

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200973

Angst hos patienter med bipolar affektiv sindslidelse

Rasmus Nejst Jensen, Claudio Csillag & Maj Vinberg

Københavns Universitetshospital – Psykiatrisk Center Nordsjælland

Ugeskr Læger 2021;183:V12200973

HOVEDBUDSKABER

- Komorbid angstlidelse ved bipolar lidelse (BP) er udbredt, men underdiagnosticeret.
- Konsekvenserne af komorbid angstlidelse ved BP er alvorlige, og grundig udredning er vigtig.
- Behandlingen er en specialistopgave, og patienterne bør henvises til et regionalt ambulatorium for affektive lidelser.

Bipolar affektiv sindslidelse (BP), som tidligere blev kaldt maniodepressiv sygdom, er en af de »store« psykiatriske sygdomme og forekommer med en prævalens på 1-2%. BP er karakteriseret ved episoder med depression og mani eller hypomani. Hvis der ud over depressioner forekommer manier, taler man om type I-lidelse, er det hypomanier, taler man om type II-lidelse. Denne opdeling stammer fra det amerikanske Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), men anvendes bredt i Europa og ventes at indgå i næste udgave af WHO's International Classification of Diseases (ICD)-11.

Mange patienter med BP har symptomer på angst. For nogle er angsten et symptom ved depressionen (»angst og depression går hånd i hånd«), og den forsvinder, når patienten er stemningsneutral. En stor del af patienterne med BP har imidlertid en komorbid angstlidelse (Tabel 1), som også er aktiv, når den bipolare lidelse er i remission. Det anslås, at op mod halvdelen af alle med BP udvikler en komorbid angstlidelse i løbet af deres liv [1], og omkring en tredjedel udvikler mere end én komorbid angstlidelse [2]. Komorbid angstlidelse ved BP er underdiagnosticeret og har alvorlige konsekvenser, idet prognosen for patienter, der har komorbide angstlidelser, er væsentlig ringere end for dem, som ikke har en komorbid angstlidelse [1]. I denne artikel gennemgår vi konsekvenserne af en komorbid angstlidelse, mulige årsager samt principper for udredning og behandling.

TABEL 1 De forskellige angstlidelser i henhold til WHO's International Classification of Diseases-10.

Kode	Emne	Forklaring
<i>F40</i>	<i>Fobi</i>	
F40.0	Agorafobi	Fobisk angst for at færdes alene uden for hjemmet
F40.1	Socialfobi	Fobisk angst i sociale situationer
F40.2	Enkeltfobi	Fobisk angst i særlige situationer
<i>F41</i>	<i>Angst</i>	
F41.0	Panikangst	Pludseligt opståede intense angstanfald
F41.1	Generaliseret angst	Vedvarende angst med mange bekymringer
F42	Obsessiv-kompulsiv tilstand	Tvangstanker og tvangshandlinger

FOREKOMST AF KOMORBID ANGSTLIDELSE

Den hyppige forekomst af samtidig angstlidelse og stemningssvingninger har været kendt siden den tyske psykiater *Emil Kraepelin* for godt 100 år siden beskrev manio-depressiv sygdom som en selvstændig enhed [3]. De lettere tilstande med blandede symptomer blev dengang rubriceret som »neurotiske lidelser«. I senere diagnoseklassifikationer udgik neurosebegrebet, og stemningslidelser og angstlidelser blev adskilt i forskellige kategorier, selv om meget tyder på en vis forbindelse mellem de to sygdomsområder [4].

Ved gennemgang af den foreliggende litteratur om komorbid angstlidelse ved BP ses, at omfanget veksler meget fra undersøgelse til undersøgelse. I en stor metaanalyse fra 2015 fandt man en livstidsrisiko for komorbid angstlidelse ved BP på 45% (tre gange så høj forekomst som i baggrundsbeholdningen), og der var ingen forskel mellem BP-type I og BP-type II [5]. Analysen omfattede 40 studier med omkring 15.000 patienter med bipolar lidelse. Livstidsprævalensen for mindst én angstlidelse vekslede i de forskellige studier fra under 10% og helt op til 80-90%. De store forskelle kan delvis forklares ved forskellige studiepopulationer og metoder, men også ved manglende konsensus om begrebet »komorbid angst«, idet man i mange af studierne ikke har forholdt sig til, om patientens bipolare lidelse var i remission på undersøgelsestidspunktet eller ej. Meget tyder dog på, at angsten for størstedelen persisterer ud over de affektive faser. Således fandt man i en nyere metaanalyse (ti studier med over 2.000 patienter) med patienter, der havde BP i remission, at forekomsten af komorbid angstlidelse var på 35% [6].

KONSEKVENSER AF KOMORBID ANGSTLIDELSE

Generelt medfører angstlidelser, primære såvel som komorbide, begrænsninger i den almindelige livsudfoldelse, hvilket har store konsekvenser for den enkelte. Hvis man f.eks. pga. socialangst ikke er i stand til at møde op til undervisning på en uddannelse eller til møder på jobcenteret, eller hvis man pga. panikangst/agorafobi ikke er i stand til at handle i et supermarked eller benytte offentlig transport, giver det selvsagt store problemer.

Overordnet er komorbid angstlidelse ved BP associeret med en større symptombyrde i form af mere udtalte akutte sygdomsepisoder af både maniske og depressive symptomer [1], nedsat funktionsevne, større kognitive problemer og lavere livskvalitet [7, 8] end BP uden komorbid angstlidelse (Tabel 2).

TABEL 2 Konsekvenser af komorbid angstlidelse ved bipolar affektiv sindslidelse.

	Konsekvens
Selvordsforsøg	Dobbelt så stor risiko for selvmordsforsøg
Misbrug	Dobbelt så stor risiko for misbrug
Depression	Hyppigere og mere udtalte depressive episoder
Euthymi	Kortere varighed af perioder med remission
Kognition	Større kognitive problemer
Anden komorbiditet	Større forekomst af ADHD, spiseforstyrrelse og personlighedsforstyrrelse
Respons på behandling	Dårligere respons på behandling af bipolar affektiv sindslidelse

Patienter med BP og komorbid angstlidelse har hyppigere og mere udtalte depressioner samt mindre forekomst af komplet remission mellem sygdomsfaserne end patienter med BP uden komorbid angstlidelse [9, 10]. BP og komorbid angstlidelse medfører dobbelt så høj risiko for komorbid misbrug som BP uden komorbid angstlidelse [11]. I en række studier har man fundet større risiko for selvmordsforsøg hos patienter med BP og komorbid angstlidelse end hos patienter med BP uden komorbid angstlidelse, og i en metaanalyse af *Schaffer et al* fra 2015 baseret på otte studier fandt man, at risikoen var dobbelt så stor [12].

ÆTIOLOGI

Ætiologien ved komorbid angstlidelse hos patienter med BP er ikke afdækket, men årsagerne er multifaktorielle og omfatter genetiske faktorer, neurobiologi, traumer samt psykosociale faktorer [13]. Genetisk sammenhæng mellem angstlidelser og BP er størst for panikangst og obsessiv-kompulsiv tilstand [14, 15].

Inden for de seneste 10-15 år er der udført en række prospektive studier af risikofaktorer for udvikling af bipolar lidelse, og trods forskelle i metode og followupperiode har man i dem alle fundet højere forekomst af angstlidelse hos dem, som senere udviklede bipolar lidelse, end hos dem, som ikke udviklede bipolar lidelse [16, 17].

Meget tyder på, at der er en patofysiologisk sammenhæng mellem angst og BP, hvor en angstlidelse øger sandsynligheden for udvikling af BP. Dette underbygges af, at forekomsten af angstlidelse hos børn af patienter med BP i flere studier er dobbelt så høj som forekomsten i kontrolgruppen [17]. Den omvendte sammenhæng, at BP øger sandsynligheden for udvikling af angstlidelse, er en anden mulighed, som ikke udelukker den første. For dette taler, at angstsymptomer er en integreret del af symptombilledet ved BP [18], at en del patienter med BP oplever, at angstsymptomerne veksler og er værst i de perioder, hvor den bipolare sygdom er i udbrud (depression, blandingstilstand eller hypomani/mani) [19], og at forekomsten af komorbid angstlidelse lader til at være lavest hos patienter med nydiagnosticeret BP [11].

UDREDNING

De alvorlige konsekvenser af BP og komorbid angstlidelse understreger vigtigheden af at udrede personer med BP for angstlidelse tidligt i sygdomsforløbet (Tabel 3). Angstsymptomer er ofte forbundet med skamfølelse [20], og en del patienter underrapporterer eller undviger at tale om angsten, hvorfor det er vigtigt at spørge specifikt ind til dette. Særligt bør familiær disposition til angstlidelse og lav funktionsevne og/eller kognitive problemer give anledning til udredning for angstlidelse [21]. Ligeledes kan social isolation, hyppige afbud eller udeblivelser

fra lægesamtaler være adfærd, som skyldes angst. I **Tabel 4** vises en række symptomer, som er almindelige ved angstlidelse og bør give anledning til udredning. Udredningen foregår ved et grundigt diagnostisk interview, og der findes forskellige brugbare rating-skalaer, som kan benyttes i udredningen, f.eks. Angst-Symptom-Spørgeskemaet, som kan give en hurtig indikation på, hvilken angstform der eventuelt er tale om, og Hamilton Anxiety Rating Scale, hvormed man kan vurdere sværhedsgraden af angsten. Det er vigtigt at fastholde et fokus på angst ved BP over tid, da forekomsten af komorbid angst tilsyneladende stiger gennem sygdomsforløbet [11].

TABEL 3 Udredning af komorbid angst ved bipolar affektiv sindslidelse (BP).

Spørg direkte til angsten, forvent ikke at patienten selv tager emnet op da mange oplever det som skamfuldt

Ved kendt BP bør flg. give anledning til udredning for komorbid angstlidelse:

Er patienten familiært disponeret til komorbid angstlidelse?

Har patienten symptomer: angstsymptomer, kognitive problemer, undvigeadfærd

Benyt evt. angstskalaer:

Angst-Symptom-Spørgeskemaet som giver en indikation af angstformen

Hamilton Anxiety Rating Scale som giver en indikation af graden af angst

Ved kendt angstlidelse bør flg. give anledning til udredning for BP:

Er patienten familiært disponeret til BP?

Tidligere depression?

Har patienten tidligere haft depression, giver flg. mistanke om bipolar lidelse:

Debutalder < 25 år

Psykotiske symptomer i forbindelse med depression

Melankoliforme depressive symptomer: søvnforstyrrelse, nedsat appetit/vægttab, nedsat libido

Atypiske depressive symptomer: hypersomni, overspisning af kalorierige fødeemner

Endelig diagnostisk afklaring/udredning bør foregå ved diagnostisk interview ved speciallæge i psykiatri, gerne ved regionalt ambulatorium for affektive lidelser

TABEL 4 Generelle angstsymptomer, som bør medføre mistanke om angstlidelse.

<i>Angst-spænding-symptomer</i>
Autonome symptomer: hjertebanken, sveden, rysten, mundtørhed
Symptomer fra bryst og mave: vejrtrækningsbesvær, kvælningfølelse, trykken eller smerte i brystet, kvalme eller uro i maven
Psykiske symptomer: svimmelhed eller ørhed, uvirkelighedsfølelse, frygt for at blive sindssyg, dødsangst
Almene symptomer: varme- eller kuldefølelse, dødhedsfølelser eller sovende følelser
Spændingssymptomer: muskelspænding eller -smerte, rastløshed, vanskelighed ved at slappe af, psykisk spændingsfølelse, følelse af synkebesvær
Uspecifikke symptomer: tendens til sammenfaren, koncentrationsbesvær, irritabilitet, indsovningsbesvær
<i>Kognitive symptomer</i>
Bekymringstendens, frygt for at blive genstand for andres kritiske opmærksomhed og tvangstanker
Koncentrationsbesvær
<i>Uhensigtsmæssig adfærd</i>
Adfærd i relation til angstprovokerende forhold, især fobisk undvigelsesadfærd og tvangshandlinger

Ligeledes bør patienter, som har en primær angstlidelse, screenes for BP. Særligt bør familiær disposition til BP og kendskabet til tidligere depression vække mistanke. Tidligere depression kan være tegn på især BP-type II, da personer med denne lidelse typisk ikke søger hjælp i perioder med hypomani og derfor ofte fejldiagnosticeres som havende en primær depression. Hos en person med kendt angstlidelse og tidligere depression bør følgende faktorer give særlig mistanke om BP: tidlig debutalder (under 25 år) ved depression, psykotiske symptomer i forbindelse med depression, melankoliforme symptomer ved depression (påvirkning af fysiologiske parametre som søvn, appetit, libido mv.) og atypiske depressive symptomer som øget søvnbehov og overspisning af ofte kalorierige fødeemner [22].

BEHANDLING

Ved behandling af komorbid angst ved BP er det væsentligt, at den stemningsstabiliserende behandling er optimeret, og at patienten så vidt muligt er stemningsneutral, da komorbid angstlidelse ofte forværres i især depressive faser [1]. Herefter er det klinisk praksis at benytte psykoterapi i form af målrettet kognitiv adfærdsterapi (KAT), som har veldokumenteret effekt ved primære angstlidelser og i flere klinisk kontrollerede studier har vist effekt i behandlingen af komorbid angstlidelse ved BD, dog med visse begrænsninger i studiedesign [23, 24]. Andre terapiformer som f.eks. metakognitiv terapi er endnu ikke undersøgt i randomiserede studier. Psykofarmakologisk behandling målrettet den komorbide angstlidelse ved BP er også en mulighed, trods meget begrænset forskning med blot to klinisk kontrollerede studier på dette felt [1]. Det ene studie viste nogen effekt på angstsymptomerne af tillæg af olanzapin eller lamotrigin til igangværende behandling med lithiumcarbonat [25]. I det andet studie undersøgte man effekten af risperidon og kunne ikke påvise nogen [26].

Til primære angstlidelser er der veldokumenteret effekt af antidepressiv medicin i form af selektiv serotoninoptagelseshæmmer. I forbindelse med bipolar lidelse kan brugen af antidepressiv medicin imidlertid være problematisk, da det kan medføre stemningsustabilitet og i visse tilfælde udløse en manisk/hypomanisk episode [27]. Brug af antidepressiv medicin til behandling af komorbid angst ved BD bør derfor ske varsomt og er sikrest,

hvis patienten i forvejen er i behandling med et stemningsstabiliserende præparat [27]. Behandling med benzodiazepiner har velkendt anxiolytisk effekt, men bør pga. risiko for toleransudvikling og afhængighed som udgangspunkt begrænses til enkeltstående anfaldsbehandlinger eller behandling i kortere sammenhængende perioder, men langtidsbehandling kan være forsvarlig/nødvendig i enkelte tilfælde [28]. Ved kendt misbrugsproblematik bør behandling med benzodiazepiner undgås eller foregå med stor forsigtighed. Endelig anvendes pregabalin off-label til trods for, at præparatet endnu ikke er undersøgt til behandling af komorbide angst ved BP. Pregabalin er et antiepileptikum, et gammaaminosmørsyre (GABA)-derivat uden direkte effekt på GABA-receptorerne, med anxiolytisk effekt, og som ved primære angstlidelser har indikationen generaliseret angst.

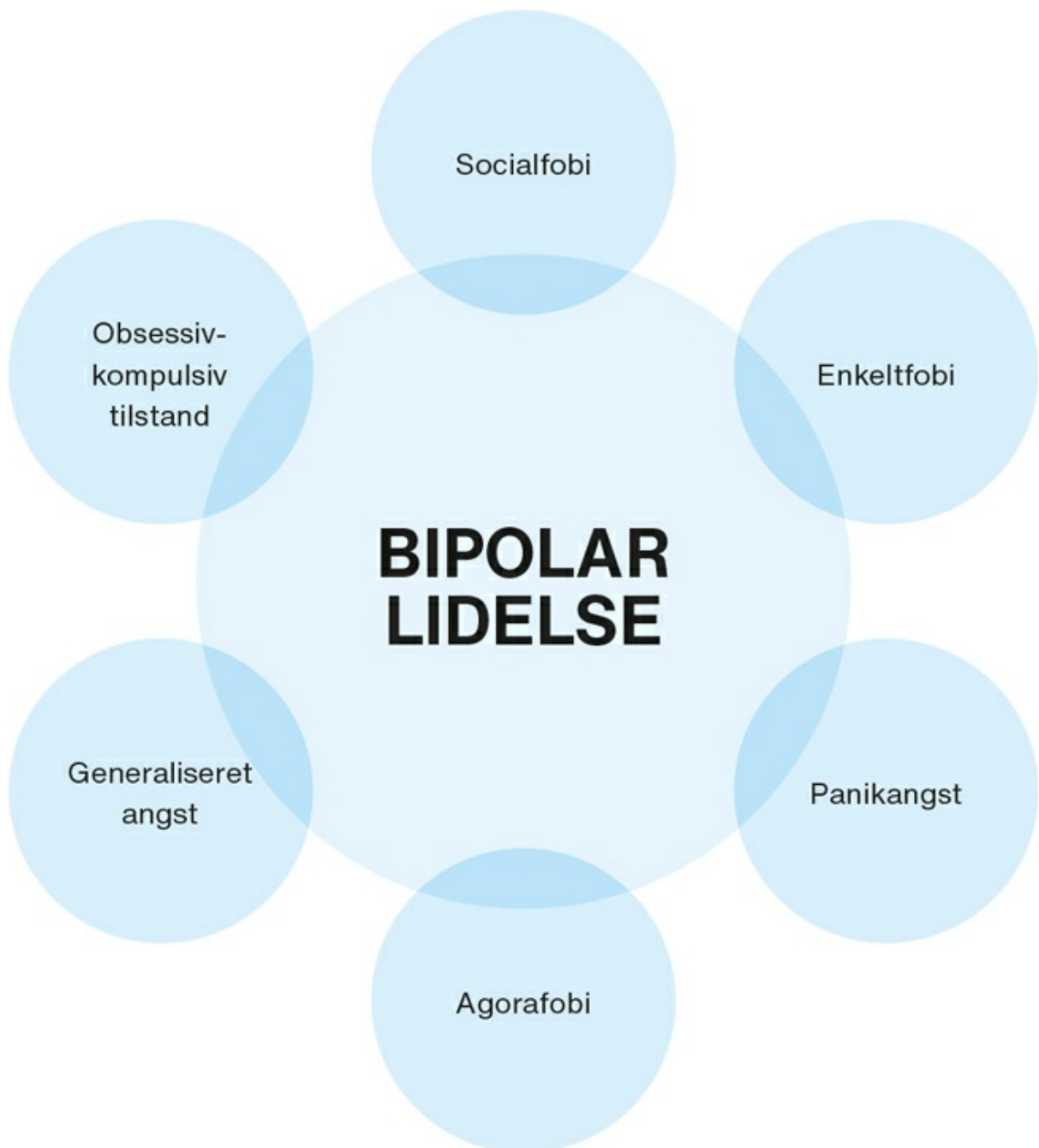


Illustration af bipolar affektiv lidelse og komorbide angstlidelser.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

Komorbid angstlidelse ved BP er underdiagnosticeret, men udbredt og medfører dårligere prognose end BP uden angstlidelse. Derfor er det vigtigt at have fokus på komorbid angstlidelse ved BP, og selv enkeltstående angstsymptomer bør føre til udredning. Behandling af komorbid angstlidelse ved BP er en specialstopgave, som bør varetages af en speciallæge i psykiatri og gerne ved et psykiatrisk center med regionsfunktion for affektive lidelser og om muligt i en længere periode end vanligt pga. den dårligere prognose. Trods bare to publicerede studier om psykofarmakologisk behandling af komorbid angst ved BP er der bred enighed om, at udgangspunktet er optimal stemningsstabilisering. Der er veldokumenteret effekt af KAT ved primære angstlidelser, og der synes at være en lignende effekt ved behandling af komorbid angstlidelse ved BP, men de foreløbige studier har mangler. Samlet mangler der longitudinelle studier af komorbid angstlidelse ved BP, så man kan belyse nogle af de ubesvarede spørgsmål, hvilket kan føre til bedre behandling.

Hvilke neurobiologiske processer ligger der bag den dårlige prognose, når begge disse lidelser forekommer samtidigt? Kan der være tale om en form for kindling eller sneboldeffekt, hvor den komorbide angst sænker tærsklen for nye sygdomsfaser ved BP, og hvor BP over tid øger angstniveauet?

Et særligt karakteristikum ved angst som psykopatologisk fænomen er, at det er en del af menneskets normale overlevelsereaktion. Derfor kan angsten »bide sig fast«, når først den er blevet udløst i en given situation, sandsynligvis via neural synapsedannelse [29]. Ved bipolare depressioner forekommer der ofte angst, og måske udvikler denne angst sig i visse tilfælde til at blive vedvarende også i neutral fase. En sådan grundlæggende angstbelastning kan tænkes at medføre en lavere kapacitet for stress, hvilket gør, at nye faser af BP lettere udløses.

Korrespondance Rasmus Nejst Jensen. E-mail: nejst1@yahoo.dk

Antaget 17. marts 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 31. maj 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200973

SUMMARY

Anxiety in patients with bipolar affective disorder

Rasmus Nejst Jensen, Claudio Csillag & Maj Vinberg

Ugeskr Læger 2021;183:V12200973

Up to half of all patients with bipolar affective disorder (BP), develop a comorbid anxiety disorder during their lifetime. The consequences of comorbid anxiety in BP compared to BP without comorbid anxiety are serious, including more frequent and severe depressions and twice the risk of substance abuse and suicide attempts. In this review we argue, that due to the poorer prognosis of these conditions, it is important to diagnose comorbid anxiety when present, and to ensure proper treatment, which should be performed by a psychiatrist preferably specialised in affective disorders.

REFERENCER

1. Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: an overview of trends in research. *World J Psychiatry* 2019;4:7-29.
2. Sagman D, Tohen M. Comorbidity in bipolar disorder. *Psychiatric Times* 2009;26:4.
3. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Verlag von Johann Ambrosijs Barth, 1899.
4. Goldberg D. The central importance of anxiety in common mental disorders. *Aust N Z J Psychiatr* 2013;47:983-5.
5. Pavlova B, Perlis RH, Alda M et al. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Psychiatry* 2015;2:710-7.
6. Pavlova B, Perlis RH, Mantere O et al. Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:1107-15.
7. Latalova K, Prasko J, Grambal A et al. Bipolar disorder and anxiety disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34:738-44.
8. Perugi G, Toni C. Comorbidity between panic-disorder and bipolar disorder. *J Psychopathology* 2012;18:75-81.
9. Mitchell PB. Bipolar disorder and anxiety: a comorbidity needing better treatments. *Lancet Psychiatry* 2015;2:671-2.
10. Goes FS, McCusker MG, Bienvenu OJ et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression. *Psychol Med* 2012;42:1449-59.
11. Tamam L, Ozpoyraz N. Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology* 2002;35:203-9.
12. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:1-16.
13. Yapici EH, Kacar AS, Kiliksiz CM et al. Prevalence and associated features of anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Front Psychiatry* 2018;9:229.
14. Amerio A, Tonna M, Odone A et al. Course of illness in comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder patients. *Asian J Psychiatr* 2016;20:12-4.
15. Chang HY, Lee SY, Lu RB. Comorbid mental disorders in anxiety disorders: genetic aspects of bipolar disorders and of ethnicity. *IntechOpen*, 2016:65-87.
16. Nurnberger Jr JI, McInnis M, Reich W et al. A high-risk study of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1012-20.
17. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar patients. *J Affect Disord* 2013;150:363-9.
18. Maina G, Rosso G, Aguglia A. Anxiety and bipolar disorders: epidemiological and clinical aspects. *Giorn Ital Psicopat* 2011;17:365-75.
19. Perugi G, Akiskal HS, Toni C et al. The temporal relationship between anxiety disorders and (hypo)mania: a retrospective examination of 63 panic, social phobic and obsessive-compulsive patients with comorbid bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;67:199-206.
20. Szentágotai-Tatar A, Nechita DM, Miu AC. Shame in anxiety and obsessive-compulsive disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2020;22:16.
21. Eysenck MW, Derakshan N, Santos R et al. Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion* 2007;7:336-53.
22. Reiter K, Vinberg M. Bipolar affektiv sindslidelse type II. *Ugeskr Læger* 2017;179:V04170313.
23. Hawke LD, Velyvis V, Parikh SV. Bipolar disorder with comorbid anxiety disorders: impact of comorbidity of treatment outcome in cognitive-behavioral therapy and psychoeducation. *Int J Bipol Disord* 2013;1:15.
24. Seeberg I, Nielsen IB, Jørgensen CK et al. Effects of psychological and pharmacological interventions on anxiety symptoms in patients with bipolar disorder in full or partial remission: a systematic review. *J Affect Disord* 2020;279:31-45.
25. Maina G, Albert U, Rosso G et al. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind pilotstudy. *J Clin Psychiatry* 2008;69:609-16.
26. Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K et al. Randomized, placebo-controlled trial for risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord* 2009;115:376-85.
27. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry* 2014;171:1067-73.
28. Jørgensen MB, Videbech P, Osler M. Benzodiazepiner har fortsat en plads i moderne psykiatrisk behandling. *Ugeskr Læger* 2021;183:V12200973

2017;179:V04170274.

29. Christoffel DJ, Golden SA, Russo SJ. Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders. *Rev Neurosci* 2011;22:535-49.