

**APA 2007 • SAN DIEGO**

American Psychiatric Association

## Addressing Patient Needs: Access, Parity and Humane Care



Sex svenska psykiatrikers  
personliga reflektioner

OrganonService – snabba svar och öppen dialog. T 020-68 69 00, [service@organon.se](mailto:service@organon.se)



Organon AB Fiskhammsgatan 6 C, 414 58 Göteborg. T 031-720 65 00. F 031-720 65 01. [www.organon.se](http://www.organon.se).

## Inledning

Det 160:e årsmötet för the American Psychiatric Association (APA) ägde rum i San Diego på den amerikanska västkusten. Mottot inför årets möte var ”Addressing Patient Needs: Access, Parity and Humane Care”, vilket lämpligen kan översättas till ”Att möta patienters behov: tillgång till vård, likhet inför vården och mänsklig omvårdnad”, dvs. ett socialpolitiskt tema. Mer om detta kan läsas i det övergripande första avsnitt som författats av professor Hans Ågren.



Övriga författare har valt att fokusera på bl.a. nyheter kring psykiatrisk genetik, neurogenes, behandling av gravida med depression och ångest, somatisk hälsa vid schizofreni samt behandling av sömnstörningar.

Sedan flera år har en grupp deltagare bevakat APA-kongresserna och delgivit sina tankar och reflektioner i årliga skrifter. Denna kongressrapport är den sjunde i ordningen. De tidigare har blivit väl mottagna och uppskattade. Vi hoppas att även årets rapport kan bidra till fortsatt viktig kunskapsutveckling inom svensk psykiatri.

God läsning önskar vi som arbetat med 2007:s års sammanställning.

*Jiri Prochazka,  
Medical adviser Neurovetenskap, Organon AB*

Copyright: Författaren samt Organon AB

Utgiven av Organon AB, Fiskhammsgatan 6 C, 414 58 Göteborg.  
Tel 031-720 65 00 Fax 031-720 65 01  
E-post [cns@organon.se](mailto:cns@organon.se)  
[www.organon.se](http://www.organon.se)

Författarna svarar för innehållet och är ej nödvändigtvis av den uppfattning som Organon företräder.

Eftertryck av skriften är ej tillåtet utan tillstånd av författarna och Organon AB.

Projektledning, grafisk form och produktion: LTS Kommunikation.  
Repro och tryck: Palmeblads Tryckeri, Göteborg.  
PPLF: SE.07.ASE.01



*Convention Center, San Diego*

## Innehåll

- SID 6. 2007 års APA-tema i San Diego:  
Att möta patienters behov: tillgång till vård,  
likhet inför vården och mänsklig omvårdnad.  
**HANS ÅGREN, PROFESSOR**
- SID 10. Psykiatrisk genetik, är det något  
som påverkar vårt dagliga arbete?  
**LENA BACKLUND, ÖVERLÄKARE**
- SID 14. Nybildning av nervceller i hjärnan  
– hos råttor (och människa?) –  
och dess kliniska betydelse.  
**LARS HÄGGSTRÖM, ÖVERLÄKARE**
- SID 20. Depression och ångest hos gravida  
måste behandlas.  
**CHRISTINA SPJUT, ÖVERLÄKARE**
- SID 24. Schizofreni: ”Nygamla” biverkningar  
och somatisk hälsa i fokus.  
**LARS ERIKSSON, ÖVERLÄKARE**
- SID 26. Om konsten att hålla sig vaken.  
**LENA MALLON, ÖVERLÄKARE**

Eventuella frågor kan besvaras av kapitlets författare  
alternativt av Organon på [cns@organon.se](mailto:cns@organon.se).

## 2007 års APA-tema i San Diego: Att möta patienters behov: tillgång till vård, likhet inför vården och mänsklig omvårdnad ("Addressing Patient Needs: Access, Parity and Humane Care")

HANS ÅGREN

Psykiatri i USA har alltid varit socialt inriktad. Trots väl kända svängningar mellan ett psykobiologiskt fokus på 1920–30-talen och efter 1980 och ett psykoanalytiskt fokus på 1940–70-talen så har amerikanerna hela tiden haft en grundläggande känsla för fair play ("equity") och en övertygelse om den psykosociala miljöns betydelse för den psykiska hälsan.

Årets APA-möte hade valt ett socialpolitiskt tema som bärande melodi, men det märktes inte så mycket av detta annat än i APA-presidentens inledningsföredrag, i en del plenarföreläsningar och i enstaka symposier. Däremot finns en tydlig utveckling att foga in psykosociala och omvårdnadsmässiga utblickar i allt fler kliniska symposier.

Hälsoekonomiska bedömningar präglar till exempel de stora icke-industrisponsade multicenterstudierna av antidepressiva, humörstabiliserare och antipsykotika som nu börjat publiceras. Exempelvis har Star\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression<sup>1)</sup>, monitorerad från NIMH) pågått under sju år och med över 4 000 patienter involverade. STEP-BP (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) och CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness,

CATIE) är två andra liknande mycket stora kliniska studier med direkta ekonomiska implikationer bland annat för generika-användning.

Star\*D är en komplex studie av antidepressiv behandling i många randomiserade armar (läkemedel, KBT) och med åtskilliga beslutsnoder där olika första-, andra- och tredjehandsval jämförs. Den har nu börjat avrapporteras — men många kapitel återstår. Ett exempel på fokus var Roy Perlis (MGH, Boston) föredrag "Do antidepressants work in the real world and for whom?" i symposiet "Insights from Star\*D: Are our patients' needs being met?"

Citalopram var hela tiden förstahandsbehandling men den primära responsfrekvensen översteg totalt sett inte 50%. Det förefaller som om vi snart kommer att kunna få ett amerikanskt svar på vad skillnaden är mellan efficacy och efficiency vad gäller depressionsbehandling – både farmako- och psykoterapeutisk – och när det är dags att inleda och eventuellt byta, kombinera eller augmentera behandlingsåtgärder.

Bra åtgärder vid bipolär sjukdom förbättrar patienternas livskvalitet och arbetsförmåga. Det betonades igen och igen, i flera stora symposier, hur viktigt det är att diagnostisera bipolaritet, och att exempelvis ordinera stämningsstabiliserande istället för antidepressiva läkemedel vid bipolär depression. Utöver detta bipolära fokus satsas mycket utbildning på upptäckt av kognitiva symtom vid alla affektiva sjukdomar och på insikt av den kliniska betydelsen av olika komorbida tillstånd (t.ex. ätstörningar, ADHD och personlighetsstörningar). Symposierna "Dark horizons: Depression and cognitive impairment" och "Rethinking bipolar disorder: Implications of comorbidities" vittnade om en utveckling vi i Sverige kommer att följa noga. Detta har betydelse för vår DSM-diagnostik och hur man skall kombinera kategoriskt och dimensionellt tänkande i den kommande DSM-V (färdig 2011-2012?).

<sup>1)</sup> <http://www.nimh.nih.gov/healthinformation/stard.cfm>

Politiker med särskilt stor social ansvarskänsla (framför allt demokrater) saknas inte i USA. Årets främste talare var Patrick J. Kennedy: "The road to equity: Marching toward a just treatment of mental illness and addiction in America". Man kan ha många idéer om en jämnare fördelning av sjukvårdsresurser i ett land som USA där skillnader mellan bra och dåligt är kanske störst i världen, men hur detta skulle kunna lösas utan en allmän sjukvårdsförsäkring är det svårt för en vanlig europé att förstå. Försök till fri sjukvård för behövande saknas ju inte, se t.ex. Medicaid- och Medicare-systemen. Det betonades dock i ett särskilt "Presidential" symposium att tillgången till fria mediciner kan vara ytterst ojämn vad gäller resurssvaga psykiatriska patienter. Den speciella amerikanska "charity"-andan är en förutsättning för att en slumbefolkning inte skall tillväxa än mer.

Amerikansk forskning och utveckling inom psykiatri fortsätter att fascinera. I USA finns världens mest framgångsrika forskning, men en alltför ojämn tillgång till acceptabel sjukvård för fattiga och oförsäkrade. Moderna hälsoekonomer har börjat beskriva bristerna och visa på bättre sätt att brett föra ut psykiatrisk vård – under förutsättning att kloka politiker genomför nödvändiga reformer.

*Hans Ågren, professor, Sahlgrenska akademien*  
hans.agren@gu.se



Balboa Park, San Diego



## Psykiatrisk genetik, är det något som påverkar vårt dagliga arbete?

LENA BACKLUND

Psykiatrisk genetik låter fortfarande exklusivt i våra öron men kunskapsmassan ökar kontinuerligt och inom en överskådlig framtid kommer vi psykiatrer att tvingas ta ställning i många etiska frågor. Hittills är det ett fåtal sjukdomar där det finns en viss mutation som ger ett säkert insjuknande senare i livet. Oftast rör det sig istället om genetiska faktorer och en riskökning för insjuknande. Till den senare gruppen hör många av de psykiska sjukdomarna. Redan idag finns websidor där anhöriga till personer med depression uppmanas att testa sig och det kommer inte att dröja länge innan våra patienter kommer med frågor. Då är det bra om vi är förberedda. Vad svarar vi våra patienter och hur skyddas deras integritet gentemot försäkringsbolag, arbetsgivare etc? Jag besökte det högaktuella symposiet ”Ethical issues in psychiatric genetics” där forskare och kliniker med erfarenhet av detta reflekterade över ämnet.

### Vilket värde har genetiken för oss kliniker idag?

John R. Kelsoe, professor vid University of California, San Diego, som framför allt är specialiserad på genetisk forskning vid bipolär sjukdom, presenterade en snabb faktsäckad översikt över aktuell genetisk forskning och dess kliniska tillämpbarhet. Genetik förklarar 30–70% av risken för insjuknande i psykisk sjukdom. Vid bipolär sjukdom har tvillingstudier visat en konkordans på 65% hos enäggs- och 14% hos tvåäggstvillingar. Vid bipolär sjukdom

samverkar många olika genmutationer, s.k. polygen ärftlighet, i kombination med nedärvda miljöfaktorer, s.k. epigenetik och förvärvade miljöfaktorer, för utvecklandet av sjukdomen. Det gör att man i en framtid snarare kommer att tala om riskökningar än absolut risk för insjuknande. Genetiska faktorer har också stor betydelse för läkemedelsrespons. Ett exempel på detta är längden på serotonintransportören där vissa studier har visat att personer med varianten med två korta armar på serotonintransportören svarar sämre på SSRI-behandling än andra. Detta ger ett spännande framtidsperspektiv, där man kanske kommer att kunna låta genetiska markörer styra valet av läkemedel.

### När är det bra att testa?

Professor Robert L. Klitzman, Columbia University, New York presenterade en studie där man djupintervjuat 21 förstegradssläktingar till personer med Huntingtons chorea (8 st positivt testade, 4 st negativt testade och 9 st otestade) angående upplevelser av och synpunkter på genetisk testning. Åsikter om huruvida man bör testa anhöriga var mycket individuella. Nackdelen med testning var framför allt oro för sig själv och för eventuella barn. Flera beskrev också ett behov av att veta för att kunna ta ett rimligt ansvar inför ställningstagande vid bildande av familj etc. Dr. Klitzman poängterade vikten av att testerna sker i ett stabilt skede i livet och framför allt inför familjebildning. En annan viktig fråga var för vem man skall berätta och vilket ansvar man har inför t ex familj, partners, vänner, arbetsgivare, försäkringsbolag och sin doktor etc. Vad skall man säga? Föreläsningen övergick sedan till att behandla ställningstaganden vid psykisk sjukdom. Skall man testa barn och skall föräldrar i så fall kunna bestämma om det? Hur skall man behandla/observera barn som man vet är mer sårbara? Finns det abortindikationer och om, för vilka genmutationer? Här hade man intervjuat 48 nära familjemedlemmar till personer med

schizofreni, 48 kliniskt verksamma psykiatrer och 48 forskare. Frågeställningen var om ett positivt test vid prenatal diagnostik skulle ge föräldrar rätt till abort. 56% av familjemedlemmarna, 56% av läkarna och 25% av forskarna svarade jakande. En svårighet är att man ofta övervärderar riskökningen. Det har man sett vid intervjuer av anhöriga till personer med ärftlig bröstcancer.

### ”Tredje Part” och sekretess

Om vi tänker oss att vi testar personer för terapivar vid SSRI-behandling (längden på armen på 5-HTT) får vi förutom svar på den frågan på köpet ytterligare kunskaper. Vissa studier har visat att personer som har två korta armar på 5-HTT också är mer sårbara för stress och löper ökad risk för självmord. En fördel med kunskapen skulle kunna vara möjligheter till tidig intervention och profylax, men den kommer också att skapa oro. Sådan information skulle vara av stort intresse för bl.a. försäkringsbolag och arbetsgivare. Om vi inte hanterar dylika frågor på ett bra sätt kan vi få en samhällsklass med oförsäkringsbara, arbetslösa, friska personer. Sekretessbestämmelserna är olika i olika stater. I Sverige har Lagen om Genetisk integritet m.m. (2006:351) trätt i kraft 2006-07-01. Där behandlas bestämmelser och begränsningar i användningen av bioteknik. Syftet är att värna om den enskilda människans integritet. Lagen gäller bl.a. användning av genetiska undersökningar, genetisk information och genterapi. Här ges också föreskrifter om hur försäkringsbolagen får använda genetisk information. Detta får endast göras när försäkringar tecknas, ändras eller förnyas om beloppet som utfaller vid dödsfall överstiger 30 basbelopp eller vid sjukdom fyra basbelopp per år.

### Utbildningsprogram för blivande psykiatriker

Laura B. Dunn, University of California, San Diego presenterade en studie där man intervjuat 101 handledare för ST-läkare och

60 ST-läkare i psykiatri i syfte att utveckla ett speciellt utbildningsprogram gällande psykiatrisk genetik och etik. En majoritet i båda grupperna ansåg att ämnet var viktigt. På frågan om man fått undervisning eller samtalat om genetiska ställningstaganden med någon erfaren kollega svarade 19% av ST-läkarna ja, 34% lite och 46% nej. Drygt hälften (58%) av handledarna trodde att deras adepter var fullt kapabla att föra en sådan diskussion med patienter och deras familjer, 47% av ST-läkarna trodde själv att de var kapabla till det medan 53% svarade nekande. Mer än 60% i båda grupperna önskade ytterligare information om psykiatrisk genetik. Det tyckte också att de skulle ha mycket god nytta av bra utbildningsmaterial på området.

Så, slutsatsen får väl bli att vi antagligen också behöver lära oss mer och frågan är som vanligt vem som vill göra det. Kanske är det dags med en ny SK-kurs?

*Lena Backlund, överläkare/sektionschef*  
lena.m.backlund@sil.se

## Nybildning av nervceller i hjärnan – hos råttor (och människa?) – och dess kliniska betydelse

LARS HÄGGSTRÖM

När blir ett påstående – en hypotes – en sanning? Är det då den uttalats ett visst antal gånger eller då det finns entydiga vetenskapliga bevis? Frågan kan vara aktuell i flera medicinska sammanhang, inte minst då det gäller neurogenes (nervcellsnybildning) eller inte i hjärnan hos människa. Att inga nervceller kan nybildas i cortex verkar nu vara en vetenskapligt fastlagd sanning, men hur är det i hippocampus?

På världskongressen i Neuropsykiatri i Sydney, Australien, 2006 uttalade framstående forskare tydligt att man är mycket nära att slå klubban i bordet och en gång för alla slå fast att nervcellsnybildning i hippocampus hos människa är möjlig (alltså inte bara hos musen eller råttan).

På APA-kongressen i San Diego 2007 talade flera prekliniska och kliniska kolleger om nervcellsnybildning hos människan närmast som en självklarhet.

Robert G. Robinson, psykiater vid Universitetet i Iowa, beskrev några intressanta slutsatser från de studier som finns på patienter med depression efter stroke. Även om man kan definiera riskfaktorer för depression efter en vaskulär cerebral skada (se fig.1) och därmed vara särskilt vaksam på depressiva symtom hos dessa personer, har antidepressiv behandling en ytterligare dimension.

Det finns sammanlagt sju studier – randomiserade och dubbelblinda – som tydligt påvisat den kliniska effekten av antidepressiv medicinering vid post-stroke depression.

Förutom den direkta kliniska effekten på depressionssymtomen har nyare studier också kunnat visa att depression efter stroke

### Riskfaktorer för depression efter stroke

- skadans lokalisation och storlek
- tidigare depressionsinsjuknande
- psykisk sjukdom hos familjemedlemmar
- dåligt socialt stöd och nätverk
- andra somatiska/medicinska sjukdomar

*Robert G. Robinson, APA 2007*

Fig 1.

är förenat med högre dödlighet samt att personer med tidigare depression i livet också har högre frekvens av stroke.

Det är mer överraskande – och kanske kontroversiella – är antidepressivas effekt på stroke, oberoende av om patienterna varit deprimerade eller ej.

Robinson beskrev egna studier (vilka kommer att publiceras i British Journal of Psychiatry) som påvisat tre intressanta slutsatser för patienter efter stroke, oberoende om depression förelegat eller ej:

- de som behandlats inom en månad efter stroke-anfallet uppvisade betydligt bättre återhämtning och rehabiliteringspotential än de som behandlades efter > 2 månader
- vid en uppföljning på 21 månader efter insjuknandet, uppvisade behandlade patienter signifikant bättre kognitiva exekutiva funktioner
- i en 7-års uppföljning var dödligheten mindre i den grupp som behandlats med antidepressiva, fortfarande oberoende av om depression förelegat eller ej!

Robinson drog själv slutsatsen att dessa fynd måste ha att göra med neurogenes eller åtminstone ”återhämtning” av skadade eller dysfunktionella hjärnceller.

För att få mer än antaganden om neurogenesens vara eller inte vara, blev det naturligt att vända sig till Ronald S. Duman och hans föreläsning om ”En neurotropisk hypotes om depression

och svaret på antidepressiva”. Duman, professor i psykiatri och farmakologi vid Yales Universitet i New Haven, är en av de viktigaste prekliniska forskarna då det gäller frågan om neurogenes och behandlingseffekter av depressionsmedel. Han publicerade under 1990-talet avgörande artiklar där han visade att antidepressiva läkemedel kunde bidra till neurogenes i hippocampus hos råttor. Han inledde också följdriktigt med att definiera den grundläggande hypotesen på depressionens degenerativa effekter samt antidepressivas förmodade regenerativa roll.

### En neurotrofisk hypotes

- Depression beror, till en del, på förlust av neurotrofiskt stöd, vilket resulterar i atrofi och förlust av nervceller i hjärnan.
- Detta tyder på att neurokemiska och strukturella förändringar är viktiga etiologiska faktorer vid depression, samt att påverkan på dessa också är en del i behandling.
- Antidepressivas verkan kan till en del förklaras av dess neurotrofiska effekt, som återställer de strukturella förändringar som utvecklats under sjukdomen.

Efter R. Duman, APA 2007

Fig. 2

Duman uppvisade därefter övertygande evidens för att stress ofta föregår depressionsinsjuknande och förvärrar existerande depressiva symtom. Stress leder också till omstrukturering eller atrofi av både cortikala neuron och neuron i hippocampus. Detta sker främst genom en minskad koncentration av tillväxtfaktorn BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor) vilken är nödvändig för cellens överlevnad. Denna minskning av BDNF i nervcellens cytoplasma är sannolikt en följd av höga kortisolnivåer.

Evidens finns också för att hippocampus volym kan minska vid långvarig depression hos människa, liksom volymen av subgenuala prefrontala cortex, en viktig struktur för kognitiva funktioner som koncentration och uppmärksamhet. Även amygdala, grundläggande center för ångestsymtom samt en bidragande struktur för att stimulera till höga kortisolvärden vid stress, uppvisar atrofi.

Graden av dessa skador är främst relaterade till längden av depressionssymtomen.

Det är också, enligt Duman, klart påvisat att antidepressiva läkemedel blockerar och förhindrar den skadliga effekten på neuronerna (se fig.3).

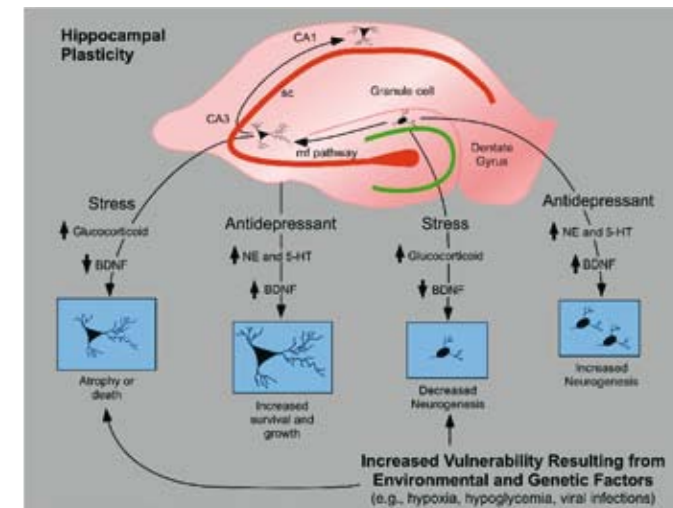


Fig 3. Bilden illustrerar förhållandet mellan stress-depression, höga kortisolvärden, BDNF och antidepressivas påverkan och blockering av destruktiva processer (publicerad med tillåtelse av R.Duman).

Men det är inte bara neuronerna som påverkas negativt vid depression. Minskad densitet i gliacellerna är observerad i prefrontala cortex – både i de delar som står för kognition och de som kontrollerar emotioner – i amygdala och i anteriora cinguli (den senare strukturen blir allt viktigare i forskningen kring depressionens patofysiologi).

Då det gäller tillväxtfaktorer har BDNF länge varit centralt för studier på neurodegeneration och neurogenes. Duman påpekade att man nu undersöker andra faktorer som inte bara har betydelse för neuronets utveckling:

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) stimulerar endotelceller så att blodkärlsnybildning sker. Hos möss har man nu påvisat att långvarig behandling med antidepressiva läkemedel stimulerar VEGF i hippocampus (och kanske nybildningen av blodkärl?).

Andra tillväxtfaktorer som studeras hos djur och som antas påverkas positivt av antidepressiva är IGF-1 (Insuline-like Growth Factor) som medierar effekten av tillväxthormon och har en viktig roll i organutveckling och allmän tillväxt i organismen samt FGF-2 (Fibroblast Growth Factor) som är av betydelse för utvecklingen av centrala celler för hippocampus funktion.

Sammanfattningsvis påverkas alltså flera olika tillväxtfaktorer av långvarig behandling med antidepressiva läkemedel, vilket – hos djur – stimulerar nybildning av både neuron och blodkärl i hippocampus.

Antidepressiv effekt av fysisk aktivitet anses också medieras via samma tillväxtfaktorer, åtminstone vad gäller BDNF, se fig. 4.

När så Duman, efter 1 timmes förträfflig genomgång av kunskapsläget, gör sin summering och konstaterar att flera faktorer – antidepressiv behandling och fysisk aktivitet – via bl.a. BDNF kan stimulera nervcellsnybildning och läka ut skador av depression, vet jag plötsligt inte om han talar om försöksdjur eller människor längre. Och jag tror inte att någon annan vet det heller.

För är det inte här som förvirringen finns? Många som behandlar patienter med recidiverande affektiva sjukdomar, kan vittna om de positiva effekterna av konsekvent och långvarig behandling med antidepressiva eller stämningsstabiliserande läkemedel. Om recidiven kan hållas undan några år, så återkommer, helt eller partiellt, kognitiva funktioner som koncentration, läsförmåga och exekutiva funktioner. Det är stimulerande och lockande att

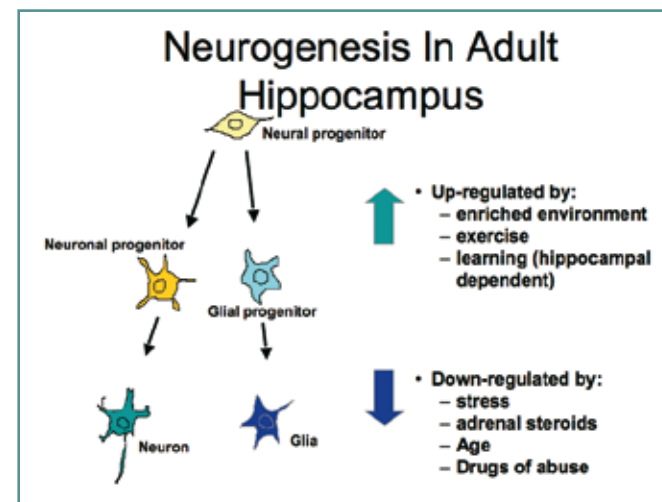


Fig. 4. Sammanfattning av faktorer som stimulerar neurogenes och faktorer som motverkar nervcellsnybildningen (publicerad med tillåtelse av R Duman).

tänka sig att detta beror på neurogenes i hippocampus. Det är pedagogiskt och hoppningivande att förmedla till patienten.

Det är också förståeligt att Robert G. Robinson och Ronald S. Duman knyter sina viktiga kliniska och prekliniska fynd till en stimulerande förflyttning av processer i rätthjärnan till processer i människohjärnan. Men kan vi det egentligen?

Något positivt händer vid konsekvent behandling och livsstilsförändring med mer fysisk aktivitet och mindre negativ stress, antingen det nu beror på att avsmnade eller skadade celler lever upp eller att nya bildas.

Men frågan kvarstår fortfarande; Kan nervceller nybildas i hjärnan hos människa?

Ännu har ingen med kraft slagit klubban i bordet.

Lars Häggström, överläkare  
lars.haggstrom@halmstad.net

## Depression och ångest hos gravida måste behandlas

CHRISTINA SPJUT

Det är väl känt att läkemedel går över från den gravida kvinnan till fostret så att fostrets läkemedelskoncentration blir ungefär densamma som moderns. Många artiklar som publicerats i Sverige fokuserar framför allt på de risker som exponering för psykiatris läkemedel skulle kunna innebära för fostret. Ännu mera aktuellt har detta ämne blivit sedan vi fått mera kunskap om epigenetik och därmed en större förståelse för att tidig miljöpåverkan i vid mening kan ge bestående och kanske livslånga förändringar i genernas uttryck.

### Aktuell forskning

Workshopen "The earliest environment: prenatal stress, anxiety, and depression and child outcome" behandlade aktuell forskning om hur moderns psykiska symtom eller psykiska sjukdom under graviditeten mätbart påverkar barnet.

En stor studie följer 1 250 kvinnor prospektivt under deras graviditet och framåt med intervjuer, skattningar, provtagningar och journaler. Deras barn är nu åtta år gamla. Claudia Buss från University of Trier i Tyskland samt från Douglas Forskningsinstitut i Montreal, Quebec beskrev de fynd som redan nu finns. Undersökningen följer kvinnornas upplevda stress. Stress påverkar immunförsvaret och ökar risken för att den gravida kvinnan kan komma att drabbas av t.ex. urogenital infektion, vilket i sin tur

ökar risken för låg födelsevikt och missbildning hos barnet. Låg födelsevikt (egentligen Small for Gestational Age) ökar även risken för att barnet drabbas av någon av de sjukdomar som just nu ökar i vårt samhälle och i hela världen d.v.s. hypertension, diabetes mellitus, affektiv sjukdom. Den prenatala stressen har endokrina, immunologiska, metabola, kognitiva och genetiska effekter på barnen. Man kan se en ändrad HPA-feed back, ökad risk för infektioner, allergier och insulinresistens senare i livet hos dem som utsatts för prenatal stress.

Zachary N. Stowe från Emory University i Atlanta, Georgia var mycket explicit och sade att "If you do something to the mother it passes the placenta directly" och "Maternal depression produces small babies". Om den gravida kvinnans depression behandlas, så föds barnen i stället normalviktiga. Detta är mycket viktigt eftersom låg födelsevikt är korrelerat till komplikationer. Vid stresstest av barn vid sex månaders ålder fick de barn, vilkas mor varit deprimerad under graviditeten, klart högre kortisol svar än kontrollbarnen. Om modern hade haft en episod av bipolär sjukdom under graviditeten var kortisolsvaret ännu högre än hos barn till de deprimerade kvinnorna. Barnets HPA-axel har alltså påverkats av den stress modern upplevt under graviditeten. Om en störd HPA-axel är dåligt, så är sannolikt behandling med antidepressiva under graviditeten bra, uttryckte Stowe. De kvinnor som var deprimerade i denna studie hade en svår depression, där någon effekt av psykoterapi inte var att förvänta och där alltså inte psykoterapeutisk behandling var ett alternativ. Stowe betonade också att det är viktigt att även följa moderns användning av cigaretter och droger under graviditeten.

Catherine Monk från Columbia University, New York berättade om studier på barn till kvinnor med någon axel I-sjukdom, som varit medicinfria under sin graviditet. Dessa barn hade högre sannolikhet för att gråta mycket jämfört med kontroller. Denna

och andra negativa effekter hos barnet kan sannolikt kompenseras, åtminstone i viss mån, med hjälp av ”sensitive caregiving”. För att möjliggöra ett gott omhändertagande av det nyfödda barnet behöver modern må bra och fungera väl även efter förlossningen. ”Clinical intervention with pregnant women can alter the life for more than one” var hennes sammanfattning av föredraget.

Thomas O’Connor från University of Rochester, NY berättade om ALSPAC-studien, där man följer en kohort på 12 000 barn i Storbritannien. För söner till mödrar med ångest under graviditeten är risken för beteendestörning dubblad jämfört med kontroller vid både 47 och 81 månaders ålder. Vid 10 års ålder finns fortfarande en störd HPA-axel hos barnen. I en annan grupp barn (Imperial College Clinical Sample) syns en sämre kognitiv förmåga vid 16-18 månader hos barn där modern varit stressad under graviditeten.

Motsvarande studier finns sedan länge i Sverige som ger samma resultat. Utsatta kvinnor föder barn med lägre födelsevikt och med större risk för komplikationer. I de svenska studierna syns också högre risk för barnen att senare drabbas av fetma och metabolt syndrom. Särskilt intressant är att man nu i USA börjat följa även kvinnor med känd psykisk sjukdom och jämföra omedicinerade kvinnor med medicinerade.

Självklart är det så, att moderns läkemedelsintag under graviditeten ger barnet läkemedelskoncentrationer på minst terapeutisk nivå. Men det är också så, att moderns upplevda stress eller hennes psykiska sjukdom under graviditeten ger mätbara skadliga effekter på barnet. Dessa effekter kvarstår under många år och kan eventuellt kvarstå under hela livet. Skadorna är både påverkan på HPA-axeln, på immunförsvaret, på hjärnans utveckling och den kaskad av skador som kan orsakas av att dessa system inte fungerar optimalt.

Kanske har den epidemi av fetma, diabetes, allergier och depressioner vi i dag ser i hela världen ett samband med hur kvinnor har

det under sin graviditet. Med ny kunskap om epigenetik kan vi också förstå, att denna skadliga påverkan på våra geners uttryck kan ”gå i arv” utan att generna förändrats. Däremot kan genernas uttryck ha förändrats av påverkan under fostertiden och senare.

Flera av de studier som avser att hitta biverkningar hos barnet efter att modern medicinerat med antidepressiva under graviditeten har tveksamheter i metodologin med tydlig bias. Allt flera studier med god metodologi talar för att även psykisk sjukdom måste behandlas under graviditet – både för moderns och för barnets skull.

Det är angeläget att screena för depressionssjukdom under graviditet och postpartum. Det är särskilt angeläget att se till att riskgruppen kvinnor med känd psykisk sjukdom har ett optimalt omhändertagande och en optimal behandling under graviditet och postpartum. En optimal behandling under graviditet är ofta inte en medicinfri behandling!

Ref:

1. Wadhwa PD. Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:724-743.
2. O’Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J, Golding J, Adams D, Glover V. Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol Psychiatry*. 2005;58:211-7.

*Christina Spjut, överläkare*  
christina.spjut@ssl.se

## Schizofreni: ”Nygamla” biverkningar och somatisk hälsa i fokus

LARS ERIKSSON

### Måste schizofrenipatienter dö i förtid?

Intresset för schizofrenipatienternas somatiska hälsa och överdödlighet i bl.a. diabetes och hjärt-kärlsjukdomar stod i fokus vid ett flertal symposier. Det påpekades att förhöjd diabetesrisk kunnat påvisas redan på femtiotalet vid behandling med klorpromazin och att även schizofrenidiagnosen som sådan innebär en förhöjd risk. Fetma-problemet och det metabola syndromet är i USA ett jätteproblem som på intet vis är begränsat endast till gruppen schizofrena. En allmän inställning var att psykiatrin måste ta ett större ansvar. Patienterna måste följas vad gäller metabola faktorer och risken måste beaktas vid preparatval. Psykiatrin kan inte lämna över ansvaret till primärvård eller andra vårdgivare utan måste aktivt följa upp patienterna och initiera åtgärder.

### Compliance/adherence – den viktigaste utmaningen i schizofreni-behandlingen? (eller Det våras för depoterna)

Vikten av kontinuitet och att patienterna verkligen får i sig sina mediciner, vare sig det nu kallas för compliance eller det möjligen något mer ”politiskt korrekta” adherence kom upp vid ett flertal möten. Den viktigaste erfarenheten från bl.a. CATIE-studien tycktes nu inte vara jämförelsen mellan olika preparat utan att konstatera hur dålig behandlingsföljksamheten är generellt. Nyare antipsykotika har inneburit en viss förbättring men inte alls något genombrott vad gäller denna problematik. Läkare tenderar generellt att underskatta problemet och tro att just de

egna patienterna har bättre behandlingsföljksamhet än de faktiskt har. Det faktum som några föreläsare betonade att nu finns ett modernt depotpreparat på banan och att troligen minst två nya kommer under de kommande åren förebådar ett nytt fokus på följksamhetsproblematiken och ett troligt uppsving för depotberedningarna.

### Något nytt för terapirefraktära?

Vad gäller terapirefraktära kom som så många gånger tidigare i stort sett allt ljus att hamna på klozapin även om intressanta försök med quetiapin, kombinationer av klozapin och andra antipsykotika, samt galantamin vid kognitiva störningar nämndes. Förstahandsvalet vid så kallad terapirefraktäritet blir dock tydligen även fortsättningsvis klozapin.

### Glöm inte malignt neuroleptikasyndrom

I ett par postrar redovisades fall av malignt neuroleptikasyndrom (MNS) även med nyare antipsykotika och det tycks stå helt klart att detta livshotande tillstånd kan uppträda under behandling med vilket antipsykotikum som helst. Då tillståndet ändå är så sällsynt att t.o.m. många specialister aldrig får uppleva det hos en patient, är det desto viktigare att hålla kunskapen levande. Organisationen NMSIS (Neuroleptic Malignant Syndrome Information Service) arrangerade ett eget möte under APA. Där diskuterades bl.a. kriterier för MNS och handläggning. Det man idag rekommenderar är i första hand bensodiazepiner (lorazepam) och vid livshotande tillstånd ECT. Intressant är att denna organisation har en egen telefonjourlinje som även tar emot internationella samtal. För att få råd angående handläggning av MNS kan man ringa dygnet runt för rådgivning. Mer information finns på [www.nmsis.org](http://www.nmsis.org).

*Lars Eriksson, överläkare*  
lars.eriksson@vgregion.se

## Om konsten att hålla sig vaken

LENA MALLON

Sömn och vakenhet är grundläggande tillstånd hos människan och hos nästan alla djur. Aktuell forskning inom sömnområdet har de senaste åren kunnat klarlägga strukturer och funktioner som reglerar sömn och vakenhet, och detta belystes glädjande nog på ett par verkligt fina symposier under APA-mötet. Flera av dessa var tidiga frukostsymposier så det gällde att ha kontroll på den egna regleringen av sömn och vakenhet!

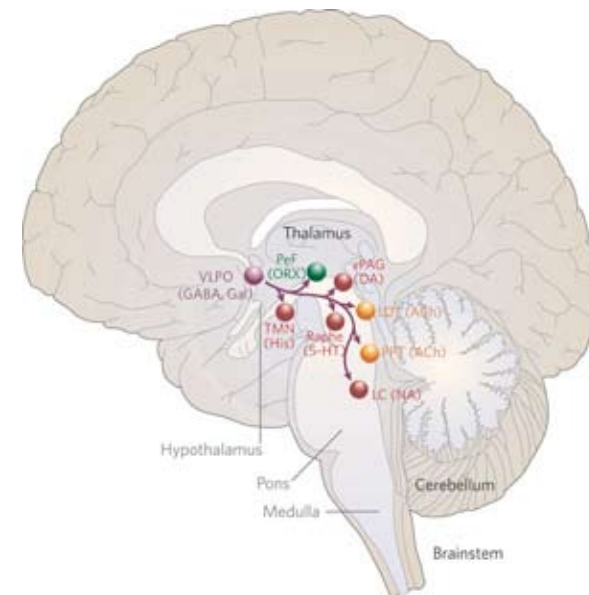
### Mekanismerna bakom vakenhet och sömn

Daniel J. Buysse, professor i psykiatri i Pittsburgh, Pennsylvania pratade om "The Clinical Neuroscience of Sleep and Insomnia" och Stephen M. Stahl, professor i psykiatri, San Diego, California om "The Neurobiology of Hypersomnia".

Mekanismerna är inte helt klarlagda men vi vet att vakenhet styrs framför allt från cellkärnor i hjärnstammen, pons, hypothalamus och prefrontala cortex. Dessa innerverar sedan cortex direkt eller via thalamus. Vid vakenhet aktiveras cellkärnorna av neurotransmittorn orexin/hypokretin som bildas i dorsolaterala hypothalamus. Även histamin, dopamin, glutamat, acetylcholin och katekolaminer är involverade i vakenhetsprocessen.

Sömn är inte frånvaro av vakenhet utan en aktiv process i sig! I början av non-REM sömn aktiveras celler i ventrolaterala preoptiska arean (VLPO) och inhiberar därigenom de tidigare beskrivna vakenhetscentra (arousal centers) i hjärnstammen. Denna inhibering medieras huvudsakligen av neurotransmittorn GABA.

När dessa vakenhetscentra är inhiberade uppträder EEG-mönster som vid sömn. Även transmittorsubstanserna galanin, adenosin (inhiberas av kaffe!) och serotonin, som är en prekursor till melatonin, är viktiga i sömnregleringen. Intressant är att i närbelägna strukturer, närmare bestämt ventrolaterala hypothalamus (VLH), sker regleringen av hunger och mättnad genom hormonerna leptin och ghrelin. Slutligen styrs sömn och vakenhet också av den s.k. cirkadiska rytmen (biologiska klockan) som regleras via nucleus suprachiasmaticus (SCN) och av den vakenhetsberoende s.k. homeostatic sleep drive (process S).



Olika sömnstörningar kan kopplas till dysreglering av dessa sömn/vakenhetssystem. Förstörs neuronerna som bildar orexin/hypokretin uppstår narkolepsi som karaktäriseras av instabil sömn- och vakenhetsreglering. Störningar i det cirkadiska systemet orsakar

försenad eller förtidig sömnfas störning. Insomnia tror man idag kan vara orsakad av att hjärnan ”bromsar och gasar samtidigt” genom att GABA inhiberar vakenhetscentra, men denna inhibering är ofullständig och ”vakenhetstransmittorererna” fortfarande är, åtminstone delvis, aktiva under sömn.

### Insomni

Ett symposium hade titeln ”Making every sheep count: Evidence-Based Approaches to Treating Insomnia” och där talade Ruth M. Benca, professor i psykiatri, Madison, Wisconsin om farmakologiska behandlingsstrategier idag och i framtiden.

Två-tredjedelar av patienter med psykiatriska sjukdomstillstånd har insomnia. När det gäller behandling har fokus hittills oftast varit på den psykiatriska sjukdomen, men idag finns alltmer övertygande data för vikten av att behandla samtidig sömnproblematik. När det gäller depression har flera studier visat att den viktigaste prediktorn för återfall i ny depressionsepisod är insomnia, och förekomst av insomnia kan också negativt påverka sjukdomsförloppet. Förekomst av insomnia hos deprimerade patienter som bedömdes vara i remission ökade risken för återfall och återfallen kom tidigare än hos de utan insomnia. Flera studier har också visat att deprimerade med kvarstående insomnia har ökad risk för suicid. Det sker ett snabbare tillfrisknande från depressionen vid en offensiv samtidig behandling av patienternas sömnproblematik enligt professor Benca.

Vid bipolär sjukdom är sömnstörningar vanliga och sömnbrist kan utlösa manier. Därtill är ofta den cirkadiska rytmen störd. Schizofrena patienter har ofta sömnproblem och havererad cirkadisk rytm. Sömnproblemen hos dessa patienter kan eventuellt orsakas av förhöjda dopaminnivåer och melatoninbrist. Man har också funnit samband mellan brist på djupsömn och negativa symtom hos schizofrena patienter.

När det gäller läkemedelsbehandling av insomnia presenterades data om melatoninreceptor agonisten ramelteon som är godkänd i USA för långtidsbehandling av insomnia. Risken för beroende och missbruk bedömdes som låg. Agomelatin är en kombinerad melatoninreceptor agonist och 5-HT<sub>2</sub> antagonist. Eszopiklon är även godkänt i USA för långtidsbehandling. Läkemedel som är 5-HT<sub>2</sub> antagonister har sin plats i behandlingen av insomnia. Där finns både sederande antidepressiva och neuroleptika.

En ny icke-bensodiazepin GABA receptor agonist indiplon finns på gång liksom en ny grupp läkemedel SEGA (Selective Extrasynaptic GABA Agonists) med preparat som gabaxadol (GABA-agonist) och tiagabin (selektiv GABA-återupptagshämmare).

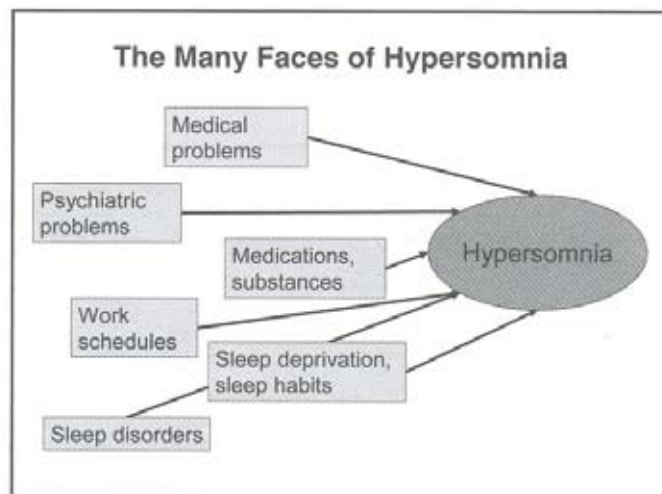
### Hypersomni

En tredjedel av vuxna amerikaner är så sömniga att det påverkar deras funktionsförmåga och välbefinnande enligt National Sleep Foundation ”Sleep in America” Poll. Det är ur trafikmedicinsk synpunkt också ett problem där man bedömer att minst 4% av dödliga trafikolyckor orsakas av att föraren somnar.

Hypersomni, d.v.s. överdriven dagsömnighet, skall betraktas och behandlas som minskad vakenhet enligt professor Stahl och symptomet finns vid flera sjukdomstillstånd.

	Depression	ADHD*	Narkolepsi	OSA*	SWSD*
Stämningsläge	+++	-	-	+	-
Hypersomni	+	+	+++	+++	+++
Fatigue	++	+	++	++	++
Brist på koncentration	++	+++	++	++	++

\*ADHD= attention deficit and hyperactivity disorder; OSA= obstructive sleep apnea; SWSD= shift-work sleep disorder



Hypersomni förekommer vid:

1. psykiatriska sjukdomstillstånd. 46% av de med hypersomni har psykiatriska sjukdomar, vanligast depression 29%. Hypersomni är vanligt residualsymptom hos deprimerade patienter i remission (HAMD-17 < 8) där 44% hade sömnproblem och 28% klagade över dagtrötthet.
2. medicinska sjukdomstillstånd (Parkinsons sjukdom, cerebrovasculära sjukdomar, endokrina sjukdomar, olika värdtillstånd, cancer).
3. skiftarbete (SWSD= shift-work sleep disorder).
4. sömnsjukdomar (obstruktiv sömnapné, restless legs syndrom).
5. medicinering (antipsykotika, antidepressiva, stämningsstabiliserare)
6. insomni, sömnbrist, dåliga sömnvanor, cirkadisk rytmstörning.

De neurotransmittorer som reglerar vakenhet reglerar också vår förmåga till koncentration (noradrenalin, dopamin, acetylkolin och histamin). Behandlingen av hypersomni syftar till att öka vakenheten, minska sömnigheten eller båda enligt Dr. Leslie Lundh

från Idaho State University som pratade om "Strategies for the Management of Hypersomnia". Sannolikt verkar vakenhetsreglerande läkemedel modafinil genom aktivering av vakenhetscentra i hypothalamus genom ökning av glutamat, minskning av GABA och noradrenerg effekt genom alfa-adrenerg stimulering. En isomer av modafinil, armodafinil, är under utveckling. Den har längre halveringstid och eventuellt bättre effekt än modafinil.

### För själen

Jag hade en fantastisk fin upplevelse när jag besökte en Media Session på APA där vi fick se Akira Kurosawas film Ikiru (Att leva) från 1952. Filmen presenterar en paradox för tittaren - medvetenhet om vår död leder till att vi kan leva mer äkta och meningsfullt. Dr. Francis G. Lu från San Francisco som höll i sessionen har skrivit en analys av filmen "Personal transformation through an encounter with death" där han skriver "If you had a limitless life, it would be a real problem for you!" Mediasessionerna rekommenderas varmt till alla APA-besökare!

*Lena Mallon, överläkare*  
lena.mallon@tdalarna.se