

Neuropsykiatriska symptom vid multipel skleros

Inledning

De neuropsykiatriska symptomen vid MS, framför allt depression och kognitiv funktionsnedsättning, är bland de främsta faktorerna som påverkar patienternas livskvalitet och funktionsförmåga (1, 2). De senaste decenniernas utveckling inom psykiatrisk och neuropsykologisk diagnostik har medfört ökad kunskap kring diagnos och handläggning av neuropsykiatriska symptom vid MS, men de är sannolikt fortfarande ofta underdiagnostiserade och otillräckligt behandlade (3). En modern neurologisk klinik bör därför ha ett nära samarbete med konsultationspsykiatrisk verksamhet.

Depression

Förekomst

Egentlig depression (Major Depressive Disorder, MDD) har en livstidsprevalens på upp till 50 % bland MS-patienter (4), och är vanligare än i normalbefolkningen och bland patienter med andra kroniska sjukdomstillstånd. I screeningstudier har punktprevalensen av depression legat kring 25-30% bland MS-patienter, men endast 25 % av dessa har visat sig erhålla adekvat antidepressiv behandling av sin behandlande neurolog (5).

Flera MR-studier har visat att kortikal atrofi och lesioner bland annat frontalt och parietalt är associerade med depression (6). Sannolikt är depression vid MS både en direkt del av sjukdomsburden och en psykosocial reaktion på den. Även kognitiv funktionsnedsättning samvarierar med depression (7).

Depression är den starkaste enskilda faktor som avgör MS-patienters livskvalitet(1). Den allvarligaste konsekvensen av depression är självmord. Runt 30% av MS-patienterna har visats någon gång ha självmordstankar (8). I Sverige är självmordsrisken mer än dubbelt förhöjd jämfört med normalbefolkningen (9). Högst risk löper yngre män under de första åren efter diagnos.

Symptom och diagnos

Studier på MS-patienter har visat att det i praktiken oftast räcker att ställa två enkla frågor för att ställa korrekt diagnos, nämligen om patienten under de två senaste veckorna har upplevt nedanstående (10):

1. Nedstämdhet under större delen av dagen
2. Klart minskat intresse för eller minskad glädje av de flesta aktiviteter.

Diagnoskriterierna för en depressiv episod enligt DSM-V (11) innehåller också att minst fyra av följande symptom skall ha förelegat under en period på minst två veckor:

3. Viktuppgång eller -nedgång
4. Sömnstörning (för lite eller för mycket sömn nästan varje natt)
5. Psykomotorisk agitation eller hämning
6. Svaghetskänsla eller brist på energi så gott som dagligen
7. Känslor av värdelöshet eller överdrivna eller obefogade skuldkänslor
8. Minskad tanke- eller koncentrationsförmåga eller obeslutsamhet
9. Återkommande tankar på döden (inte enbart rädsla för att dö), självmordstankar, -planer eller försök

En svårighet är att flera av symptomen också föreligger vid MS utan depression. Det finns också en klinisk - och till viss del även vetenskapligt belagd (12) - erfarenhet av att MS-patienter med depression i högre grad än andra deprimerade patienter uppvisar irritabilitet, frustration, ångest, ilska och somatiserande.

Välansvända diagnostiska skattningsskalor såsom MADRS-S (13) kan användas som hjälpmedel i diagnostiken. Dock måste hänsyn tas till att vegetativa symptom så som sömnstörning och fatigue vid MS här kan ge förhöjda poäng. I sådana fall kan skalan HADS användas (14).

Behandling

Behandlingsrekommendationer för depression vid MS begränsas av det låga antalet studier på just MS-patienter. I en Cochrane-analys från 2011 fann man att endast två randomiserade läkemedelsstudier har gjorts på MS-patienter med depression, på paroxetin respektive imipramin (15). Effektstorleken var låg. I nuläget bör gängse riktlinjer för depressionsbehandling från SBU och landstingens läkemedelskommittéer användas.

I en meta-analys från 2016 visades att psykologiska interventioner, inklusive kognitiv beteendeterapi (KBT) och psykodynamisk korttidsterapi, ofta har effekt (16). Tillgång till strukturerad psykoterapi bör därför finnas och erbjudas, antingen via neurologkliniken eller via samarbete med primärvård eller specialistpsykiatri.

Förstahandsläkemedel	Andrahandsläkemedel
Sertralin SSRI	Venlafaxin SNRI
Escitalopram SSRI	Mirtazapin NaSSA
Fluoxetin SSRI	Voxra NDI
	Citalopram SSRI
	Cymbalta SNRI
	Valdoxan 5HT,melatonin-I
	Anafranil, Saroten TCA
	Aurorix MAOI
	Brintellix 5-HT-modulator

Om ett av förstahandspreparaten inte ger effekt eller medför biverkningar bör som första åtgärd ett annat förstahandspreparat provas – klassbyte ger inte några fördelar avseende effekt (17).

MS-patienter är ofta biverkningskänsliga, och lägre insättningsdos och långsammare dosökning än vad som rekommenderas i FASS kan behövas. Insättningsbiverkningar, framför allt upplevd ångeststegring, är vanliga under de första dagarna och vid dosökning. Positiv effekt kan i regel ses efter någon vecka. Efter två veckor kan dosökning, preparatbyte eller

kombinationsbehandling mellan olika preparatklasser övervägas. Tillägg av neuroleptika i lågdos kan provas (18).

TCA har utöver en antidepressiv verkan även effekt på neurogen smärta (vilket även Cymbalta har) och blåsfunktion, men är ofta mer svårtolererade än SSRI. Alla preparat kan ge viktuppgång, men vanligast av Mirtazapin och TCA - ovanligt av MAO-hämmare, Escitalopram och Voxra. Sexuella biverkningar är vanliga, men orsakas ej av Mirtazapin och Voxra. Mirtazapin ger också trötthet och ges på kvällen, ibland som sömnmedicin.

Vid behandlingssvikt eller suicidalitet skall alltid specialistpsykiatri kopplas in, gärna via upparbetat samarbete med konsultationspsykiatrisk enhet. ECT är inte kontraindicerat vid MS och är fortfarande den antidepressiva behandling som har bäst visad effekt vid svåra tillstånd (19).

Ångest

Ångest är vanligt förekommande hos MS-patienter. Ångestsyndrom innebär någon av de specifika diagnoserna generaliserat ångestsyndrom, tvångssyndrom, panikångest och social fobi. Tillstånden är ännu mindre studerade än depression vid MS, men prevalensstudier visar på avsevärt högre förekomst än i normalbefolkningen (20) förutom för social fobi. Tillstånden kan vara mycket handikappande.

Grundbehandlingen är i princip densamma som vid depression, det vill säga SSRI och KBT i första hand. I andra hand bör SNRI eller TCA övervägas, med särskilt god effekt av TCA vid tvångssyndrom.

Vid behov kan Atarax, Lergigan och Theralen ges som tillfällig symptomlindring. Bensodiazepiner och Lyrica bör helt klart undvikas på grund av risk för beroendeutveckling och ångestförstärkning på sikt.

Pseudobulbära affekter

Pseudobulbära affekter (PBA, tidigare även kallat patologisk skratt och gråt, eller emotionell inkontinens) förekommer vid flera olika neurologiska tillstånd. PBA definieras som kontrollförlust av motoriska affekter utan underliggande motsvarande stämningslägesförändring. Ca 10% av MS-patienter drabbas av PBA (21), oftast efter en längre tids sjukdom, och tillståndet ses ofta i kombination med kognitiv

funktionsnedsättning. MR-studier har visat samband med lesioner i prefrontala kortex och i hjärnstammen (22) som sannolikt påverkar bansystemen för affektreglering.

Symptomen svarar ofta väl på låga doser av SSRI (23) eller TCA (24), ibland med total symptomlindring. Ett kombinationsläkemedel innehållande dextrometorfan och kinidin (Nuedexta) godkändes 2010 i USA för behandling av PBA efter att i kontrollerade studier ha visat nära 50 % symptomreduktion jämfört med placebo, men det är avregistrerat i EU sedan 2016 av marknadsskäl (25).

Eufori och apati

Eufori vid MS kännetecknas av paradoxalt förhöjd sinnesstämning och förekommer hos upp till 10% av patienterna (26). Till skillnad från mani vid bipolär sjukdom är sinnesstämningen snarare konstant förhöjd än periodisk, och inte heller associerad med motorisk hyperaktivitet. Apati innebär ointresse för omvärlden och ofta även avskalade affekter, och drabbar upp till 20% av patienterna (27). Både eufori och apati är associerade med avancerad MS-sjukdom och frontotemporal patologi (27). Inga behandlingsrekommendationer finns och tillstånden får tills vidare betecknas som kroniska.

Psykos och bipolär sjukdom

Bipolär sjukdom är överrepresenterat vid MS, om än ovanligt, och psykos förekommer (28, 29). Rapporter finns om att maniska och psykotiska symptom ibland kan förekomma den neurologiska sjukdomsdebuten med flera år (30). Psykotiska symptom är associerade med lesioner i temporalhornen bilateralt (31). Ett särskilt observandum är steroidinducerade manier och hypomanier, som oftast tyder på underliggande anlag för att utveckla bipolära symptom.

Behandling bör ske i samråd med specialistpsykiatriker.

Referenser

1. Fruehwald S, Loeffler-Stastka H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001;104(5):257-61.
2. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991;41(5):692-6. Epub 1991/05/01.

3. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler.* 2009;15(3):385-92. Epub 2009/01/21.
4. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology.* 1996; 46(3):628-32. Epub 1996/03/01.
5. Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler.* 2006;12(2):204-8. Epub 2006/04/25.
6. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z, et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport.* 2000;11(6):1153-8. Epub 2000/05/19.
7. Sundgren M, Maurex L, Wahlin A, Piehl F, Brismar T. Cognitive impairment has a strong relation to nonsomatic symptoms of depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists.* 2013;28(2):144-55. Epub 2013/01/08.
8. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2002;59(5):674-8. Epub 2002/09/11.
9. Fredrikson S, Cheng Q, Jiang GX, Wasserman D. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology.* 2003;22(2):146-52.
10. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Tasch ES. Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Mult Scler.* 2007;13(2):215-9. Epub 2007/04/19.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®).* Washington, DC: .2013.
12. Arnett PA, Randolph JJ. Longitudinal course of depression symptoms in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2006;77(5):606-10. Epub 2006/04/15.
13. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science.* 1979;134:382-9.

14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70. Epub 1983/06/01.
 15. Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, Mostert J, De Keyser J. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):CD007295. Epub 2011/02/18.
 16. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2016;5:12-26.
 17. Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2011;31(4):512-6.
 18. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2017;21(1):13-23.
 19. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *The journal of ECT*. 2004;20(1):13-20. Epub 2004/04/17.
 20. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2007;13(1):67-72. Epub 2007/02/14.
 21. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1997;54(9):1116-21.
 22. 19. Ghaffar O, Chamelian L, Feinstein A. Neuroanatomy of pseudobulbar affect: a quantitative MRI study in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2008;255(3):406-12. Epub 2008/02/26.
 23. Seliger GM, Hornstein A, Flax J, Herbert J, Schroeder K. Fluoxetine improves emotional incontinence. *Brain injury : [BI]*. 1992;6(3):267-70. Epub 1992/05/01.
 24. Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *The New England journal of medicine*. 1985;312(23):1480-2. Epub 1985/06/06.
-

25. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al. Dextromethorphan plus ultra-low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Annals of neurology*. 2010; 68(5):693-702. Epub 2010/09/15.
26. Fishman I, Benedict RH, Bakshi R, Priore R, Weinstock-Guttman B. Construct validity and frequency of euphoria sclerotica in multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2004;16(3):350-6. Epub 2004/09/21.
27. Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1999;11(1):51-7. Epub 1999/02/17.
28. Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology*. 2005;65(7):1123-5.
29. Schiffer RB, Wineman NM, Weitkamp LR. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *The American journal of psychiatry*. 1986;143(1):94-5.
30. Hutchinson M, Stack J, Buckley P. Bipolar affective disorder prior to the onset of multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 1993;88(6):388-93. Epub 1993/12/01.
31. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(10):869-76. Epub 1992/10/01.