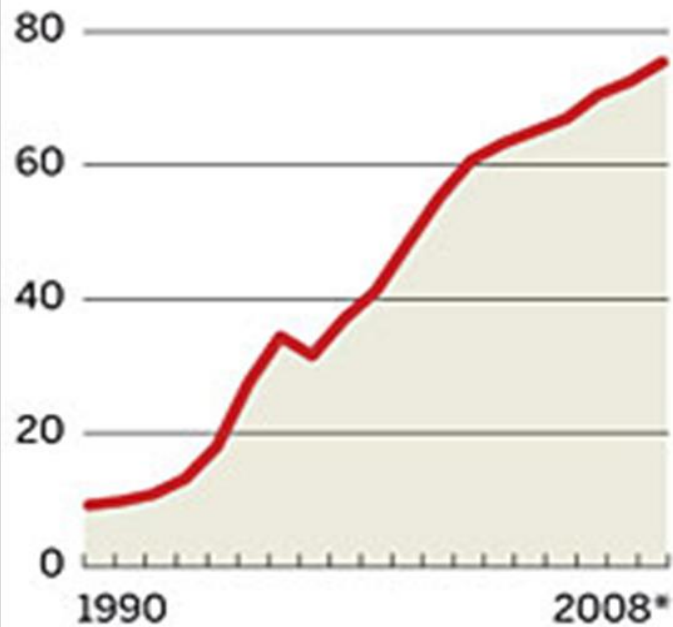
# ***BEHANDLING***

Förstämningssyndrom

# Var tionde svensk 2019

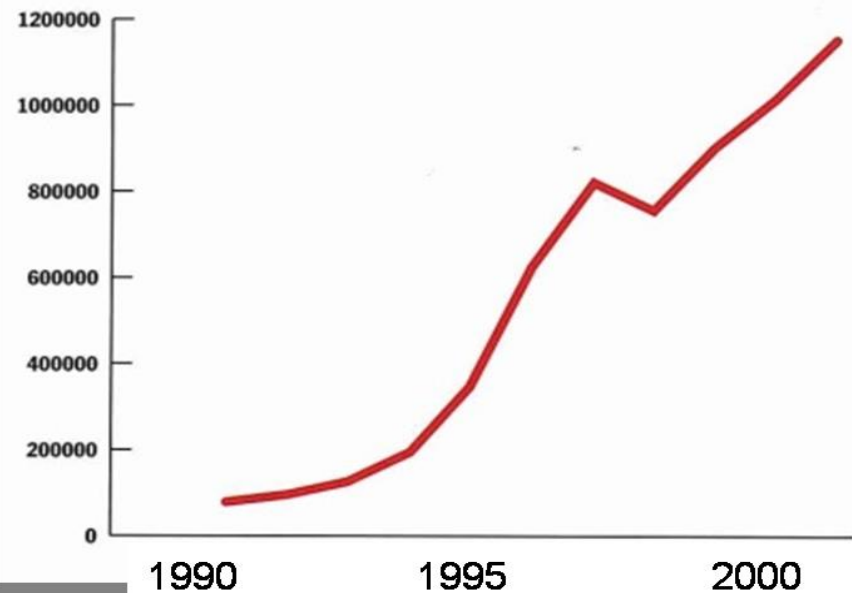
## Antidepressiva mediciner

Dygnsdoser per tusen invånare



## Totalmarknaden antidepressiva

Årlig försäljning  
1000-tals SEK



# Antidepressiv behandling

- Läkemedel
  - Antidepressiva (TCA, SSRI, SNRI, Brintellix (vortioxetin), Mirtazapin, Reboxetin, Bupropion (Na, DA)\*, Agomelatin, Esketamin nässpray)
  - Stämningssstabiliserande (Li, Quetiapin, Lamotrigin)
- \* Även rökavvänjning, lättare ADHD.
- Fysikalisk behandling
  - ECT (ca 3 /vecka), rTMS (ca 5/vecka i ca 30 min)
  - Ljusbehandling?
  - Annan, t.ex. fysisk aktivitet (evidens enligt LT)
  - I framtiden: DBS?
- Psykologisk behandling

# Antimanisk behandling

- Valproinsyra (snabbare)
- Litium
- Antipsykotiskt läkemedel (t ex Quetiapin)

# Profylax

- **Unipolär:**

- **Antidepressiva**
- **Litium**
- **Underhålls-ECT**

- **Bipolär:**

- **Litium (mani,dep)**
- **Valproinsyra (mani)**
- **Lamotrigin (dep)**

# Biverkningar

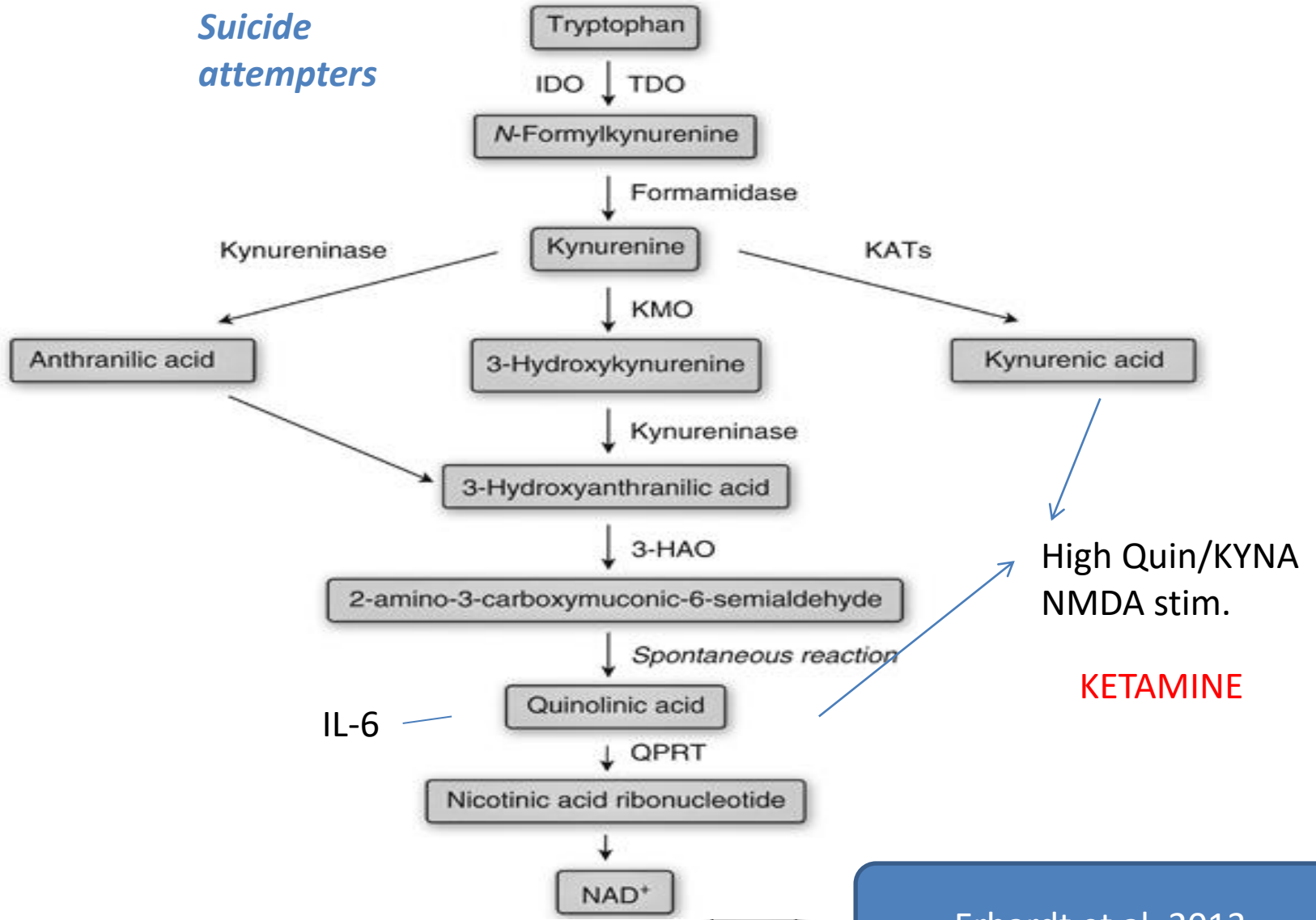
- Antidepressiva: viktförändring, impotens
- Litium: njurbiverkningar, (bi)sköldkörtel
- Antiepileptika:  
hudutslag, värk, yrsel, illamående....
- ECT: minnessvårigheter (närminne)
- rTMS: svimning, kramper..
- Psykoterapi: ?

# Dystymi

- A. Minst 2 års duration m. ständigt återkommande nedstämdhetsperioder.
- C. Någon gång minst 3 av följande:  
minskad aktivitet/energi, sömnstörning, minskat självförtroende, koncentrationssvårigheter, gråtmildhet, brist på intresse för sex, hopplöshet, oförmåga att klara vardagliga rutiner, pessimism inför framtiden eller grubbel, socialt isolerad, minskat talflöde.

- Hypocortisolism inducerar låg-gradig inflammation.

The Kynurenine Pathway



*Suicide  
attempters*

High Quin/KYNA  
NMDA stim.

**KETAMINE**

Erhardt et al, 2013

# Bakomliggande faktorer, förstämningssyndrom

- Genetiska faktorer (relativt säkert för bipolär sjukdom)
- Tidiga trauman
- Akut/kronisk stress
- Endokrina förändringar, tillväxsfaktorer
- Immunsystemet
- Somatisk sjukdom

Prefrontala cortex:  
Impuls-kontroll

Hjärnbalken  
Tolkning av  
känslor

Anterior  
cingulum:  
DBS

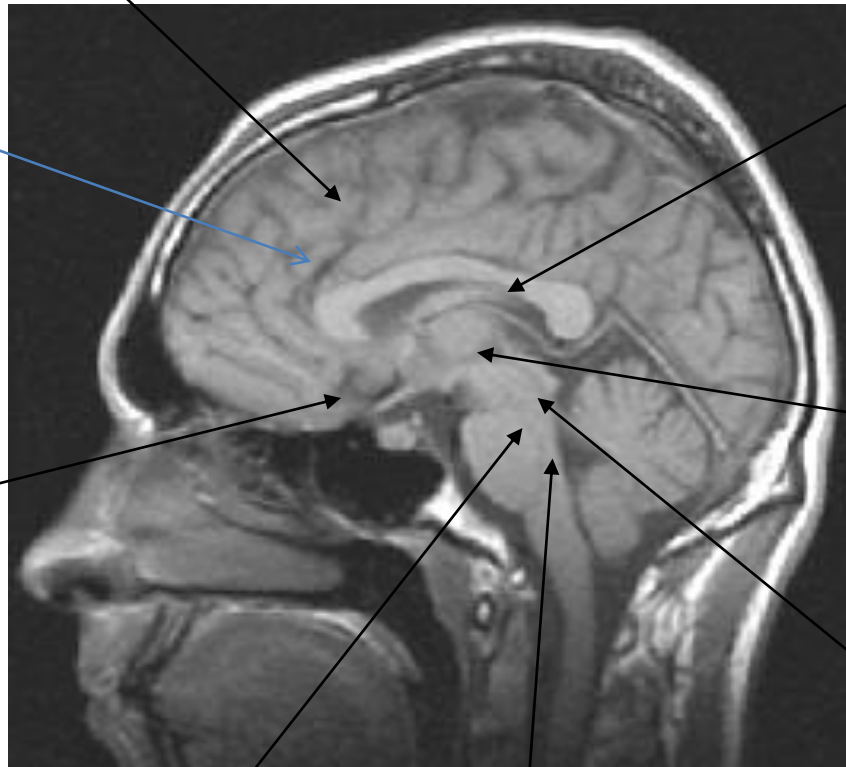
Hypotalamus:  
Autonom/stress  
reglering

Hippocampi:  
Inläring.  
Kognition.

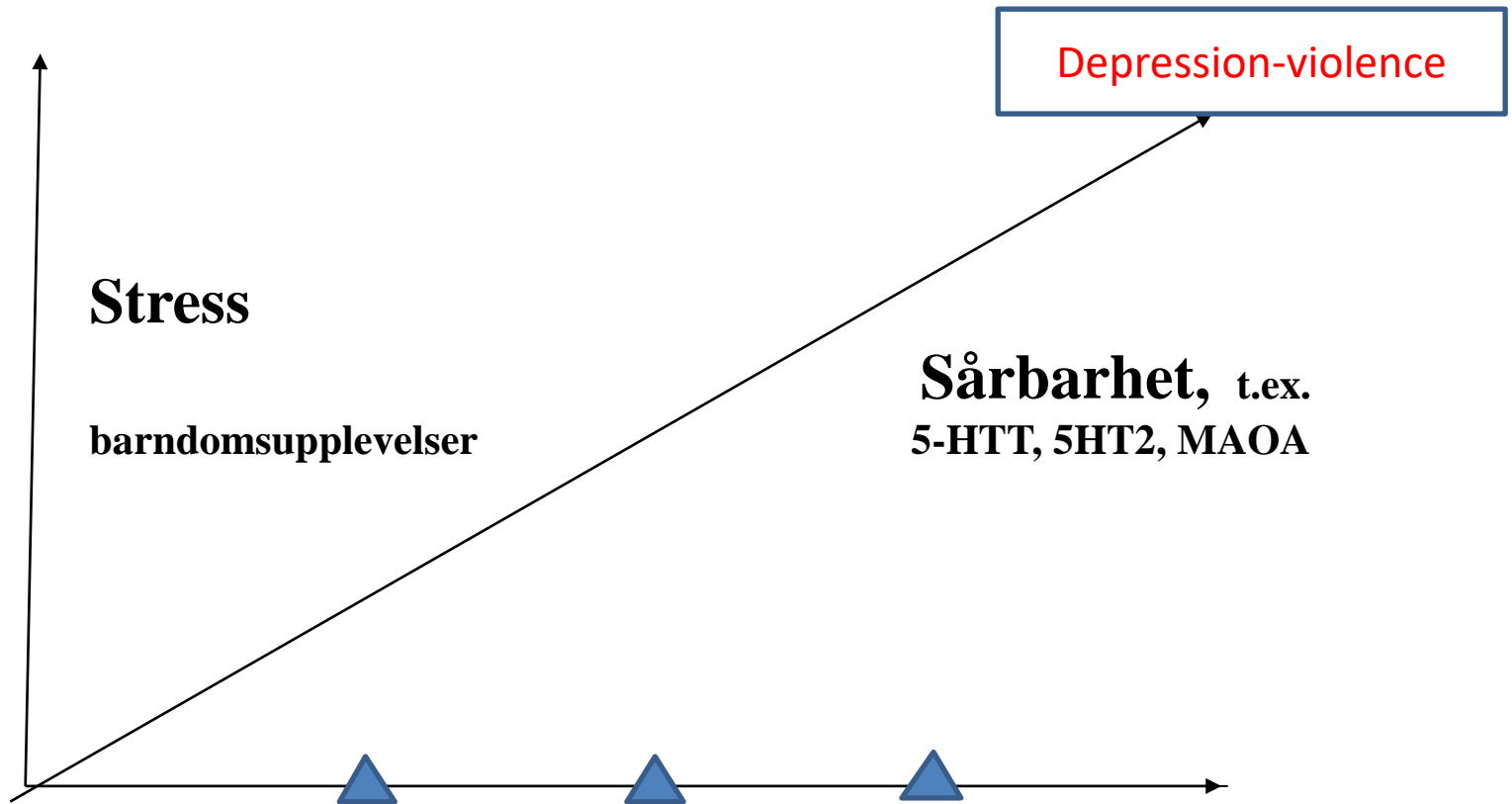
Amygdala:  
Blyghet.  
Fight.Flight

Nucl Raphe

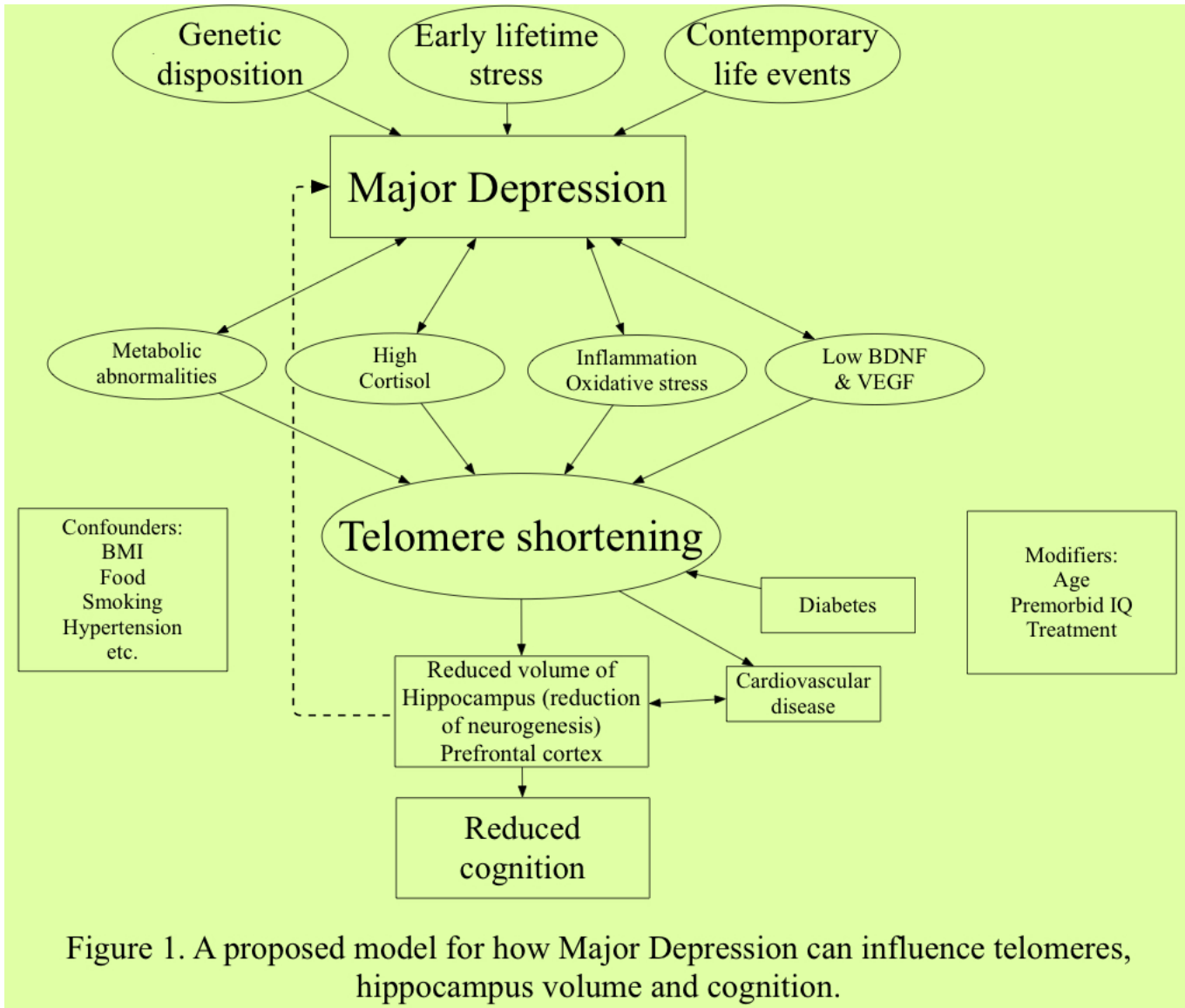
L.C.

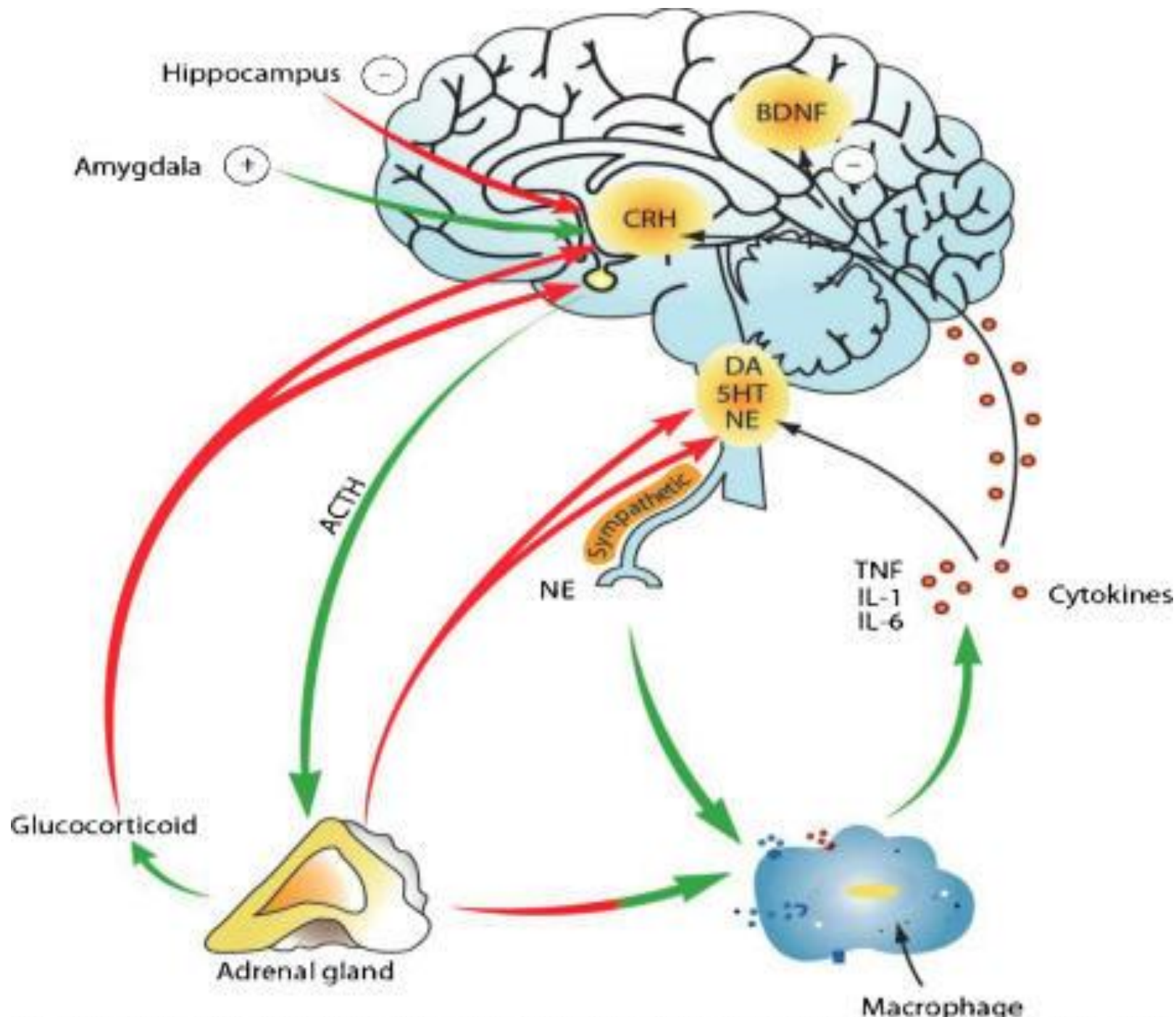


# Stress-sårbarhet



**Caspi et al, Science 2003**





- utbrändhet (burn-out) –  
utmattning - hjärntrötthet

## Jämförelser (Åsberg et al, 2010)

### Utmattning

- Medicin
- Långvarig stress, ev. arbete
- Trötthet, sömnproblem, kognitiva symtom, vegetativa symtom 2010

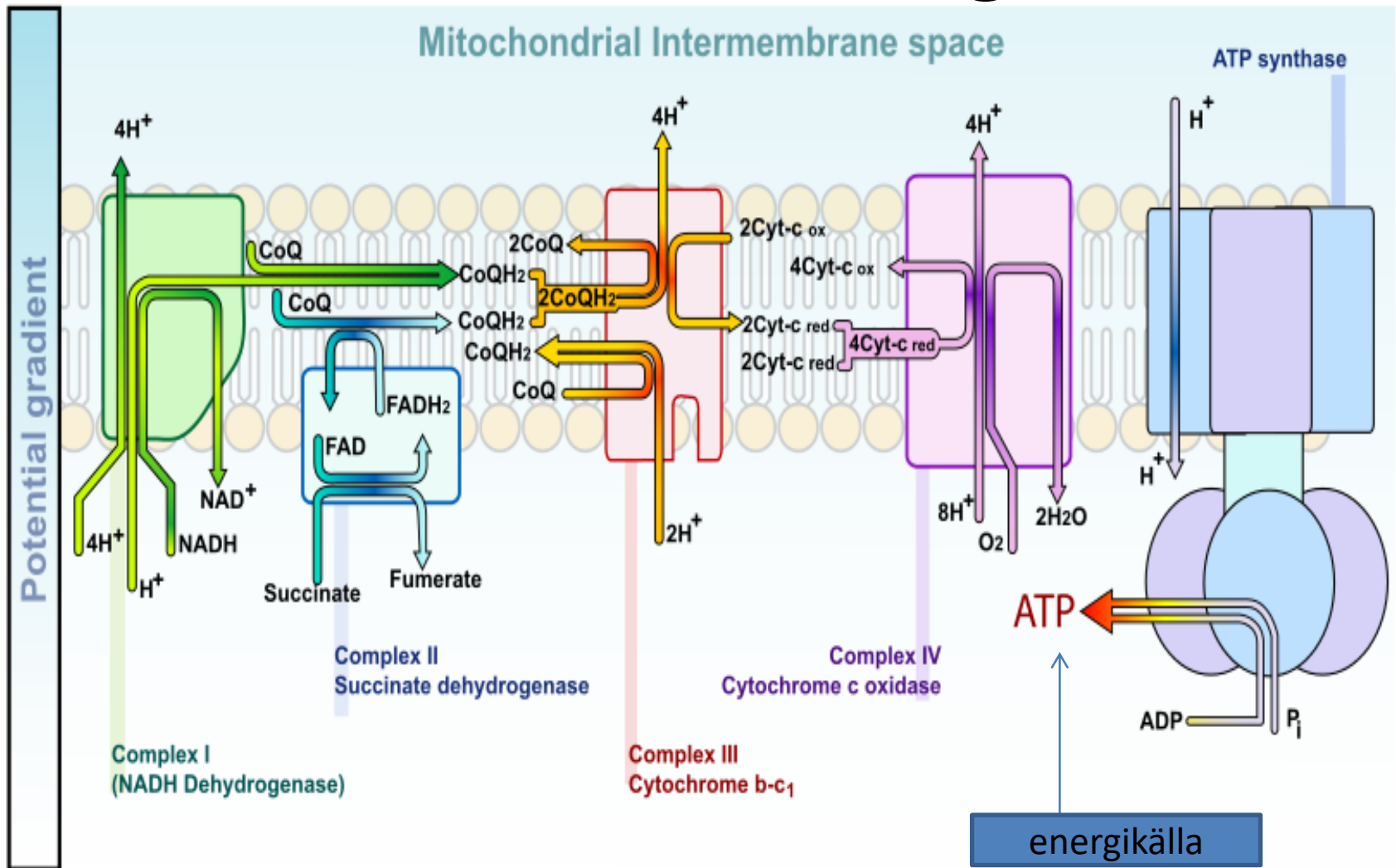
### Utbrändhet

- Arbetspsykologi
- Omöjliga arbetsförhållanden
- Emotionell utmattning, cynism, försämrad arbetsprestation

# Energi

- 90% av cellernas energi kommer från mitokondrierna.
- Mitokondriers ursprung sedan miljontals år tillbaka: bakterie/r?

# Mitokondrier - Energikällor



# Arbetsorsakad utbrändhet (burn-out)

- **Utmattning** (kärn-dimension)
- negativa attityder o känslor gentemot arbetet och bortkoppling från arbete.
- Känsla av ineffektivitet, negativ själv-evaluering i arbetet.
- Hur ofta och hur starkt?

(Maslach, 2001)

# Maslach-skalor

- *Finns i olika versioner beroende på yrkesgrupp*
- Delskalor (bör ej kombineras):
- Emotional exhaustion (9 items)
- Personal accomplishment (8 items)
- Depersonalization (5 items)

# Utbrändhet i arbetet

- Strukturförändringar amygdala (större) och svagare band till ACC och mPFC samt tunnare grå substans i hippocampus, putamen och caudatus.
- Exekutiv funktion, kognition....

(Golkar; Savic-Berglund 2014)

# Utbrändhet -synpunkter

## NEGATIVT

Burn out

Överdriven medkänsla för andra

Perfektionism

Försämrade omhändertagande och felaktig känsla för moral

Alltför långa arbetspass

Extraslag av hjärtat

## POSITIVT:

Ökad fysisk aktivitet i försök att motverka.

Mitokondrie-aktivitet (ATP) ökar och depressivitet minskar.

Motståndskraftig personlighet

Relax, reflect, regroup

# *Exhaustion disorder/Utmattning*

- Långvarig trötthet
- Sömnproblem
- Kognitiva problem
- Överkänslighet för ytterligare stress --  
-risk för ångest
- Dålig effekt (t.ex. minskad sjukskrivning) av vanlig antidepressiv behandling (t.ex. läkemedel, KBT)
- **FRAMTIDSTRO**

# The Karolinska Exhaustion Disorder Scale (KEDS)

- Koncentration
- Minne
- Fysisk o psykisk uthållighet
- Återhämtning
- Sömnsvårigheter
- Överkänslighet för ljud, ljus, smak, beröring
- Upplevelser av krav
- Irritation, ilska

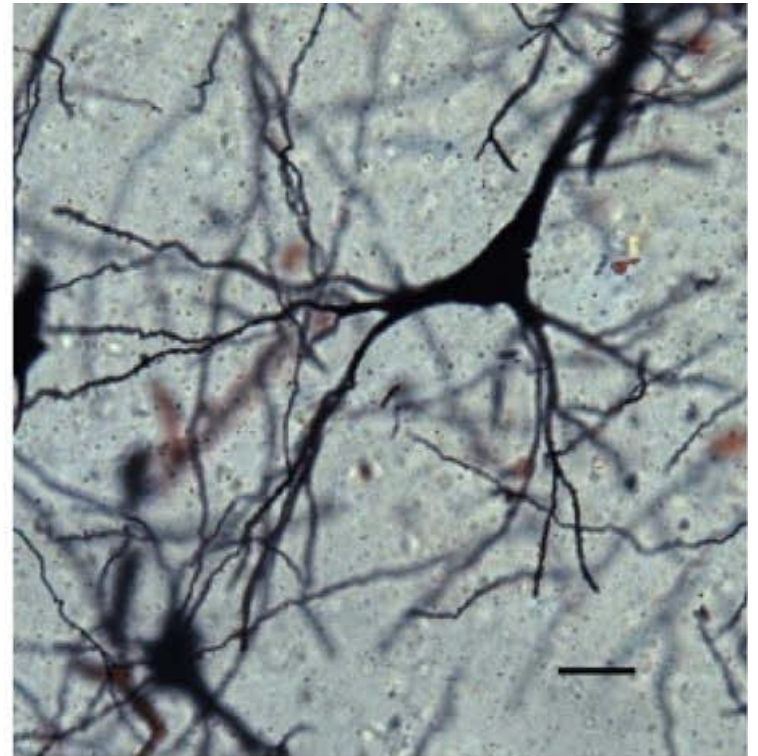
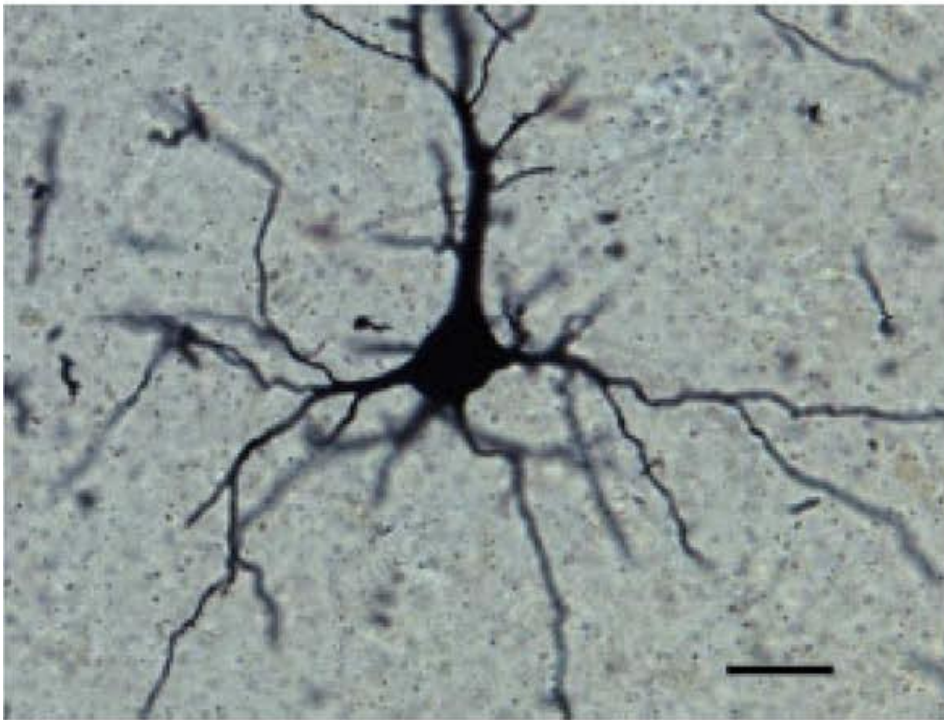
# Biomarkörer

## kroniskt stressutlöst utmattning

- Ökade halter av vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF) och epidermal growth factor (EGF)
- och minskande i två-års uppföljning

(Wallensten, Åsberg... et al, 2016)

# Nerve growths (anterior cingulum) (Hercher et al, 2010)



# Rehabilitering

- Marginella effekter
- Därför viktigt finna en modell för prevention
- KEDS kan upptäcka milda varslade tillstånd....
- (Wallensten.. Åsberg et al, 2019)
- och Kristiansen... Åsberg... et al, 2019)

# *Hjärntrötthet*

(mental fatigue)

ME/CFS har funnits i över 50 år

# ME o Mental fatigue scale (MFS) med tillägg

- Trötthet
- Oföretagsamhet
- Mental uttrötthet\*
- Mental återhämtning\*
- Koncentrationssvårigheter\*
- Minnesstörningar\*
- Tanketröghet
- Stresskänslighet
- Ökad känslighet
- Irritabilitet/"kort stubin"
- Överkänslighet för ljus, ljud\*
- Minskad/ökad nattsömn
- Dygnsvariationer
- Feberkänsla
- Blodtrycksförändringar
- \* Liknar KEDS

# Jonas Bergquist, uu, berättar...

- 80-90%: Efterdyningar av inflammation t.ex. körtelfeber, influensa.
- Högt halt av mjölksyra, laktat i vävnaden
- Feberkänsla (lätt feber i hjärnan även vid lättare uppgifter!!)
- Mjölksyra/Laktat i hjärnan ; förutom muskler o blod
- Blodtrycksförändringar
- Svarar dåligt på mediciner – behövs CNS-stimulerande??
- Patienter hamnar gärna i primärvården som ofta utreder fästingsbett..
- - ( Neurofilament, steroidprofil
  - Påverkan på mitokondrierna
  - 50-60% har muskarina och beta-adrenerga autoantikroppar.
  - BDNF och liknande ej kollat vid ME.)

# Hjärntrötthet (efter stroke)

- **Behandlingsförsök:**
- Metylfenidat i låg dos
- ”Monoaminstabiliseraren” OSU6162 (A Carlsson)
- Mindfulness

(Göteborgsgruppen: Rönnbäck L, Johansson B et al)

SLUT