

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V01220067

# Bipolar affektiv sindslidelse ved autismespektrumforstyrrelse

Mette Ungermann Fredskild<sup>1</sup>, Rikke Engell<sup>1</sup> & Lars Vedel Kessing<sup>1, 2</sup>

1) Psykiatrisk Center København, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V01220067

### HOVEDBUDSKABER

- Autismespektrumforstyrrelse (ASF) er en ny diagnostisk kategori, og nyere undersøgelser viser, at bipolar affektiv sindslidelse er overrepræsenteret blandt personer med ASF.
- Affektive faser kan have en atypisk præsentation ved ASF.
- Selektive serotoningenoptagelseshæmmere kan udløse en affektiv fase hos personer med ASF.

Autismespektrumforstyrrelse (ASF) er en kompleks neurobiologisk udviklingsforstyrrelse, klassificeret som en psykisk lidelse, med en estimeret global prævalens på omtrent 1% [1, 2]. Begrebet ASF bliver introduceret i den 11. udgave af International Classification of Diseases (ICD-11) [3], som forventes implementeret i Danmark i løbet af de næste år, og det dækker over en heterogen gruppe af personer med vanskeligheder inden for social interaktion og kommunikation samt stereotyp adfærd og særinteresser [3]. Komorbid psykisk lidelse, herunder bipolar affektiv sindslidelse (BAL), er overrepræsenteret blandt autisめpopulationen i forhold til den generelle befolkning, hvilket påvirker livskvaliteten i negativ retning [4-6]. Nyere tids forskning har skiftet fokus fra forklaringsmodellen om, at autisme i sig selv udelukker anden psykopatologi, til et øget fokus på at ASF ofte optræder med komorbid psykisk lidelse, der kræver diagnosticering og behandling [5]. Personer med ASF samt komorbid psykisk lidelse, herunder bipolar affektiv sindslidelse, vil ofte have komplekse diagnostiske og behandlingsmæssige udfordringer, der stiller store krav til klinikeren.

### AUTISMESPEKTRUMFORSTYRRELSE

Det samlede begreb ASF bliver introduceret med den kommende ICD-11 i forlængelse af den 5. udgave af den amerikanske Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [7]. De

tidligere enkelt diagnoser i ICD-10 (Infantil autisme, Atypisk autisme, Aspergers syndrom, Gennemgribende udviklingsforstyrrelse uspecificeret/andre) [8], opfattes nu som et spektrum af autisme med variation i sværhedsgrad. Infantil autisme manifesterer sig før treårsalderen og udviser forstyrrelser indenfor alle tre kerneområder: socialt samspil, kommunikationsfærdigheder og stereotyp, repetitiv adfærd. Aspergers syndrom adskiller sig fra infantil autisme ved ikke at udvise forsinkelse eller hæmning af den sproglige eller kognitive udvikling [8]. Symptomer på ASF optræder i den tidlige udviklingsfase af barnets liv. Den gennemsnitlige alder for diagnose er 4-5 år [9], selvom bekymring fra forældre ofte indberettes tidligere [10]. Det ses dog også, at diagnosen ASF først stilles i voksenalderen, hvor den kliniske profil typisk fremtræder ved livsfaseskift, eller når udefrakommende krav overstiger individets kapacitet [1]. Variationen i diagnosetidspunkt vidner om heterogeniteten inden for ASF, der spænder fra tidlige tegn på udviklingsforstyrrelse til et subklinisk forløb med sent gennembrud [11].

## Psykisk komorbiditet ved autismspektrumforstyrrelse

Nyere undersøgelser viser, at komorbid psykisk lidelse er hyppigere blandt autismedepopulationen end blandt den almene befolkning [4]. Blandt personer med ASF har 70% mindst én anden komorbid psykisk lidelse, hvoriblandt 40% har to eller flere [4, 6, 12]. Komorbiditeterne viser sig bl.a. i form af angstlidelser, opmærksomhedsforstyrrelse, psykose lidelser, affektive lidelser, spiseforstyrrelser og søvnforstyrrelser. Ofte medfører psykisk komorbiditet i form af angst eller depression ved ASF start af behandling med selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI). Imidlertid kan behandling med SSRI forværre forløbet af ASF. Således responderer op mod 54% af personer med ASF med øget aktivering (agitation, aggression, impulsivitet, hyperaktivitet, insomni, distraktibilitet og/eller eufori) og/eller stemningsskift til hypomani/mani eller blandingstilstand ved behandling med SSRI, hvilket bør foranledige akut seponering [13, 14]. Til sammenligning har SSRI-behandling vist sig at udløse øget aktivering blandt 22% af en pædiatrisk population (n = 82), hvor der ikke var taget højde for ASF [15].

## KOMORBIDITET MELLEM AUTISMESPEKTRUMFORSTYRRELSE OG BIPOLAR AFFEKTIV SINDSLIDELSE

BAL er en episodisk psykisk lidelse med tilbagevendende fluktuationer i stemningsleje og energiniveau. BAL kommer til udtryk i et episodisk mønster med skiftende affektive faser (hypomani, mani, blandingstilstand og depression). BAL inddeles i DSM-5 og den kommende ICD-11 i type 1 (depression, mani og blandingstilstand) og type 2 (depression, hypomani), da symptomer, forløb og medicinsk behandling er forskellig. Denne inddeling har været praksis i Danmark i flere år.

I studier har man fundet en højere forekomst af BAL blandt personer med ASF (4,4-37%) [6] end i baggrundsbefolkningen (~ 1%) [16]. En forskergruppe har eksploreret i overlappet mellem BAL og ASF og fundet, at 21% af børn med ASF havde haft en mani [17]. Selvsamme forskergruppe undersøgte 155 unge med BAL type 1 og fandt, at 30% opfyldte kriterierne for ASF. Denne

komorbiditet var associeret med en tidligere debut af BAL [18]. *Rosenberg et al* undersøgte en pædiatrisk population, hvor begrebet ASF var opdelt i de enkelte diagnoseenheder. De fandt, at BAL var hyppigere forekommende blandt personer med Aspergers syndrom end blandt personer med autisme som helhed (8,6% vs. 3,0%), samt at prævalensen af BAL steg med alderen (fra 2,3% ved 5-8-årsalderen til 10,4% ved 13-18-årsalderen) [19].

En positiv familiehistorik for affektiv lidelse findes hos op mod 17% af personer med ASF [13]. Et studie med 51 personer med ASF viste, at 4,2% havde en første- eller andegradsslægtning med BAL, mens 8% havde en første- eller andegradsslægtning med svær depression [20].

Forekomsten af familiær BAL var højere blandt personer med Aspergers syndrom end blandt personer med den resterende del af ASF (6,1% vs. 3,3%) [20]. *Vasa et al* fandt, at odds for at udvikle Aspergers syndrom versus odds for at udvikle øvrig ASF var øget, hvis moderen havde BAL (oddsratio (OR) 2,1; konfidensinterval (KI): 1,2-3,7) eller depression (OR 1,6; KI: 1,2-2,2) [21].

Nyere evidens tyder således på, at BAL er overrepræsenteret blandt personer med ASF sammenlignet med den generelle befolkning, samt at Aspergers syndrom er tættere associeret med BAL end den resterende del af autismspektret [13].

## DIAGNOSTISKE UDFORDRINGER

Diagnosticeringen og grupperingen af psykiske lidelser er kompleks grundet det uundgåelige overlap af symptomer. Diagnosticering af ASF kompliceres yderligere af de unikke kliniske og subkliniske manifestationer blandt personer [6].

Diagnosticeringen af BAL som komorbiditet ved ASF er en specialistopgave og vanskeliggøres af, at de affektive faser kan have en atypisk præsentation ved ASF [13] (Tabel 1). Maniske episoder kan være præget af irritabilitet, dysfori, rastløshed, angst, forvirring, aggressivitet og insomni [13] – symptomer, som i forvejen hyppigt forekommer ved ASF. Psykotiske symptomer kan være dominerende og føre til misdiagnose inden for psykoselidelser [13]. De depressive faser ved ASF har ofte et mildt og mere kronisk forløb, som kan overses grundet overlappet mellem depressionssymptomer og autistiske træk, såsom social tilbagetrækning og afbleget affekt [13]. Vanskeligheder med kommunikation, introspektion og en særegen tankegang (idiosynkratisk tankegang) ved ASF kan ligeledes vanskeliggøre indblikket i de subjektive symptomer og dermed muligheden for at stille en korrekt diagnose [22].

**TABEL 1** Atypiske præsentationsformer af affektive faser ved autismespektrumforstyrrelse (ASF) og komorbid bipolar affektiv sindslidelse.

*Maniforme udtryk ved ASF*

Irritabilitet

Dysfori

Fjendtlighed

Rastløshed

Angst

Aggression

Udadreagerende adfærd

Perpleksitet

Insomni

Psykotiske symptomer

*Depressive udtryk ved ASF*

Social tilbagetrækning

Afbleget affekt

Anhedoni

Apati

Reduktion i antal/involvering i vanlige interesser

Skyldfølelse

Nedsat selvværd

Nedsat koncentrationsevne

Ubeslutsomhed

Selvmodstanker

---

**MEDICINSK BEHANDLING**

Der findes ingen specifik medikamentel behandling for ASF, dog findes der medikamentel behandling for en række af de psykiske komorbiditeter. Stemningsstabiliserende behandling med lithium er førstevalgspræparat til BAL. *Minz et al* undersøgte anvendelsen af adjuverende lithiumbehandling blandt 19 personer med ASF, hvoraf fire var diagnosticeret med BAL. De fandt, at 73% oplevede forbedring af »maladaptive behavior« efter mere end et års behandling [23]. Andre forskergrupper har fundet understøttende resultater [13, 24] foruden effekt på svingninger i stemningsleje [13], dog mangler der fortsat større randomiserede kliniske studier inden for området.

Antiepileptika er hyppigt anvendt ved ASF pga. øget forekomst af epilepsi [13]. Både lamotrigin og valproat anvendes til behandling af epilepsi såvel som stemningsstabiliserende behandling. Antiepileptika har vist effekt på affektinstabilitet, impulsivitet og aggression ved ASF [13].

Flere andengenerationsantipsykotika er undersøgt i kliniske studier blandt personer med ASF og BAL og har vist effekt på maniske symptomer ved korttidsbehandling (otte uger) [13].

Antidepressiva i form af SSRI anvendes til behandling af bl.a. angstlidelser og unipolar depression. Der er ikke entydig evidens for effekten af SSRI-behandling ved ASF [13], og bivirkninger i form af øget aktivering udtrykt ved agitation, aggression, impulsivitet, hyperaktivitet, distraktibilitet og/eller eufori er observeret blandt over halvdelen af de personer, som havde ASF og påbegyndte SSRI-behandling [14]. Dette er ikke systematisk undersøgt blandt personer med ASF og BAL, men i kasuistikker berettes der om hypomaniske og maniske stemningsskift blandt personer med ASF og BAL efter start i SSRI-behandling [13]. Antidepressiv behandling kan resultere i negative effekter på forløbet af BAL med affektinstabilitet og hyppigere svingninger og kan potentielt forværre BAL [13].

## DISKUSSION

Nyere undersøgelser tyder på, at BAL er overrepræsenteret blandt personer med ASF. Der er dog stor variation i prævalensen af BAL ved ASF på tværs af studier (4,4-37%) [6]. Variationen er formentlig en afspejling af metodiske vanskeligheder. Herunder kan nævnes ændringer i de diagnostiske kriterier for både ASF og BAL fra ICD-10 til ICD-11 og fra DSM-IV til DSM-5, studier baseret på små og ikkegeneraliserbare populationer samt heterogenitet af den fænotypiske præsentation af ASF.

BAL diagnosticeres oftest i 20'erne [25], dog med en gennemsnitlig forsinkelse i diagnose på ca. otte år [26]. I en stor andel af studier om ASF undersøges pædiatriske populationer [13], hvilket kan medføre en falsk lav prævalens af komorbiditet mellem ASF og BAL.

Studier tyder på, at Aspergers syndrom er tættere associeret med BAL end den resterende del af autismespektret. Denne association kan potentielt udvaskes i det nyligt introducerede autismespektrumbegreb, hvor Aspergers syndrom er inkluderet som en del af spektret. Omvendt kan man argumentere for, at risikoen for fejlkonklusioner stiger, når man undersøger Aspergers

syndrom som enkelt diagnose, idet studierne ofte er små og har lav statistisk styrke.

ASF og BAL optræder i et komplekst billede, der stiller store krav til klinikerens i forhold til udredning og behandling. De affektive faser kan optræde med en atypisk præsentation og være vanskelige at diagnosticere. Tilgangen til diagnostik og behandling bør være bio-psyko-socialt funderet, med øje for, at patienter med ASF er i øget risiko for at udvikle øvrige psykiske lidelser.

Overlappet mellem ASF og BAL understreger vigtigheden af øget fokus på udredning for BAL ved ASF ud fra anamnestic fokus på familiær disposition til affektiv lidelse og tidligere affektive faser. Ved anvendelse af SSRI-præparater hos personer med ASF bør opmærksomhed være rettet på bivirkninger i form af øget aktivering og/eller stemningskift til hypomani/mani, da BAL er overrepræsenteret i denne patientgruppe. SSRI-præparater kan potentielt udløse en underliggende affektiv fase som led i BAL og dermed forværre tilstanden.

**Korrespondance** *Mette Ungermann Fredskild*. E-mail: [mettefredskild@hotmail.com](mailto:mettefredskild@hotmail.com)

**Antaget** 19. juli 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 15. august 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V01220067

## SUMMARY

### **Bipolar affective disorder in autism spectrum disorder**

Mette Ungermann Fredskild, Rikke Engell & Lars Vedel Kessing

Ugeskr Læger 2022;184:V01220067

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with a global prevalence of approximately 1%. This review summarises new evidence of association between bipolar disorder (BD) and ASD. The mood episodes of BD can present atypically in people with ASD, potentially leading to misdiagnosis. Anamnesis regarding family history of affective disorders as well as previous mood episode is important among people with ASD to capture the BD diagnosis. Precaution with SSRI-treatment among people with ASD is crucial as the treatment can potentially trigger a mood episode of an underlying BD.

## REFERENCER

1. Lord C, Brugha TS, Charman T et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):5.
2. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public*

- Health. 2017;38:81-102.
3. International statistical classification of diseases and related health problems 11. udg. WHO, 2019. <https://icd.who.int/> (4. feb 2022).
  4. Lai MC, Kassee C, Besney R et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(10):819-829.
  5. Romero M, Aguilar JM, Del-Rey-Mejías Á et al. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: a comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *Int J Clin Health Psychol*. 2016;16(3):266-275.
  6. Hossain MM, Khan N, Sultana A et al. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Res*. 2020;287:112922.
  7. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.). American Psychiatric Association, 2013.
  8. WHO ICD-10. Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser. Klassifikation og diagnostiske kriterier. 1. udgave. Munksgaard Danmark, 1994.
  9. Brett D, Warnell F, McConachie H, Parr JR. Factors affecting age at ASD diagnosis in UK: no evidence that diagnosis age has decreased between 2004 and 2014. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(6):1974-1984.
  10. Zuckerman KE, Lindly OJ, Sinche BK. Parental concerns, provider response, and timeliness of autism spectrum disorder diagnosis. *J Pediatr*. 2015;166(6):1431-1439.e1.
  11. Ozonoff S, Iosif AM. Changing conceptualizations of regression: what prospective studies reveal about the onset of autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;100:296-304.
  12. DeFilippis M. Depression in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Children (Basel)*. 2018;5(9):112.
  13. Vannucchi G, Masi G, Toni C et al. Bipolar disorder in adults with Asperger's syndrome: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014;168:151-160.
  14. Henry CA, Steingard R, Venter J et al. Treatment outcome and outcome associations in children with pervasive developmental disorders treated with selective serotonin reuptake inhibitors: A chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(1-2):187-195.
  15. Luft M, Lamy M, DelBello M et al. Antidepressant-induced activation in children and adolescents: risk, recognition and management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(2):50-62.
  16. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-1572.
  17. Wozniak J, Biederman J, Faraone SV et al. Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(11):1552-1559.
  18. Joshi G, Biederman J, Petty C et al. Examining the comorbidity of bipolar disorder and autism spectrum disorders: a large controlled analysis of phenotypic and familial correlates in a referred population of youth with bipolar I disorder with and without autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):578-586.
  19. Rosenberg RE, Kaufmann WE, Law JK, Law PA. Parent report of community psychiatric comorbid diagnoses in autism spectrum disorders. *Autism Res Treat*. 2011;2011:1-10.
  20. Robert DeLong G, Dwyer JT. Correlation of family history with specific autistic subgroups: Asperger's syndrome and bipolar affective disease. *J Autism Dev Disord*. 1988;18(4):593-600.
  21. Vasa RA, Anderson C, Marvin AR et al. Mood disorders in mothers of children on the autism spectrum are associated with higher functioning autism. *Autism Res Treat*. 2012;2012:1-8.
  22. Skeppar P, Thoor R, Ågren S et al. Neurodevelopmental disorders with comorbid affective disorders sometimes produce psychiatric conditions. *Clin Neuropsychiatry*. 2013;10(3-4):123-133.

23. Mintz M, Hollenberg E. Revisiting lithium: utility for behavioral stabilization in adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2019;49(2):28-40.
24. Siegel M, Beresford CA, Bunker M et al. Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24(7):399-402.
25. Larsson S, Lorentzen S, Mork E et al. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *J Affect Disord.* 2010;124(1-2):174-177.
26. Fritz K, Russell AMT, Allwang C et al. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disord.* 2017;19(5):396-400.