

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210312

Unipolar psykotisk depression

Anne Mette Kelstrup & Poul Videbech

Psykiatrisk Center Glostrup

Ugeskr Læger 2021;183:V04210312

HOVEDBUDSKABER

- Psykotisk depression er underdiagnosticeret.
- Psykotisk depression er associeret med høj mortalitet, og der bør være øget opmærksomhed på at forebygge suicidalitet.
- Der findes effektiv behandling i både den akutte fase og som vedligeholdelsesbehandling.

Patienter med psykotisk depression (PD) lider ud over depressive symptomer også af vrangforestillinger, hallucinationer eller depressiv stupor [1]. Patienterne vil typisk have søvnproblemer, anhedoni, perpleksitet samt psykomotoriske og kognitive forstyrrelser. De vil ofte have tab af interesse og tanker om egen værdiløshed samt være forpinte af vrangforestillinger om skyld, somatisk sygdom eller en truende katastrofe [2, 3].

PD er en hyppigt forekommende og alvorlig psykisk lidelse med høj mortalitet. Desværre er den både underdiagnosticeret [4] og underbehandlet og har forskningsmæssigt længe været underprioriteret [2].

HYPPIGHED

Epidemiologiske studier har vist, at etårsprævalensen af PD er omkring 0,4% [5]. 20-30% af patienterne, der er indlagt med svær depression, har psykotiske symptomer. Hos indlagte patienter over 60 år gælder det 24-53% [6].

KLINISK PRÆSENTATION OG DIAGNOSTIK

PD klassificeres ifølge ICD-10 som en undertype af svær depression, men opfattes i det amerikanske diagnosesystem DSM-5 som en selvstændig lidelse, idet PD her rangerer side om side med mild, moderat og svær depression uden psykotiske symptomer.

I den reviderede udgave af ICD-11, som ifølge WHO skal træde i kraft fra den 1. januar 2022, klassificeres PD som en undertype af svær og moderat depression, men ikke som en selvstændig lidelse, som andre har argumenteret for [3].

PD adskiller sig fra nonpsykotisk depression ved et anderledes symptombillede samt andre neurobiologiske fund og er associeret med en højere rate af tilbagefald, højere grad af residualsymptomer, nedsat livskvalitet, højere mortalitet og suicidalitet [7, 8] samt ringere grad af respons på antidepressiv medicin [2, 3].

For at diagnosen PD kan stilles, skal patienterne opfylde de generelle ICD-10-kriterier for depression og desuden have psykotiske symptomer. Disse kan være stemningskongruente med temaer som skyld, sygdom, død,

nihilisme, straf og vrangforestillinger om ikke at slå til. Eller de kan være stemningsinkongruente med forfølgelsesforestillinger, tankepåvirkningsoplevelser, hallucinatoriske oplevelser eller katatone symptomer som depressiv stupor. Depressive stuporøse patienter vil ofte være sengeliggende og fremstå stivnede og mutistiske og ikke reagere på omgivelserne. Ved PD vil auditive hallucinationer ofte være stemningskongruente andenpersonshallucinationer, der kan opfordre til selvmord eller nedgøre patienten.

De psykotiske symptomer overses ofte, da de kan være subtile og intermitterende, og da patienterne kan forsøge af dække over dem af frygt for at blive opfattet som »sindssyge«. Patienterne kan eventuelt tidvist have delvis indsigt i deres symptomer, som de opfatter som fremmedartede og »mærkelige«. For at sikre effektiv behandling er det afgørende, at den korrekte diagnose stilles tidligt i forløbet, da der ellers ses øget mortalitet og morbiditet samt øgede udgifter til sundhedsvæsenet [2]. Karakteristiske symptomer for PD er vist i Tabel 1 [2].

TABEL 1 Karakteristiske symptomer på psykotisk depression hos depressive patienter.

Stemningskongruente eller inkongruente hallucinationer eller vrangforestillinger

Høj grad af skyldfølelse

Høj grad af psykomotorisk forstyrrelse både hæmning og agitation, obs. katatoni

Ingen morgenforværring

Højere grad af kognitiv påvirkning

Flere somatiske gener og/eller tendens til hypokondri

Høj grad af håbløshed

Højt angstniveau

Højere grad af søvnforstyrrelser

Vrangforestillingerne kan ofte have et virkelighedsnært præg, f.eks. »min økonomi er i ruiner«, »min familie har vendt mig ryggen«, »jeg er en dårlig mor«, og det kan i den akutte fase være svært at skelne, hvor grænsen går mellem en depressiv forestilling, der kan korrigeres, og en egentlig vrangforestilling. I mange tilfælde vil klinikerne beskrive symptomet, men ikke være klar over, at det har karakter af en vrangforestilling. F.eks. kan det være svært at vurdere, hvornår graden af skyld og skam er så udtalt, at den er psykotisk. Når PD ikke diagnosticeres korrekt, er det ofte, fordi de psykotiske symptomer ikke erkendes, og patienten i stedet får diagnosen svær depression [4]. I den psykopatologiske vurdering af en svært deprimeret patient er det afgørende at involvere de pårørende for at få afdækket de forhold, patienten muligvis selv er garderet omkring, og for at få testet, om patientens opfattelse stemmer overens med virkeligheden (f.eks. hvad angår økonomien). Interviewteknisk kan man med fordel spørge til irrationelle bekymringer eller irrationel angst.

PSYKOTISK DEPRESSION OG BIPOLAR AFFEKTIV SINDSLIDELSE

Tidlig præsentation af PD hos børn eller unge under 25 år er hyppigt en manifestation af bipolar sygdom [2]. Gentagne depressioner, tidlig debut af PD, status som aleneboende, modtager af førtidspension og højere uddannelsesniveau er faktorer, der kan prædiktere, hvilke patienter der på sigt vil få diagnosen bipolar affektiv sindslidelse. Forskning tyder på, at ca. 7% senere konverterer fra PD til bipolar affektiv sindslidelse [9].

PSYKOTISK DEPRESSION OG UDVIKLING AF SKIZOFRENI ELLER SKIZOAFFEKTIV SINDSLIDELSE

Depressive symptomer er ofte en del af symptombilledet for prodromal skizofreni [10]. I et nyere finsk kohortestudie udviklede 6,5% af de patienter, der var indlagt for første gang med PD, skizofreni i løbet af 15 år, mens 4,6% i den samme periode fik diagnosen skizoaffektiv sindslidelse [11].

NEUROBIOLOGISKE FORHOLD

Hypotesen om, at PD er forskellig fra depression uden psykotiske symptomer, understøttes i nogen grad neurobiologisk. Patienter med depression har dysreguleret hypothalamus-hypofyse-binyre-akse, men ved PD findes der signifikant højere kortisolniveauer efter suppression med dexametason end hos depressive patienter uden psykose [12].

Hos patienter med PD findes der reduceret aktivitet af dopamin- β -hydroxylase [13, 14], som er det enzym, der omdanner dopamin til noradrenalin. Dette tænkes at medføre højere niveau af dopamin visse steder i hjernen og dermed udvikling af psykose hos patienter med PD.

MR-skanningsstudier viser, at patienter med PD har signifikant mindre gennemsnitligt amygdalavolumen end depressive patienter uden psykose (Tabel 2) [15].

TABEL 2 Forslag til somatisk udredning ved første tilfælde af psykotisk depression.

Somatisk anamnese

Fysisk undersøgelse inkl. neurologisk undersøgelse og evt. lumbalpunktur

Blodprøver inkl. stofskifte, hæmatologi, væsketal, blodsukker, B₁₂-vitamin, folat og calcium

Urinstiks og evt. -dyrkning

Urintoksikologi

Billeddiagnostik med MR-skanning af cerebrum

Volumen af hippocampus hos patienter med PD er signifikant mindre end hos raske [16]. Dette gælder også for unipolart deprimerede patienter [17]. Der er ikke fundet forskel på hippocampusvolumen hos patienter med PD og depressive patienter uden psykose [15].

RETSLIGE FORHOLD

I den danske straffelov er mennesker, der begår kriminalitet og i gerningsøjeblikket er utilregnelige pga. sindssygdom (f.eks. PD), omfattet af § 16 og således ikke hjemfaldne til straf. I stedet vil domstolen oftest idømme personen en psykiatrisk foranstaltning såsom dom til behandling eller dom til anbringelse (§ 68 i samme lov).

SUICIDALITET

Psykotiske symptomer hos patienter med PD er en vigtig risikofaktor for selvmordsforsøg. I nyere systematiske studier fra 2016 og 2018 konkluderede man, at patienter med PD havde dobbelt så stor risiko i både den akutte fase og gennem hele livet for at foretage et selvmordsforsøg som patienter med nonpsykotisk depression [8] og desuden også havde øget risiko for at gennemføre selvmord [7]. Når den akutte fase af den affektive episode er overstået, er der derimod ikke signifikant forskel på hyppigheden af selvmord, selvmordsforsøg og selvmordstanker mellem patienter med PD og patienter med nonpsykotisk depression [7].

I et kvalitativt studie fra 2017 beskrev forfatterne sammenhænge mellem psykotiske symptomer, selvmordstanker og handlinger hos patienter med PD. Konklusionen var, at en selvmordsrisikovurdering hos patienter med PD ikke altid var valid pga. impulsivitet og underrapportering. Det er derfor afgørende, at der som led i vurderingen eksplorerer i vrangforestillingerernes indhold og dybde for at vurdere risikoen for selvmord som følge af skyld, skam eller altruistiske intentioner om at redde andre ved at tage sit eget liv [18].

Patienterne, der deltog i studiet, beskrev, hvordan de op til deres selvmordsforsøg: 1) oplevede sig styret af deres psykotiske oplevelser, 2) følte sig drevet mod døden, 3) oplevede sig fanget i et mørke, hvor døden var eneste udvej, og for nogle 4) oplevede, at de mistede den mentale kontrol og ikke var i stand til at tænke rationelt [18].

Risikofaktorer for suicidalitet hos både patienter med PD og patienter, der er indlagt med svær depression uden psykotiske symptomer, er høj alder, mandligt køn og en historik med selvskade/selvmondsadfærd [19].

PSYKOMETRI

Måling af graden af en PD er vigtig i klinisk forskning og for at monitorere behandlingsrespons for den enkelte patient i den kliniske hverdag. Til dette brug blev psychotic depression assessment scale udviklet i 2014 [20]. Denne skala består af elementer fra Hamilton 17 og Brief Psychiatric Rating Scale.

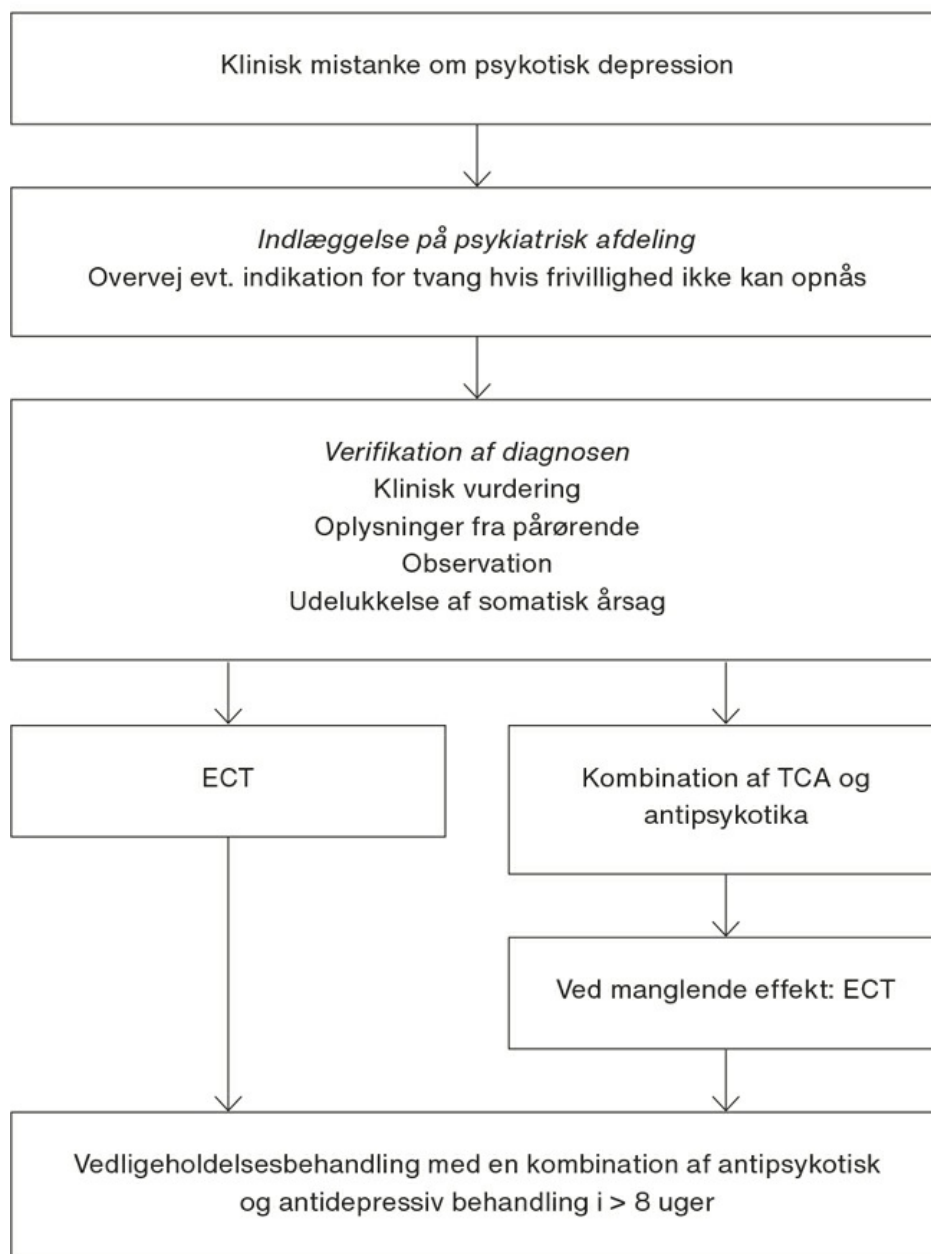
Med skalaen kan man påvise statistisk signifikante forskelle i symptomgrad til brug for forskning i medicinsk behandling af PD, og den kan desuden bruges som et klinisk værktøj til afdækning af symptomatologien hos patienterne.

BEHANDLING

Konsensus om behandling af PD er lav i en række internationale retningslinjer pga. sparsom evidens på området. Mht. danske retningslinjer findes Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicins baggrundsnotat om medicinsk behandling af unipolar depression hos voksne fra 2015 og Sundhedsstyrelsens referenceprogram om unipolar depression hos voksne fra 2007 [21, 22].

ECT er den mest effektive behandling af PD (**Figur 1**) og anbefales som førstevalg, især ved høj suicidalrisiko, manglende føde- eller væskeindtag og ved delirøse tilstande [23].

FIGUR 1 Forslag til behandling af psykotisk depression.



TCA = tricykliske antidepressiva.

Farmakologisk behandling af PD anbefales, hvis patienten ikke ønsker ECT, eller hvis kliniske forhold taler mod ECT, f.eks. hos patienter, der dårligt tåler anæstesi, og hvis der ikke er indikation for ECT med tvang pga. overhængende akut suicidalfare.

I et systematisk Cochranereview konkluderede *Wijkstra et al* i 2015, at der på trods af begrænset forskning på området er evidens for, at behandling med en kombination af antidepressivum og antipsykotikum er mere effektiv end monoterapi eller placebo [24].

Efterfølgende er kombinationsbehandlingen undersøgt af bl.a. *Flint et al*. I det randomiserede, kontrollerede studie STOP-PD II påviste man, at kombinationsbehandling med olanzapin og sertralín forebyggede tilbagefald i

de første 36 uger i højere grad end behandling med hhv. sertralin og placebo [25].

De hyppigst undersøgte antidepressiva er tricykliske antidepressiva, hvor nortipylin foretrækkes pga. den mildeste bivirkningsprofil.

Hos patienter, hvor der ikke er sufficient effekt af kombinationen af et antidepressiv og et antipsykotisk præparat, kan augmentation med lithium forsøges [26].

Der er en risiko for tilbagefald på op mod 50% i gruppen af patienter, der får ECT for PD [27]. Endnu er den optimale farmakologiske vedligeholdelsesbehandling efter ECT sparsomt underbygget. I et nyere studie er klinisk praksis gennemgået for fire universitetshospitaler i USA og Canada. Her er klinisk praksis hyppigst en kombination af et antipsykotisk og et antidepressivt præparat, evt. med tillæg af lithium [27].

PROGNOSE

Sammenlignet med patienter med nonpsykotisk depression har patienter med PD øget brug af psykiatrisk behandling, specielt indlæggelse. Hurtig respons på behandlingen tyder på et mildere forløb. Patienter med første episode af PD har en bedre prognose end patienter med andre psykotiske lidelser. Data fra et amerikansk studie tyder på, at 81% af de patienter, der bliver indlagt med første episode af PD, vil komme sig i løbet af de første seks måneder både hvad angår de depressive symptomer og målt på funktionsniveau.

I et dansk studie med alle danskere, der var indlagt med depression i perioden 1994-1999, fandt man, at patienter med PD havde større risiko for en ny depressiv episode og behov for genindlæggelse end patienter med nonpsykotisk depression [28]. I flere studier fandt man øget risiko for blivende funktionsnedsættelse socialt og erhvervsmæssigt på trods af bedring af de depressive og psykotiske symptomer [29].

KONKLUSION

PD er en alvorlig og underdiagnosticeret psykiatrisk lidelse, der adskiller sig fra nonpsykotisk depression biologisk, klinisk, terapeutisk og prognostisk. Pga. de behandlingsmæssige forskelle og den højere risiko for suicidal adfærd er det afgørende, at den korrekte diagnose stilles.

Patienter med PD har en øget risiko for en ny episode og genindlæggelse, og en del vil på længere sigt opfylde kriterierne for skizofreni, bipolar sindslidelse eller skizoaffektiv psykose. Behandling af PD foregår under indlæggelse og er enten ECT eller en kombination af antidepressiva og antipsykotika.

Korrespondance *Anne Mette Kelstrup*. E-mail: anne_mette_kelstrup@hotmail.com

Antaget 27. juli 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. september 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183: V04210312

SUMMARY

Unipolar psychotic depression

Anne Mette Kelstrup & Poul Videbech

Ugeskr Læger 2021;183:V04210312

Psychotic depression is a severe and underdiagnosed psychiatric disorder, which differs from non-psychotic depression biologically, clinically, therapeutically and prognostically. Due to the differences in treatment and the higher risk of suicidal behaviour, the correct diagnosis is crucial. Patients with psychotic depression have an increased risk of a new episode and readmission. Treatment of psychotic depression takes place during hospitalisation and is either ECT or a combination of antidepressant treatment and antipsychotics, which is summarised in this review.

REFERENCER

1. Kessing LV. Psykose ved affektive lidelser. *Ugeskr Læger* 2008;170:3749-50.
2. Rothschild AJ. Clinical manual for diagnosis and treatment of psychotic depression. 1. udg. American Psychiatric Publishing, 2009.
3. Østergaard SD, Rothschild AJ, Uggerby P et al. Considerations on the ICD-11 classification of psychotic depression. *Psychother Psychosom* 2012;81:135-44.
4. Rothschild AJ, Winer J, Flint AJ et al. Missed diagnosis of psychotic depression at 4 academic medical centers. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1293-6.
5. Ohayon MM, Schatzberg AF. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am J Psychiatry* 2002;159:1855-61.
6. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. *Schizophr Bull* 2013;39:787-96.
7. Zalpuri I, Rothschild AJ. Does psychosis increase the risk of suicide in patients with major depression? *J Affect Disord* 2016;198:23-31.
8. Gournellis R, Tournikioti K, Touloumi G et al. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:18-29.
9. Østergaard SD, Straszek S, Petrides G et al. Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:180-9.
10. Wassink TH, Flaum M, Nopoulos P, Andreasen NC. Prevalence of depressive symptoms early in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:315-6.
11. Baryshnikov I, Sund R, Marttunen M et al. Diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder, schizophrenia, or schizoaffective disorder: a nationwide prospective 15-year register study on 43 495 inpatients. *Bipolar Disord* 2020;22:582-92.
12. Nelson EB. Psychotic depression – beyond the antidepressant/antipsychotic combination. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:619-23.
13. Meyers BS, Alexopoulos GS, Kakuma T et al. Decreased dopamine beta-hydroxylase activity in unipolar geriatric delusional depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:448-52.
14. Cubells JF, Price LH, Meyers BS et al. Genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase activity in psychotic unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:358-64.
15. Keller J, Shen L, Gomez RG et al. Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2008;165:872-80.
16. Bijanki KR, Hodis B, Brumm MC et al. Hippocampal and left subcallosal anterior cingulate atrophy in psychotic depression. *PLoS One* 2014;9:e110770.
17. Videbech P. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:1957-66.
18. Fredriksen KJ, Schoeyen HK, Johannessen JO et al. Psychotic depression and suicidal behavior. *Psychiatry* 2017;80:17-29.
19. Leadholm AKK, Rothschild AJ, Nielsen J et al. Risk factors for suicide among 34,671 patients with psychotic and non-psychotic severe depression. *J Affect Disord* 2014;156:119-25.
20. Østergaard SD, Meyers BS, Flint AJ et al. Measuring psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:211-20.

21. Rådet for anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression.
22. <https://rads.dk/media/1908/depression-primaer-sektor-beh-juni-2015.pdf>. (31. aug 2021).
23. Sundhedsstyrelsen referenceprogram for unipolar depression hos voksne fra 2007. <https://www.sst.dk/~media/6F9CE14B6FF245AABCD222575787FEB7.ashx>. (31. aug 2021).
24. Bolwig TG. Elektrokonvulsiv terapi ved behandling af depression. Ugeskr Læger 2007;169:1447-50.
25. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD004044.
26. Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ et al. Effect of continuing olanzapine vs placebo on relapse among patients with psychotic depression in remission: the STOP-PD II randomized clinical trial. JAMA 2019;322:622-31.
27. Birkenhäger TK, van den Broek WW, Wijkstra J et al. Treatment of unipolar psychotic depression: an open study of lithium addition in refractory psychotic depression. J Clin Psychopharmacol 2009;29:513-5.
28. Patel DA, Flint AJ, Rothschild AJ et al. Pharmacotherapy prescriptions for relapse prevention of psychotic depression after electroconvulsive therapy. J Clin Psychopharmacol 2021;41:196-9.
29. Kessing LV. Subtypes of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. Psychopathology 2003;36:285-91.
30. Coryell W, Leon A, Winokur G et al. Importance of psychotic features to long-term course in major depressive disorder. Am J Psychiatry 1996;153:483-9.