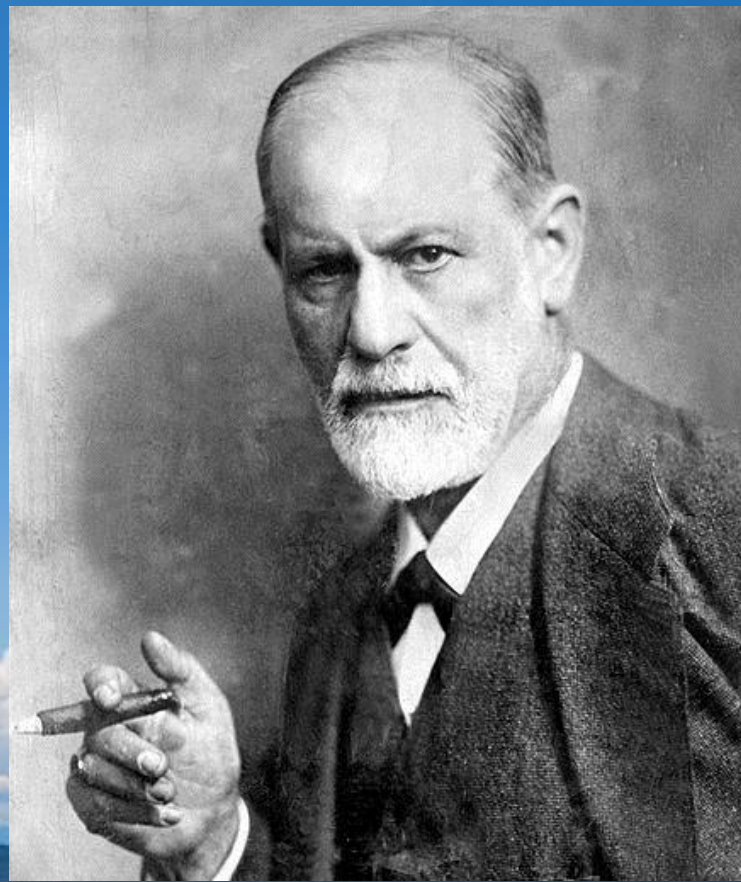
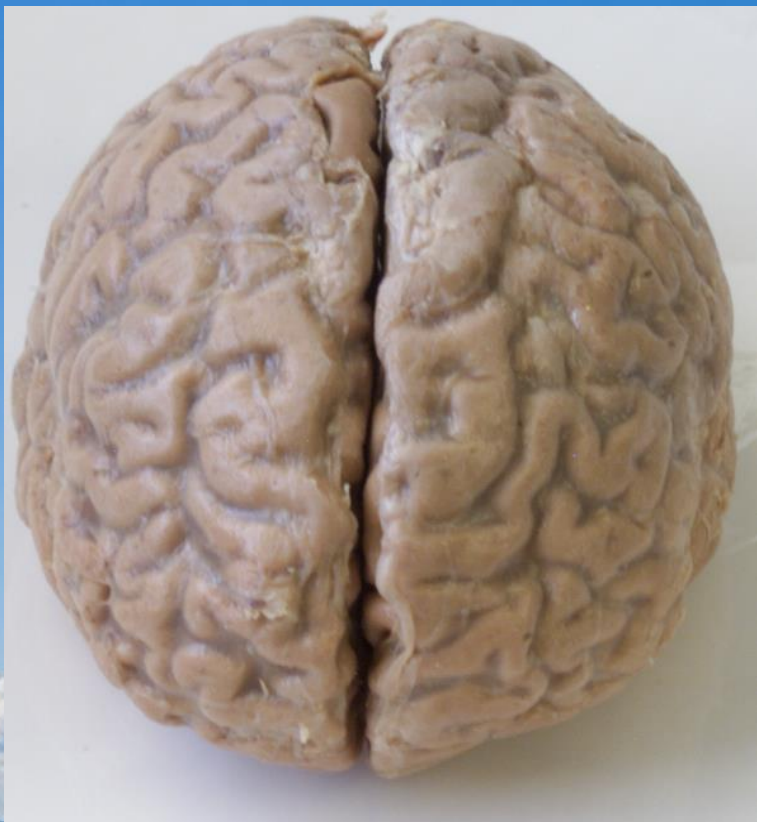




**Biologiske undersøkelser ved
nevropsykiatrisk utredning
Kurs for LIS i psykiatri 16.3.18**

**Erlend Bøen, PhD, MD
Psykiater og nevrolog
Diakonhjemmet sykehus, Vinderen**



En sliten bankmann

- Mann i 50-årene
- Tidligere psykisk frisk
- Gift, voksne barn
- Jobbet i bank hele voksenlivet
- Siste 1-2 år lite energi, «nede», etter hvert 100 % sykmeldt
- Deprimert?
- Ikke effekt av SSRI



En sliten bankmann

- Deprimert? **Usikkert**
- Primært lite energi
- Ikke holdepunkter for andre psykiatriske diagnoser
- Upåfallende psykometri
- Normalt MR
- Upåfallende nevropsykologisk test



En sliten bankmann

- Lungesarkoidose for 10 år siden
- Symptomfri av denne i mange år, men årlige kontroller.
- Nevrosarkoidose?



Organs Involved in Sarcoidosis or Sarcoid



Organs Involved in Sarcoidosis or Sarcoid



- Kan debutere i alle aldersgrupper, hyppigst i 20-40 års alder
- Høyest forekomst i Skandinavia
- 5-40 nye tilfeller per år per 100 000 innbyggere
- Ved autopsi CNS-affeksjon hos 25%
- Vesentlig færre enn 25% har (erkjente) CNS-symptomer



En sliten bankmann

- Normale blodprøver inkludert ACE (angiotensin converting enzyme)
- Normal røntgen/CT thorax
- Normalt EEG
- Normal klinisk nevrologisk undersøkelse
- Normal FDG-PET av hjerne



En sliten bankmann

- Konferering med lungelege
- Konferering med nevrolog
- Samlet konklusjon: nevrosarkoidose kan ikke utelukkes



En sliten bankmann

- Forsøksvis behandling med prednisolon, startdose 30-40 mg m gradvis nedtrapping.
- Betydelig bedring
- Tilbake i 50% arbeid
- I arbeid i flere år fram til ca 62 år.
- Forsøksvis seponering ga økte symptomer
- **Patologisk forøkt ACE-verdi påvist ved forverring**



Take home messages 1:

1. **Alltid** grundig somatisk sykehistorie, forfølg muligheten for sammenheng mellom somatisk sykdom og psykiske symptomer.
2. Symptomdebut i **atypisk alder** tilsier spesielt fokus på somatisk utredning
3. Merk at følgende undersøkelsesformer alle **kan** vise normale funn ved en rekke somatiske lidelser med nevropsykiatriske manifestasjoner:
 - MR/CT
 - EEG
 - SPECT/PET
 - Klinisk nevrologisk undersøkelse
4. Eksempler på tilstander som kan ha normale funn jfr pkt 3:
 - Sarkoidose
 - Systemisk lupus erytematosus
 - Epilepsi
 - Traumatisk hjerneskade
 - Endokrine lidelser
 - Paraneoplastiske syndromer
 - Etc etc



Et par ord om klinisk nevrologisk undersøkelse

- Kan avdekke, til dels svært nøyaktig, aktiv patologi på undersøkelsestidspunktet, spesielt mht motoriske og sensoriske forstyrrelser
- Kan være helt normal mellom anfall ved anfallslidelser (epilepsi, migrene, TIA etc)
- Kan være helt normal ved primært nevropsykiatriske symptomer, inkludert slike som skyldes indremedisinske avvik

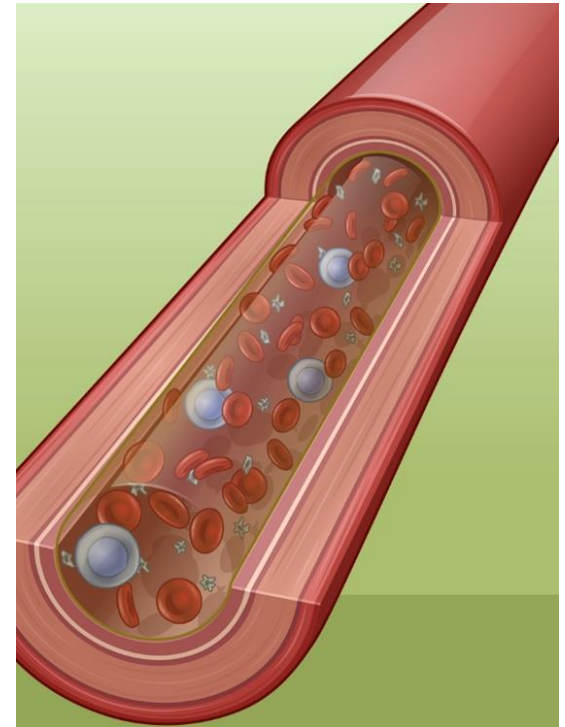
Take home messages 2:

1. Utredning kan ofte være som et «puslespill» der alle funn og all informasjon må sammenholdes.
2. Vi som psykiatere må ha hovedrollen i denne typen utredning og behandling
 - For spesialisert for fastlege
 - Leger i andre sykehusspesialiteter har ofte begrenset kunnskap om psykiske manifestasjoner av «sine» sykdommer
 - Psykologer og andre i psykisk helsevern har ikke tilstrekkelige somatiske kunnskaper



Blodprøver

- Rutiner varierer mht om fastlege eller DPS rekvirerer blodprøver
- Et minimum av blodprøver av ny dato anbefales i all utredning av psykisk lidelse



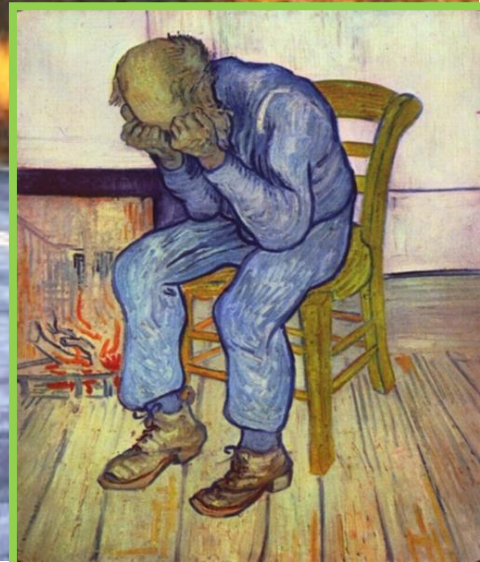
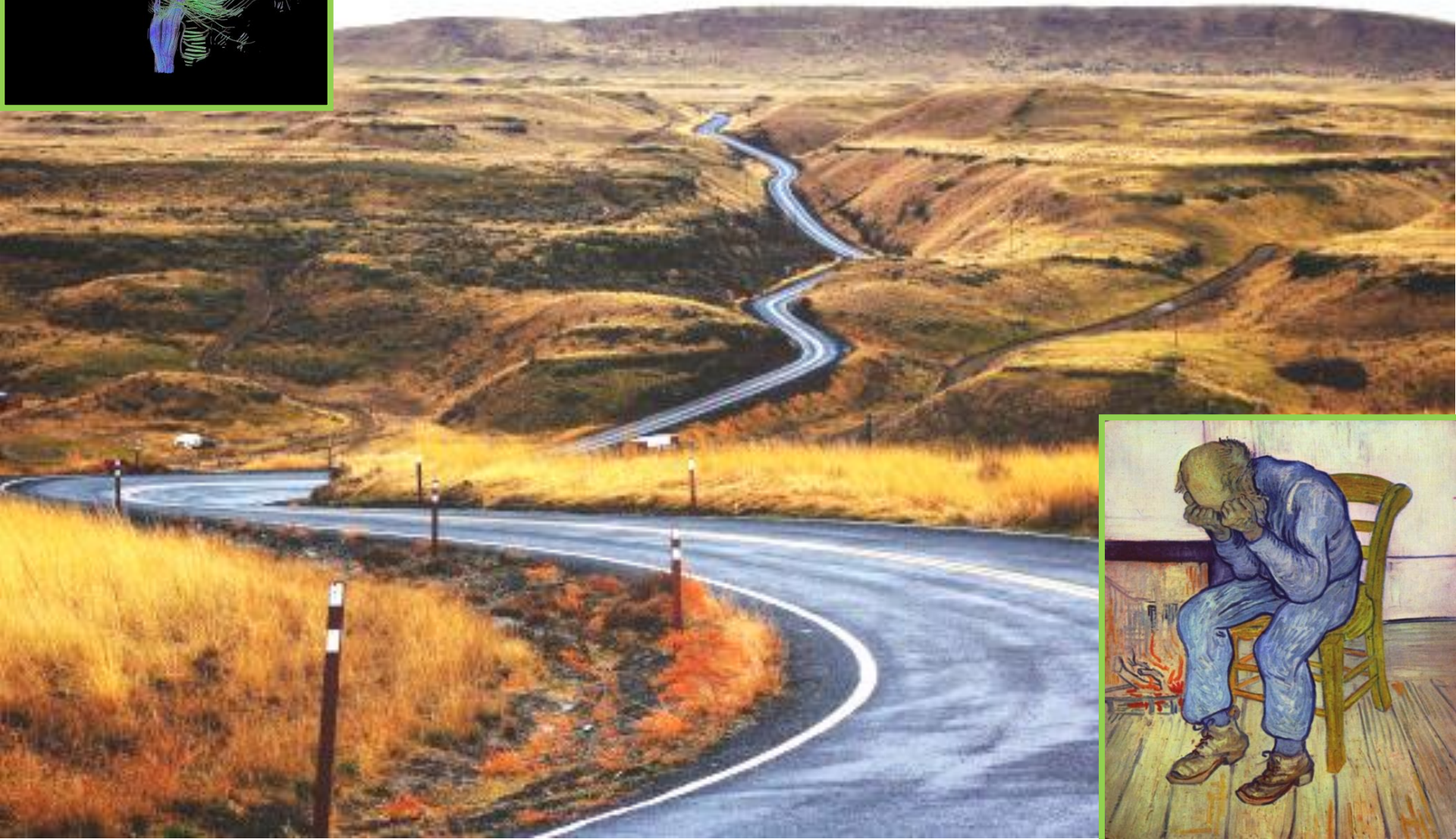
Minimumsforslag fra den norske læreboken

- Hb
- leukocytter
- CRP
- Alkalisk fosfatase
- gamma-GT
- ALAT
- Kreatinin
- Na
- FT4
- TSH
- Kalsium
- Kolesterol
- Glukose
- HbA1c
- Folsyre
- Homocystein
- Vitamin B12

Ofte aktuelle tilleggspørver

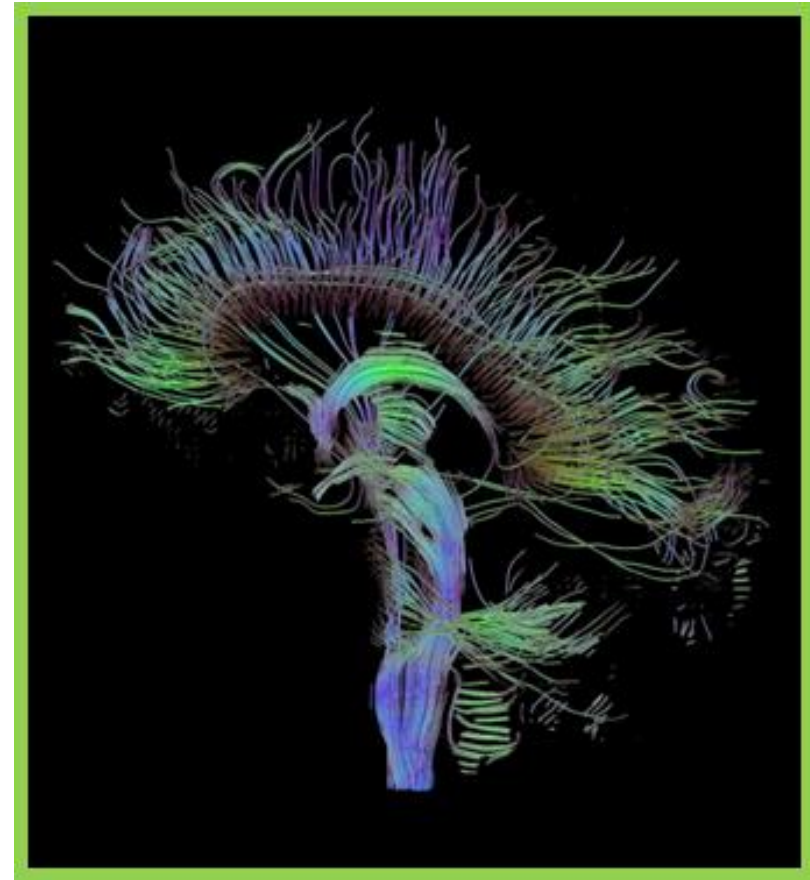
- Jern
- Ferritin
- MCV, MCH, MCHC
- Albumin
- CDT
- Fosfatidyletanol
- Vitamin D
- Cytokromanalyser

Undersøkelser av hjernens struktur og funksjon (MR, EEG, nukleærmedisin)

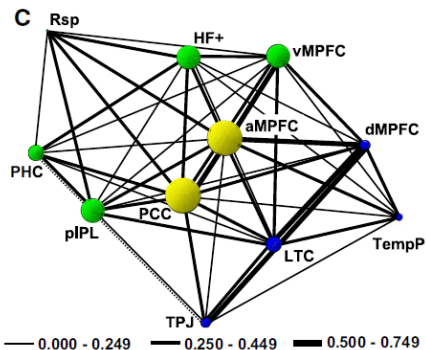
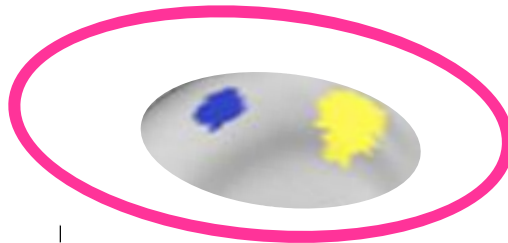
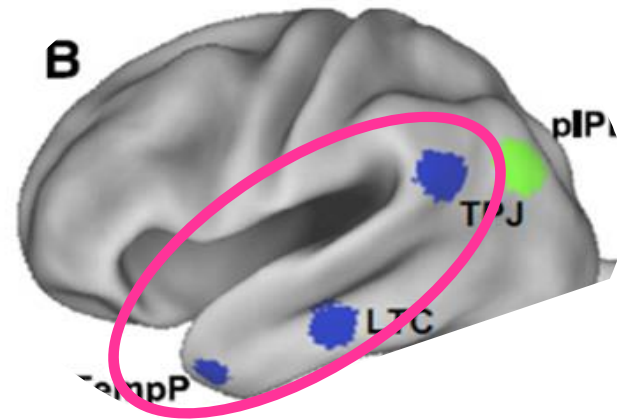
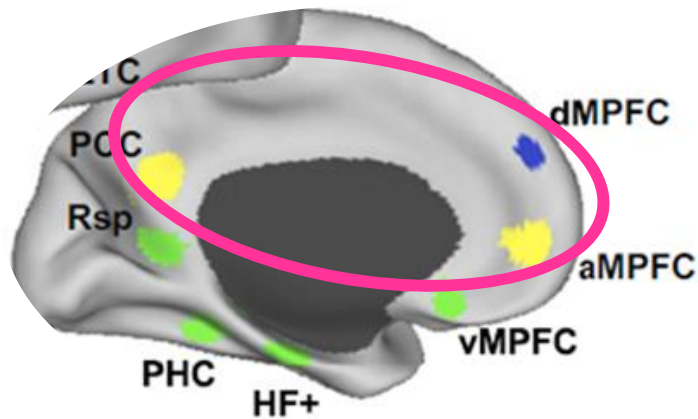


På gruppenivå

Enorme framskritt
siste 20-30 år mht.
nevrobiologisk
kunnskap om
mentale fenomener,
psykiske lidelser og
psykiske symptomer...



Andrews-Hanna et al, Neuron 2010



= tenke over **seg selv** og egen mental og emosjonell tilstand

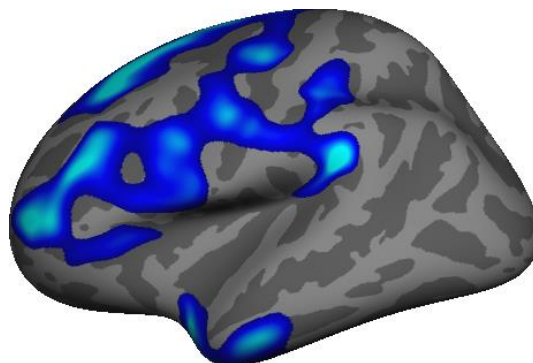
Pasienter med borderline pers.forst.

fra Bøen et al. 2014

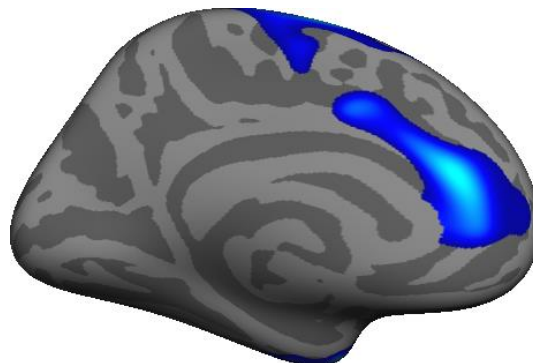
Sammenheng mellom
hjernebarktykkelse og
evne til å beskrive følelser

Tynnere hjernebark

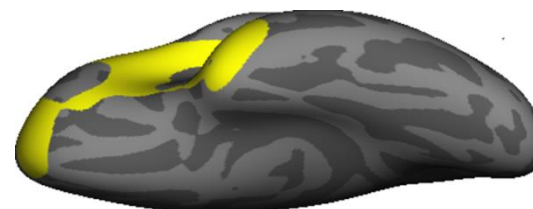
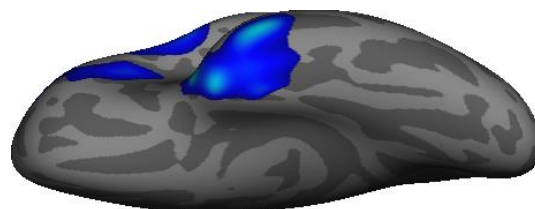
Sett fra utsiden



Sett fra midtlinjen

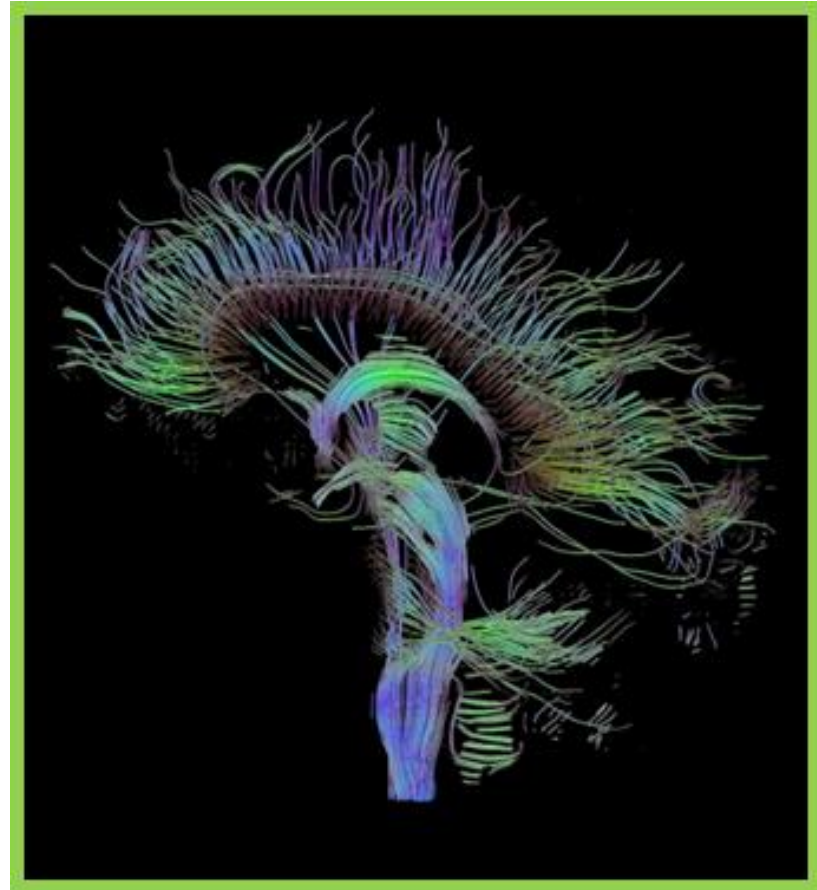


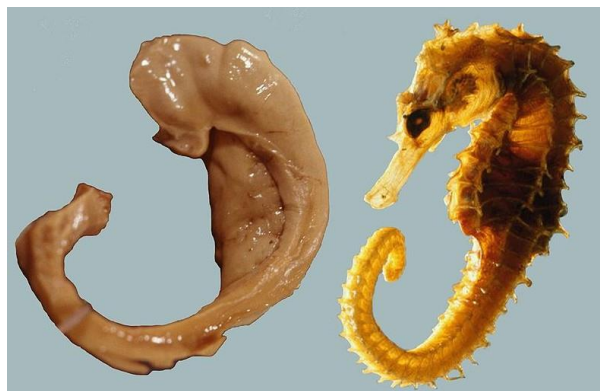
Sett nedenfra



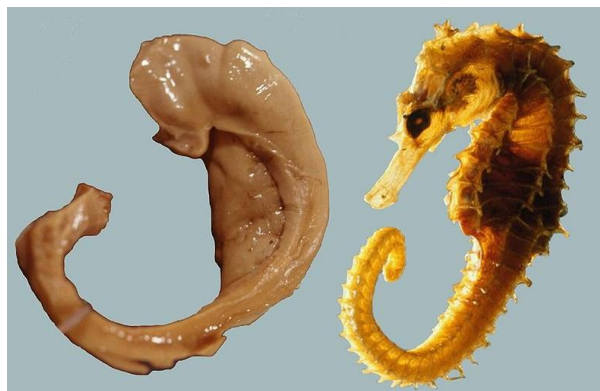
På gruppenivå

...men biologiske
markører fortsatt av
begrenset betydning i
psykiatrisk utredning

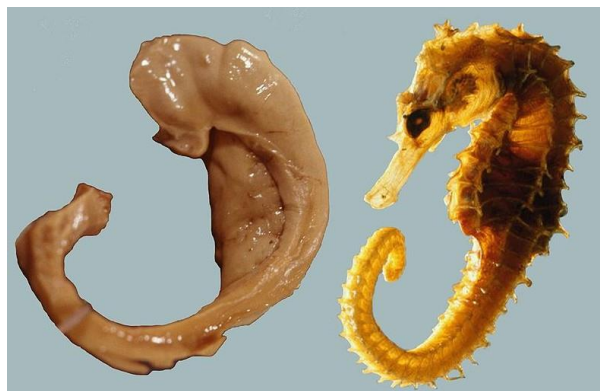




Diagnose	Funn	Tolkning
Schizofreni	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for schizofreni?



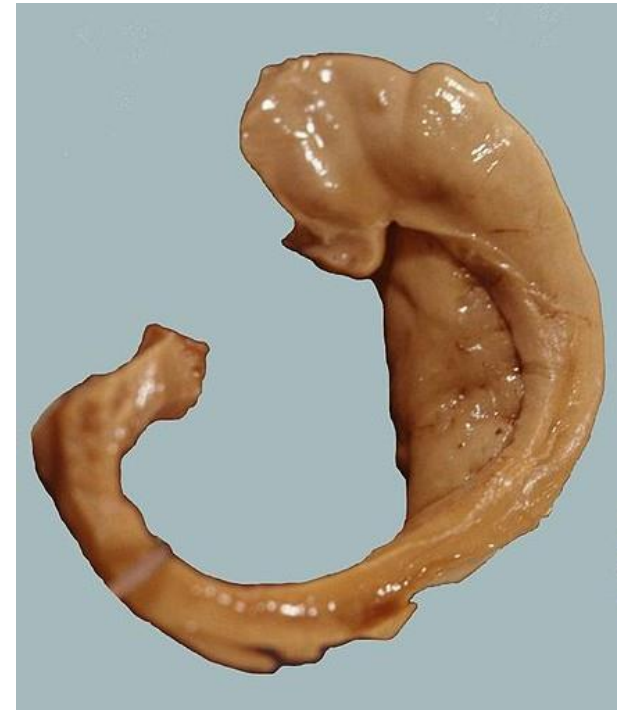
Diagnose	Funn	Tolkning
Schizofreni	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for schizofreni?
Depresjon	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for depresjon?



Diagnose	Funn	Tolkning
Schizofreni	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for schizofreni?
Depresjon	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for depresjon?
Posttraumatisk stresslidelse (PTSD)	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for PTSD?
Bipolar lidelse	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for bipolar lidelse?
Ustabil personlighetsforstyrrelse (UPF)	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for UPF?
Etc	Liten hippocampus	Er en liten hippocampus en biologisk markør for etc?

Størrelsen på endringer:

- Typisk hippocampusvolum friske: 2.0 – 3.0 cm³
- Typisk hippocampusvolum PTSD-pasienter: 1.9 – 2.8 cm³



ENIGMA-konsortiet,
Molecular Psychiatry
2015.

2000 pasienter med
schizofreni og 2500 friske
kontroller.

4% mindre hippocampi
hos pasienter

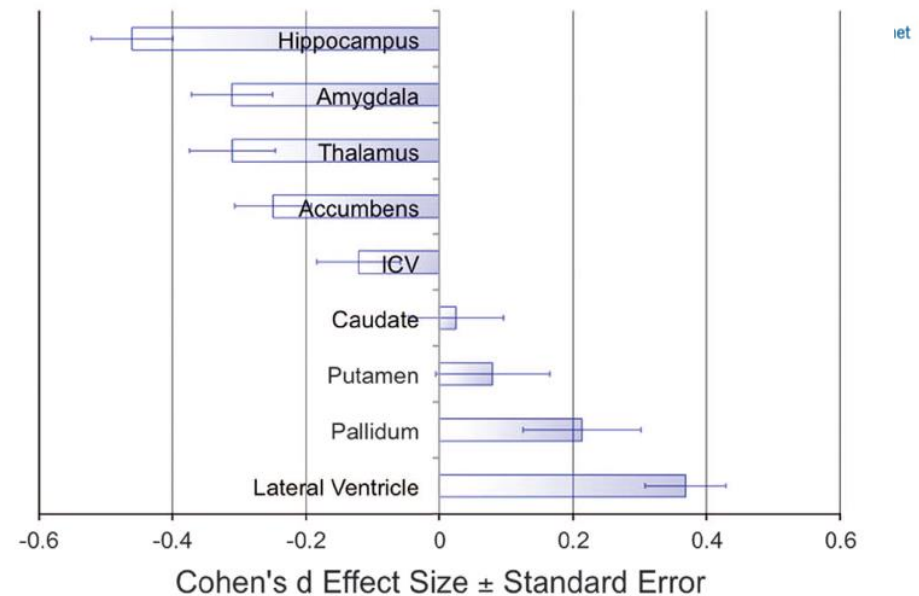
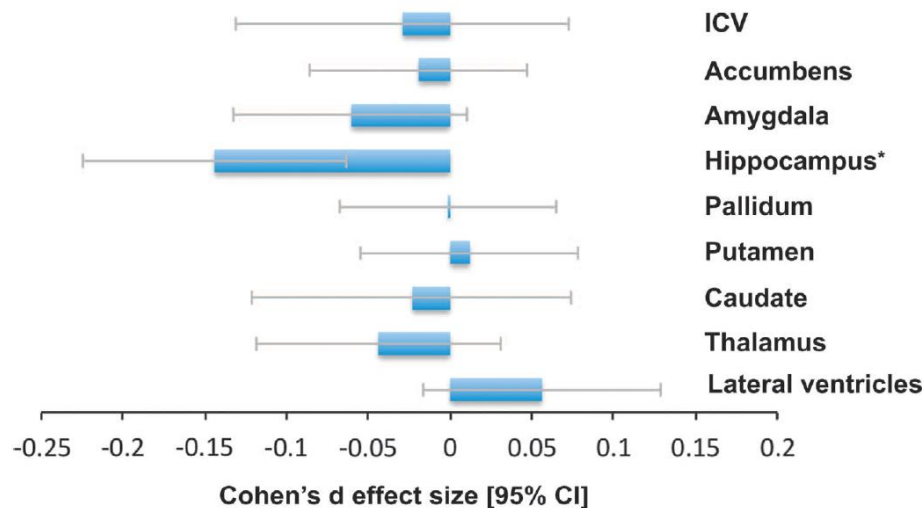


Figure 1. Cohen's *d* effect sizes $\pm$ s.e. for regional brain volume differences between Individuals with schizophrenia and healthy

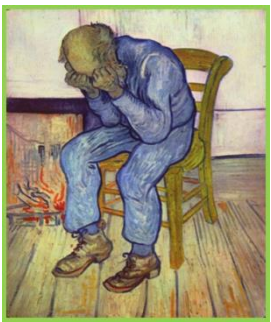
Subcortical volume differences MDD patients and controls



ENIGMA-konsortiet,
Molecular Psychiatry
2015.

1728 pasienter med
major depressive
disorder og 7199 friske
kontroller.

1.2 % mindre hippocampi
hos pasienter



På individnivå

- MR, EEG, SPECT, PET fortsatt i hovedsak for å utelukke "organisk" patologi (svulster, misdannelser, vaskulær sykdom, epilepsi etc.)
- EEG vil dog oftere enn de øvrige undersøkelsene ha betydning i klinisk psykiatri:
 - Kan fange opp avvik som ikke «kvalifiserer» for organiske diagnoser
 - Kan i noen grad påvirke medikamentvalg
 - (lett tilgjengelig, billig, kan gjentas uten fare)
- SPECT/PET fortsatt mest aktuelt ved spørsmål om kognitiv affeksjon/demens
 - PET kan ha en tilsvarende rolle som EEG, men tilgjengelighet, kostnader og strålingsaspektet (mht gjentatte undersøkelser) setter begrensinger

Spatiell oppløsning

- EEG: ?Cm? Kun deler av cortex
(Men grov lokalisering eks. vha
BESA, LORETA)
- SPECT: 7-10 mm.
- PET: 2-4 mm.
- fMRI 1 mm – 1 cm
- MR <1mm

Tidsoppløsning

- Strukturell MR: (Dager-uker-måneder-år)
- PET: Minutter
- fMRI: Sekunder
- EEG: Millisekunder

Sammenheng mellom påvisning av patologi mellom de ulike undersøkelsene? (MR, EEG, SPECT/PET)

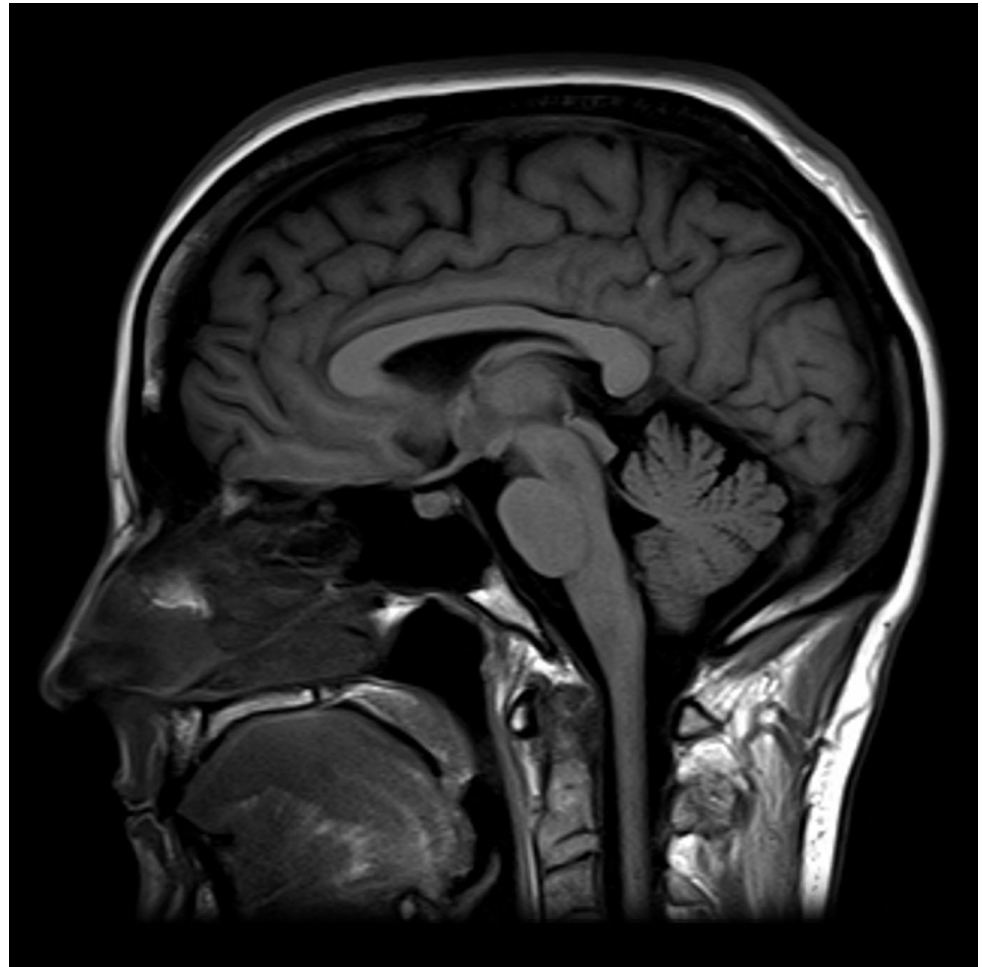
- Svær organisk patologi vil gjerne påvises ved alle undersøkelsesmodaliteter
- Ved mer subtil organisk patologi, typisk for nevropsykiatri, kan alle, noen eller ingen av modalitetene avdekke patologi

Cerebral MR (og CT)

Kan avdekke

- nevrologiske lidelser
- anomalier
- hjerneaffeksjon ved system-lidelser (SLE etc)

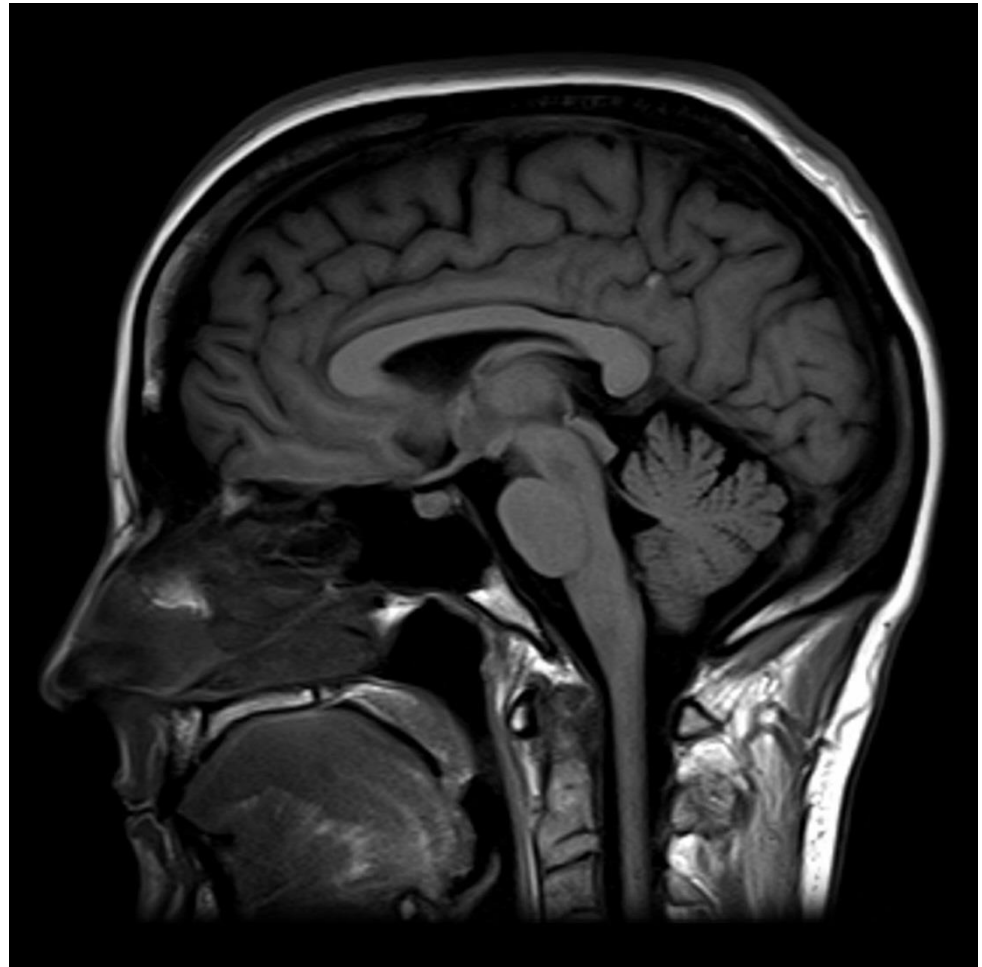
Men NB: Normalt MR utelukker IKKE at det foreligger sykdom eller skader som forårsaker psykiatriske symptomer



Cerebral MR (og CT)

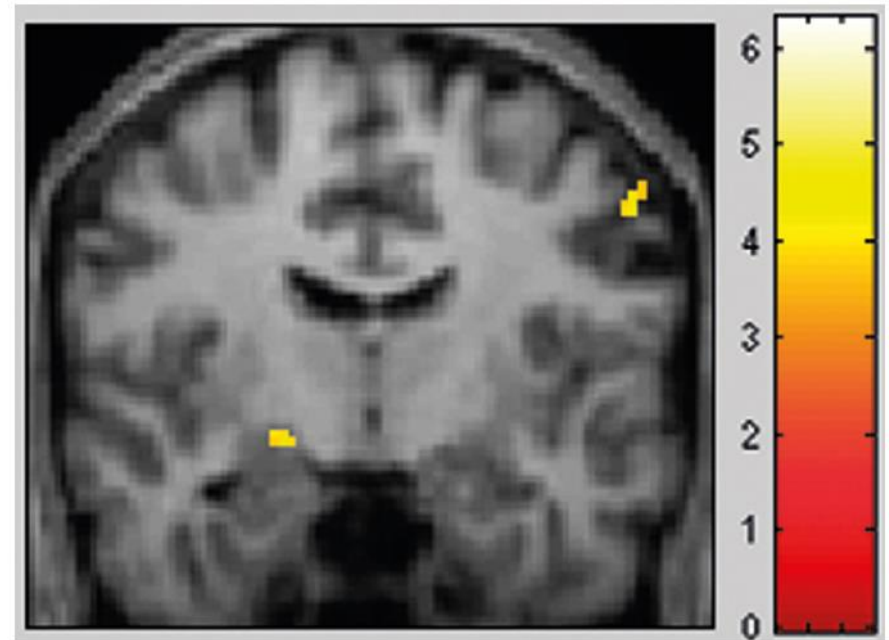
Indikasjoner i psykiatrien:

- Livslang alvorlig psykisk lidelse (schizofreni, bipolar lidelse, autisme)
- Atypiske sykdomsbilder:
 - Debuttidspunkt
 - Symptomutforming
 - Utvikling
 - Behandlingsrespons
- Mistanke om organisk patologi på øvrig grunnlag
- Bekymrede pasienter
- **Generelt: for å utelukke somatisk/organisk patologi**



fMRI

- Svært nyttig i forskning
- Ingen plass i klinisk psykiatrisk utredning per idag



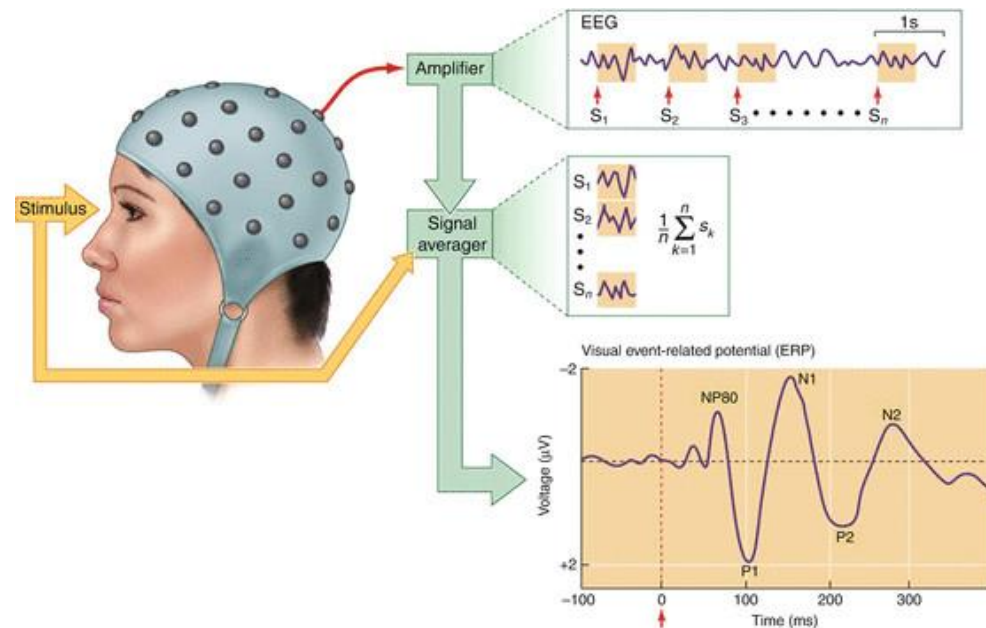
Figur 9.3 fMRI-studie viser aktivering av amygdala under en oppgave hvor forsøkspersonene skal iverksette handling ved relevante stimuli. Figuren viser at amygdala er involvert i relevansdeteksjon.

Fra Ousdal et al., 2008, gjengitt med tillatelse fra Neuroscience/Elsevier

Figur fra Lærebok i psykiatri

Event-relaterte potensialer (ERP)

- EEG-måling, men som respons på stimulus (visuelt, auditivt)
- Hjernens informasjonsbearbeiding
- Primært forskning
- Kan benyttes i utredning av nevropsykiatriske tilstander, kan være patologisk selv om øvrige undersøkelser har vært normale



Nukleærmedisinske undersøkelser

Tc-SPECT	Glukose-PET
Uttrykk for blodflow	Uttrykk for glukosemetabolisme
Høyere stråledose	Lavere stråledose
7- 10 mm oppløsning	2 – 4 mm oppløsning
Primært aktuelt ved utredning av kognitiv svikt (demens).	Som SPECT, men kan iblant avdekke subtil patologi ved nevropsykiatrisk utredning.
Relativt lett tilgjengelig	Lite tilgjengelig
Relativt billig	Dyrt

EEG



Kvinne 44 år

- Angstplager fra barnealder
- Avbrøt skolegang 14 år gammel pga angst
- Skolepsykologer: "ta deg sammen" + tilbud om valium
- Klarte ikke gjenoppta utdannelse
- Gift, 3 barn
- En rekke forsøk på å komme i arbeid, alltid avsluttet pga psykiske symptomer.



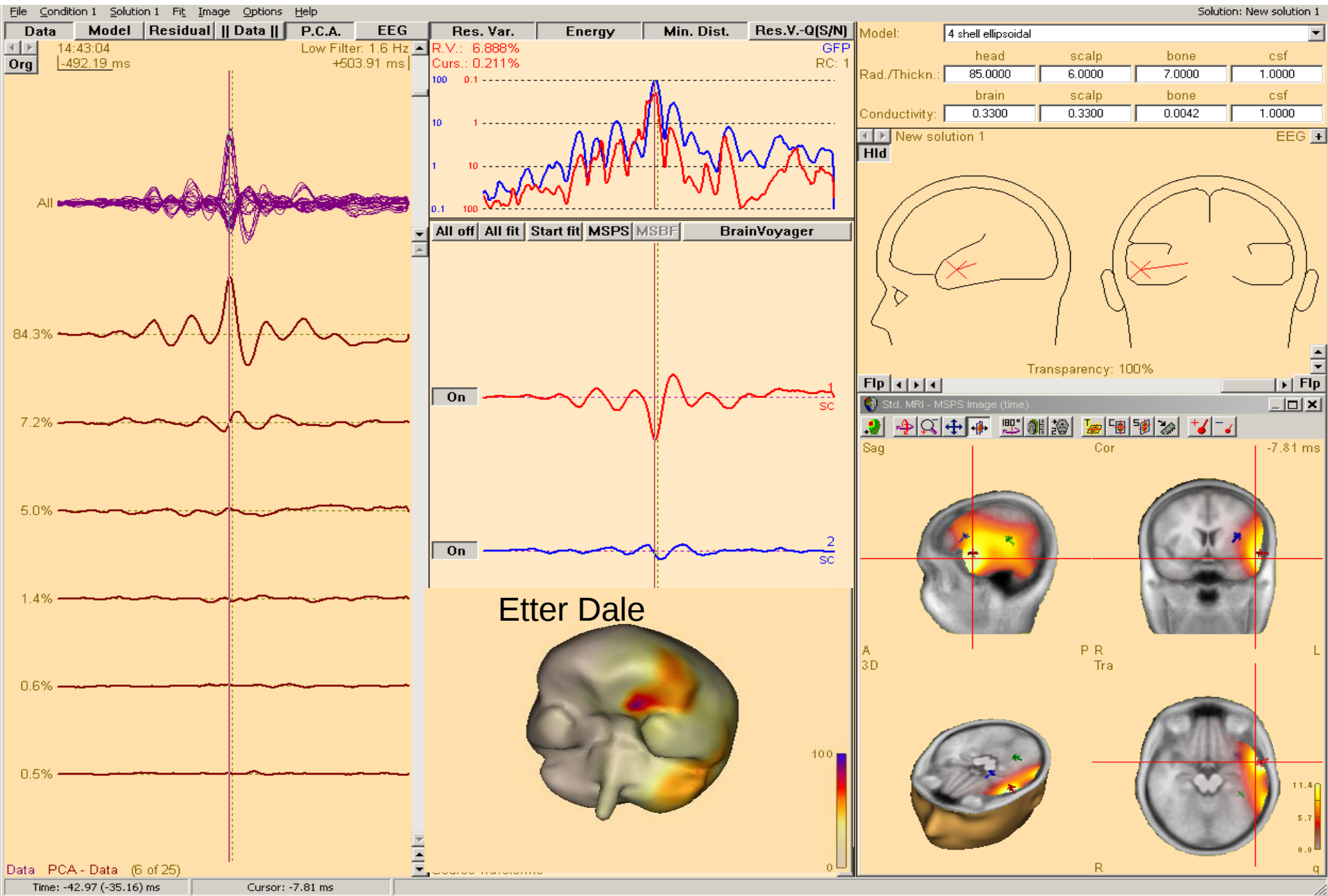
- Liten respons på bl.a. kognitiv terapi
- Holdepunkter for stadige depressive episoder siden tenårsalder
- Etter hvert framkommet holdepunkter for hypomanier av én – noen dagers varighet
- Rapid cycling, iblant ultradian (flere/døgn)
- Oppfattet som bipolar II-lidelse



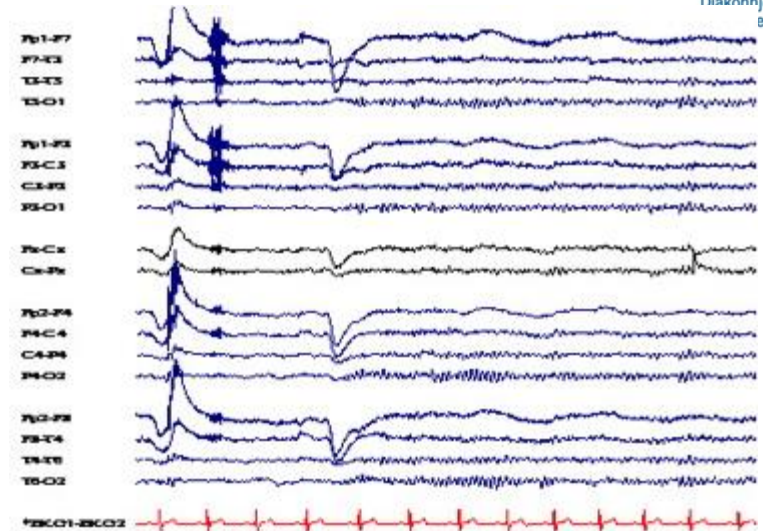
Henvist til 48 timers videotelemetri ved Spesialsykehuset for epilepsi (tidl. Statens senter for epilepsi)



Interiktale spiker



Hva er EEG?



- Oppstår ved synkron aktivitet i nevroner
- Ikke aksjonspotensialer, men eksitatoriske og inhibitoriske postsynaptiske potensialer i pyramidecellelaget i cortex

Frekvenser:

- delta 0,5 – 4 Hz
- theta 4 -8 Hz
- alfa 8 -14 Hz
- beta 14 – 30 Hz
- Gamma 30 -50 Hz

Normal EEG-aktivitet

- Våken
 - Alfa aktivitet
 - Beta aktivitet
 - Sporadisk sideskiftende theta
- Døs og søvn
 - Alfa drop out
 - Generalisert theta
 - Vertex bølger
 - K-komplekser og søvn-spindler
 - Deltabølger

Patologisk EEG-aktivitet

- Langsom aktivitet hos våken pasient
 - Fokal/generalisert "dysrytmi"
 - NB: Svært uspesifikt funn
 - Delta hos helt våken pasient anses alltid patologisk
 - Psykofarmaka kan indusere langsom aktivitet, inkludert delta
- Epileptoform aktivitet
 - Skarp aktivitet
 - Spesiell rytmisk aktivitet
- Spesielle mønstre/ "komplekse potensialer"
 - Trifasiske bølger (red bevissthet, metabolsk etc)
- NB: Benzodiazepiner øker betaaktivitet

NB: Diskrepans mellom objektive funn og subjektive plager nært universelt forekommende i medisinen

Subjektive plager	Objektive funn
Epilepsianfall eller ikke	Epileptogen aktivitet eller normalt.
Nevropsykiatrisk symptomatologi eller ikke	Dysrytmi ved EEG eller normalt
Store knesmerter eller ikke	Svære artroseforandringer eller normalt.
Svære ryggsmarter eller ingen plager	«Stygt» CT av lumbalkolumna eller ikke

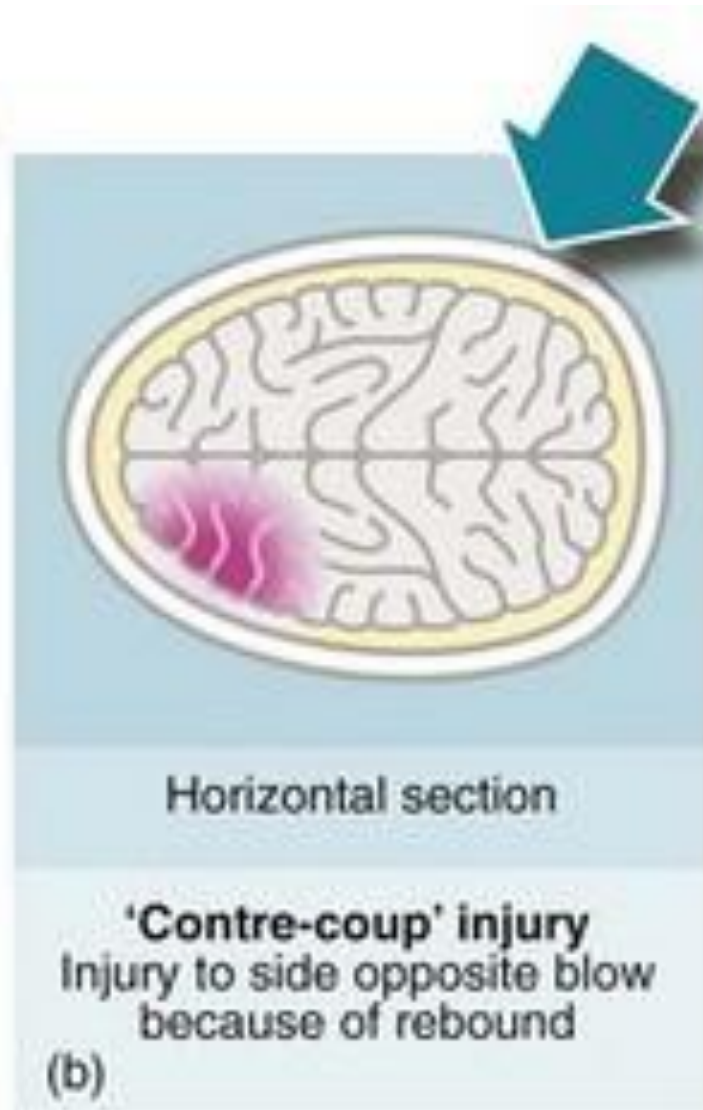
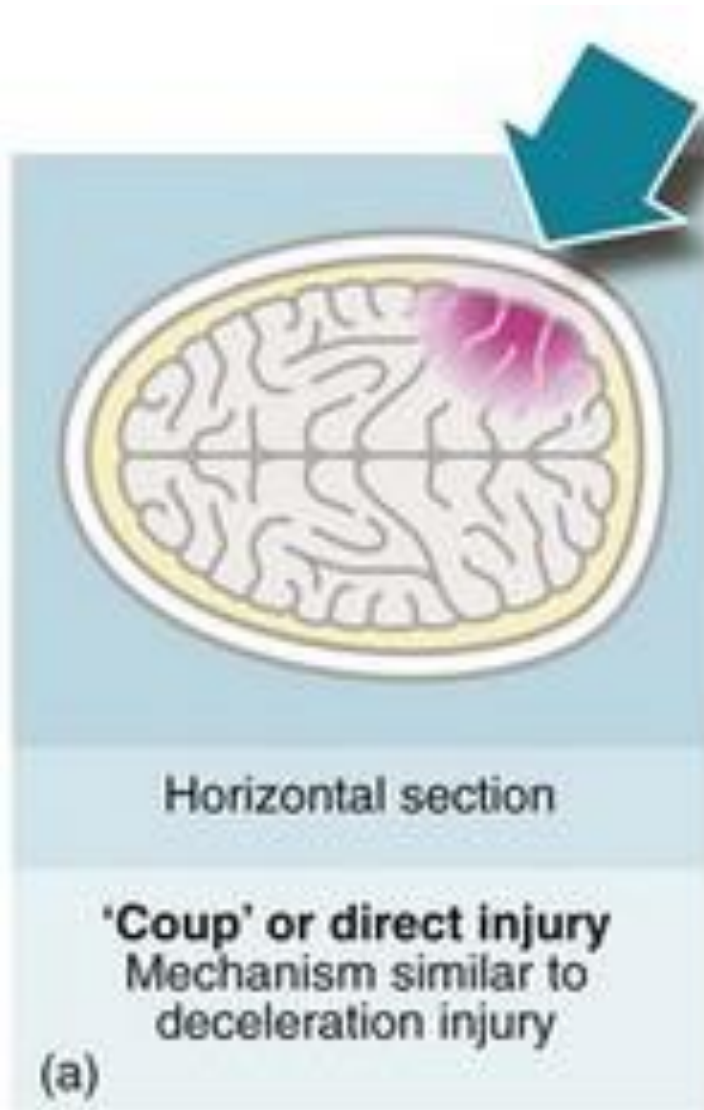
Forekomst av dysrytmi eller epileptogen aktivitet i ulike grupper (NB:

Uten at det foreligger nevrologisk sykdom/epilepsi i tradisjonell forstand)

- Flygere: ***Nesten ingen***
- Tilfeldig utvalg mennesker på gaten: ***noen få prosent***
- Pasienter med psykiske lidelser: ***10-30-50%***
 - Oftest fokal/sideskiftende/diffus langsom aktivitet (theta-delta) eller tilspisset/skarp aktivitet
 - Ingen spesifikke forandringer for de ulike psykiatriske diagnosene (frasett nevrologisk/organisk betingede)

Noen viktige momenter om EEG og påvisning/lokalisering av patologi

- EEG fra en gitt elektrode påvirkes både av lokal kortikal aktivitet ved elektroden, og av rytmer fra dypereliggende strukturer (eks. thalamus)
- Patologi i dype strukturer kan påvirke store deler av hjernen og mange elektroder
- **MEN** noenlunde nøyaktig lokalisering av patologi først og fremst mulig fra neokorteks over konveksitetene.
 - Selv her begrenset spatiell oppløsning
 - Kortikal patologi lokalisert til hjernens medialside og underside vil ikke alltid framkomme på standard skalp-EEG
 - (men er tilgjengelig ved nevrokirurgisk plassering av «matter» direkte på hjernen)
- Mye EEG-patologi er anfallsvis opptredende
 - Normalt EEG utelukker eksempelvis ikke patologi som opptrer kun under pågående epileptisk anfall
- EEG kan iblant fange opp lokal patologi som ikke synes på MR
- NB Husk contre-coup-mekanisme ved traumatisk hjerneskade



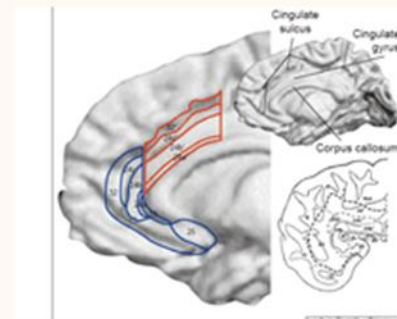
Kvantitativt EEG, thetabølger

- Frontal midline theta (FMT)
- Cordance
- Kan tenkes brukt til å forutse innen 48 timer etter oppstart med SSRI hvem som får behandlingseffekt

Fremre gyrus cinguli (area 25), depresjon og dyp hjernestimulering

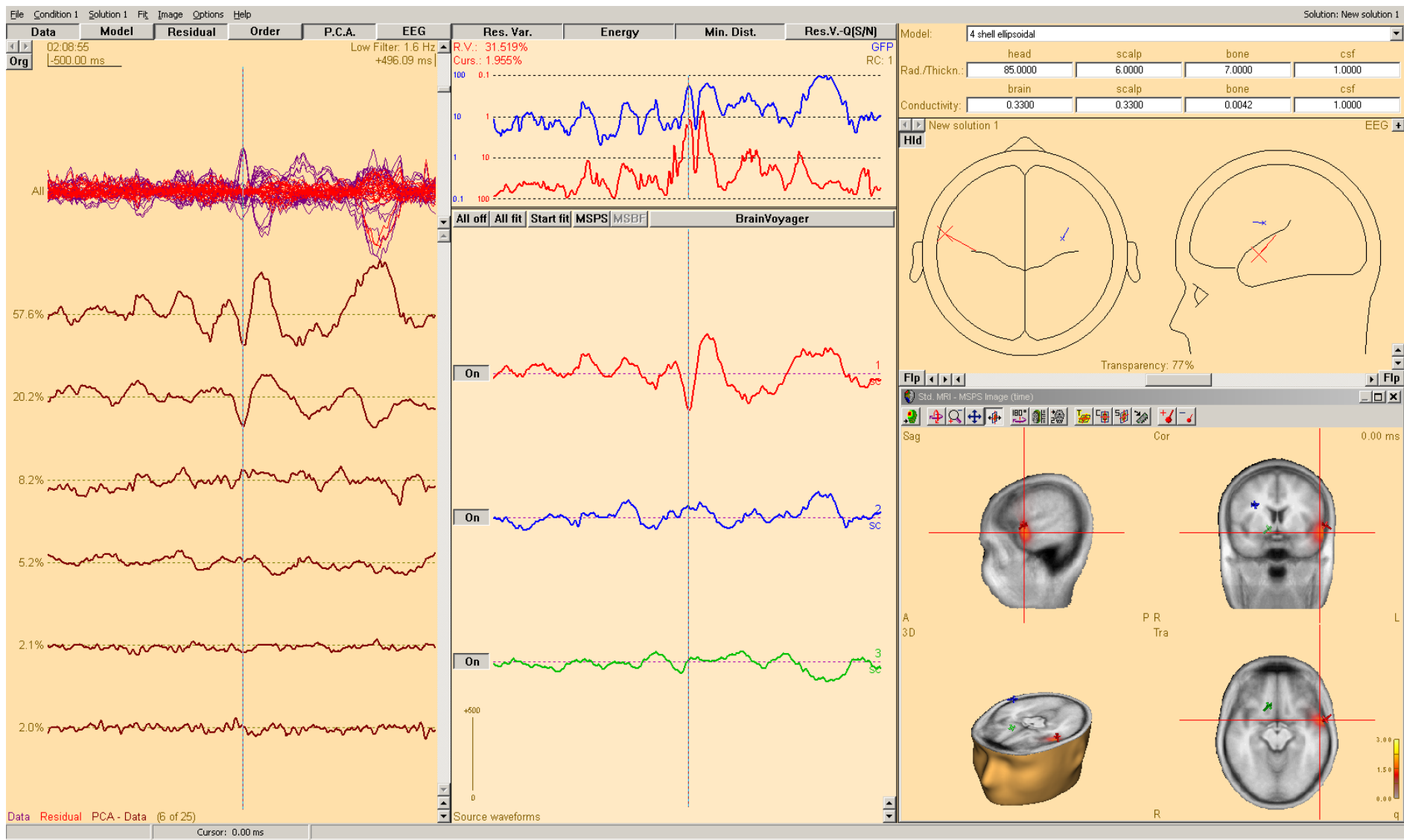
-eksempel

-det er en sammenheng med EEG...



NMT 24. oktober 2014

Skarpe potensialer før pasientens 2. episode (kl.: 11.58)



OBS terminologi:

- **Psykogene non-epileptiske anfall (PNES)** (= ”funksjonelle anfall”) : ikke epilepsi. *«Ser ut som epilepsi, men er psykiatri»*
- Betegnelsen ”**psykiske anfall**” kan brukes om partielle epileptiske anfall med psykisk symptomatologi (gjerne intens frykt eller depresjon). *«Ser ut som psykiatri, men er epilepsi»*

PNES-epilepsi

Fenomen	Epileptiske anfall	PNES
Nattlige anfall	Ofte	Uvanlig
Stereotyp aura	Vanlig	Uvanlig
Cyanose	Vanlig	Nei
Skade pga anfall	Ofte	Sjelden
Vannavgang	Ofte	Sjelden
Anfallsutforming	1-få stereotypiske	Ikke-stereotype.
Bevissthetsnivå	Bev.løs v GTK	Ikke totalt bevisstløs
Påvirkbare verbalt	Nei, (men ved EPA)	Forekommer
Interiktalt EEG	Normalt-patologisk	Normalt-patologisk
Iktalt EEG	Oftest epileptogen akt.	Som interiktalt

OBS frontallappsanfall

- Kan være kortvarige og uten postiktal tretthet
- Kan ha uttalte og bisarre motoriske fenomener (inkludert seksualiserte)
- Kan være nattlige
- Mange eksempler på feildiagnostisering som PNES

Psykiske anfall = epileptiske anfall med psykiske symptomer

- Enkle partielle epileptiske anfall (=fokale anfall med bevart bevissthet) kan imitere ulike psykiske symptomer
- Ofte fra temporallapp
- Vanligst: Akutt angst, akutt depresjonsfølelse
- Evt. hallusinasjoner, derealisasjon etc.
- Typisk: stereotypi, kortvarig.
- Varselsymptomer:
 - Identiske ”anfall”...
 - ... som er kortvarige og veldefinerte

Hovedforskjeller mellom angst som skyldes epilepsianfall og «vanlig» angst

- **Epileptisk angstanfall**

- Rask anfallsstart
- Stereotype anfall
- Relativt tydelig avslutning
- Varighet typisk max. få minutter
- Ikke respons på psykiatrisk behandlingstilnærming

- **”Vanlig” panikkanfall**

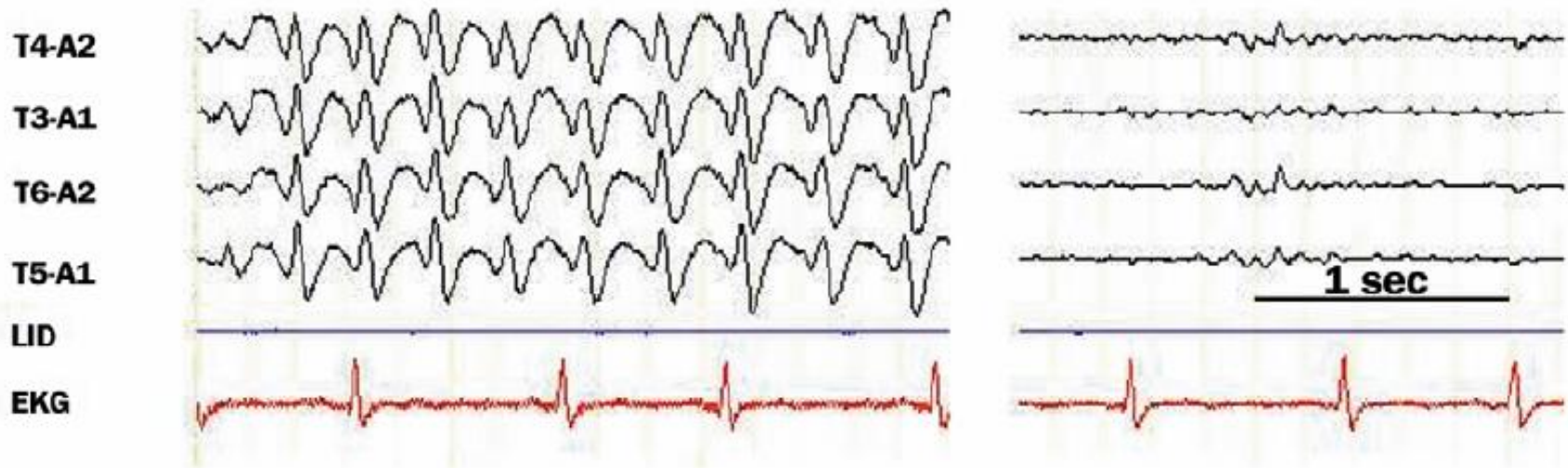
- Mer gradvis utvikling av anfall
- Varierende utforming
- Mer diffus avslutning
- Varighet flere titalls minutter
- Ofte behandlingsrespons

The vegetarian who ate a sausage with curry sauce

THE LANCET Neurology Vol 2 January 2003

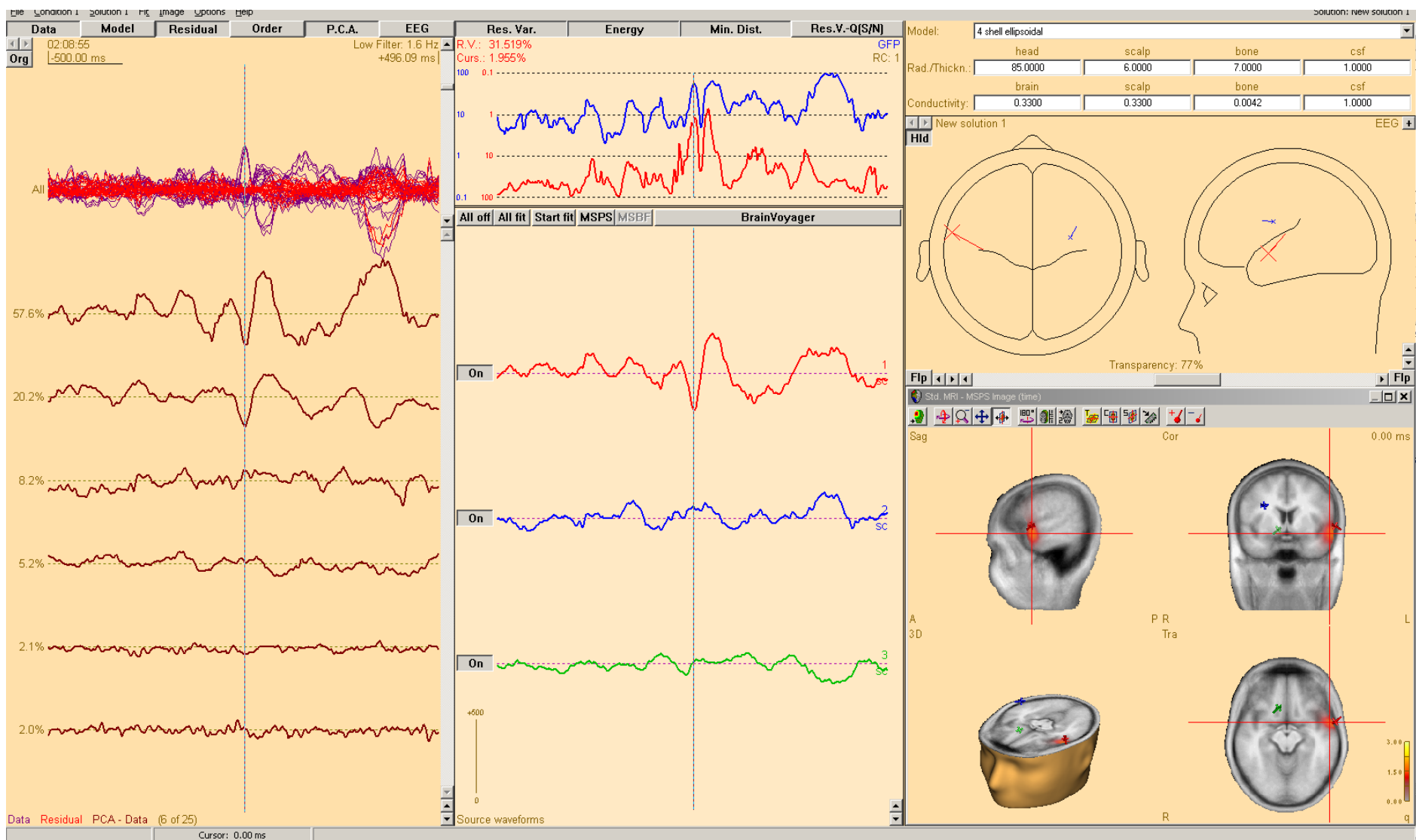


Nonkonvulsiv status epilepticus (altså vedvarende, lavgradig epileptisk anfall)



EEG (temporal leads, eyelid movement detector, and ECG) shows a pattern of continuous generalised 2–3 Hz spike and wave complexes (left) and disappearance of this pattern after treatment (right).

Skarpe potensialer før pasientens 2. episode (kl.: 11.58)



Diagnostiske overveielser?

- Klinisk bipolar II
- Ikke epilepsi slik det defineres nevrologisk
- Samtidig epileptiforme fenomener på EEG mens hun selv anga psykiske symptomer
- Noe «midt i mellom» psykiatri og nevrologi?
 - Men svært begrenset kunnskapsgrunnlag per i dag



Hvordan gikk det med vår pasient?

- Behandling med lamotriginin
- Mindre dype og færre depresjoner, mer robust
- Dog fortsatt noe symptomer
- Forsøk på seponering ga svært tilbakefall



Forslag til henvisningsrutine:

- 1. Rask henvisning ved mistanke om somatisk grunnlidelse**
2. Henvisning til ett standard-EEG ved alvorlige eller kroniske psykiske lidelser
3. Henvisning til ett eller flere EEG, evt. til spesialundersøkelser, ved mistanke om epileptiske anfall med psykiske symptomer

Rask henvisning til EEG ved:

- Akutte forvirringstilstander, delir osv
- Akutte utypiske symptombilder
 - Utypisk symptomutforming
 - Utypisk debuttidspunkt
 - Utypisk medikamentrespons
- Personlighetsendring i voksen alder
- **Formål: avklare om det foreligger organisk patologi som krever (rask) somatisk behandling (tumor, infeksjon, systemsykdom etc.)**

Forslag til henvisningsrutine:

1. Rask henvisning ved **mistanke** om somatisk grunnlidelse
2. **Henvisning til ett standard-EEG ved alvorlige eller kroniske psykiske lidelser**
3. Henvisning til ett eller flere EEG, evt. til spesialundersøkelser, ved mistanke om epileptiske anfall med psykiske symptomer

Henvisning til **ett enkelt standard-EEG** ved utredning av:

- Schizofreni/psykoselidelse
- Bipolar lidelse, tilbakevendende depressiv lidelse
- Alvorlige personlighetsforstyrrelser
- Adferdsforstyrrelser hos barn og unge
- Autismespekterlidelser
- ADHD
- Andre alvorlige, kroniske lidelser

Henvisning til ett standard-EEG

Formål:

- Avdekke «dysrytmi». Konsekvens hvis påvises:
 - Støtte til valg av behandling med antiepileptikum (vanligst lamotrigin, valproat, karbamazepin).
 - Kan påvirke forståelsen av tilstanden (eks oppfattes som delvis «organisk dysfunksjon»)
 - Kan tilsi forsiktighet med bruk av medikamenter som senker krampeterskelen (klozapin)
- Avdekke organisk lidelse (svulster osv. Også epilepsi)

Forslag til henvisningsrutine:

1. Rask henvisning ved **mistanke** om somatisk grunnlidelse
2. Henvisning til ett standard-EEG ved alvorlige eller kroniske psykiske lidelser
3. **Henvisning til ett eller flere EEG, evt. til spesialundersøkelser, ved mistanke om epileptiske anfall med psykiske symptomer**

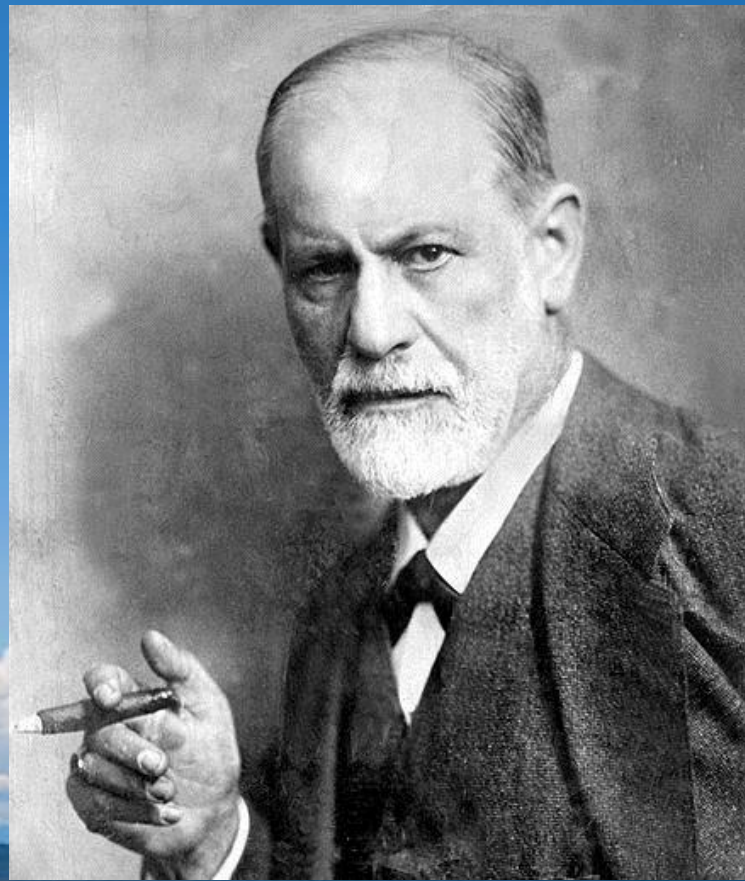
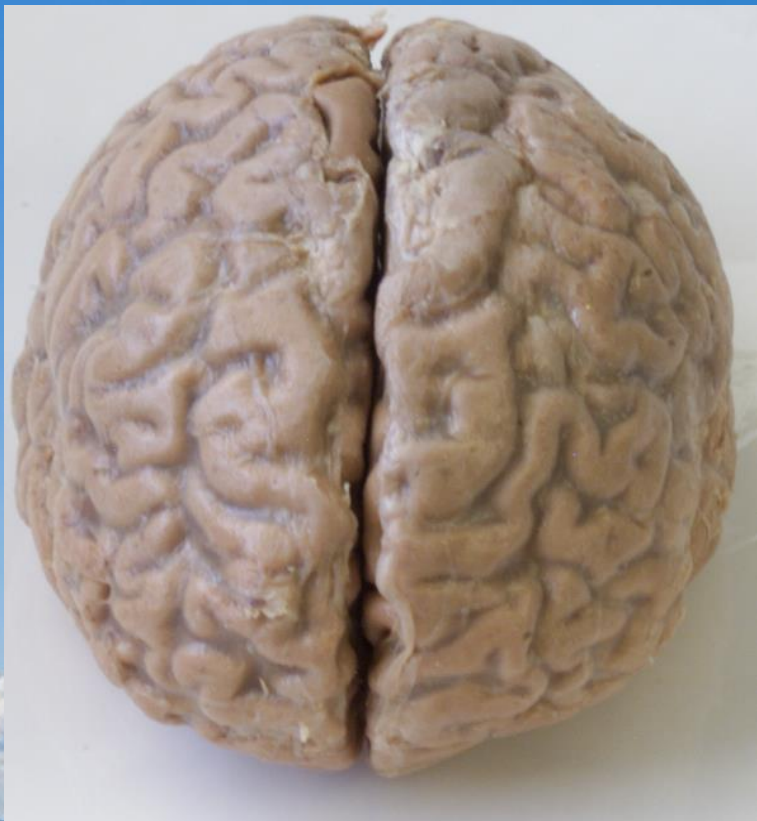
Utredning ved mistanke om epileptisk årsak

- Utredningen avsluttes først når man med rimelig sikkerhet har avklart hvorvidt det foreligger epilepsi
- Aktuell utredning inkluderer:
 - Gjentatte EEG-er, evt. søvndeprivert
 - Langtidsregistrerings-EEG over flere dager
 - Hensikt: registrere EEG under anfall
 - Kan være ambulant eller stasjonært
 - Primært ved SSE i Bærum som har landsfunksjon
 - Henvisning til nevrolog eller spesialavdeling for epilepsi
- I praksis vil man ved slik utredning tidlig rådføre seg med nevrolog mht videre håndtering

Oppsummert: når bør psykiater henvise til EEG?

- **Rask henvisning til EEG** (og annen nevrobiologisk utredning) ved
 - akuttpsykiatriske problemstillinger som konfusjon og delir.
 - atypisk tidspunkt for symptomdebut (eks panikkangst eller mani med sen debut)
 - personlighetsendring (i voksen alder)
- **Ett standard-EEG** ved utredning av alvorlig eller kronisk psykisk lidelse som
 - schizofreni, psykoser
 - bipolar lidelse, tilbakevendende depressiv lidelse
 - autismespektertilstander
 - ADHD
- Utredning med **gjentatte EEG-er, langtids-EEG eller henvisning til nevrolog** ved anfallsvise symptomer der epilepsi kan være årsak.





Lykke til!

