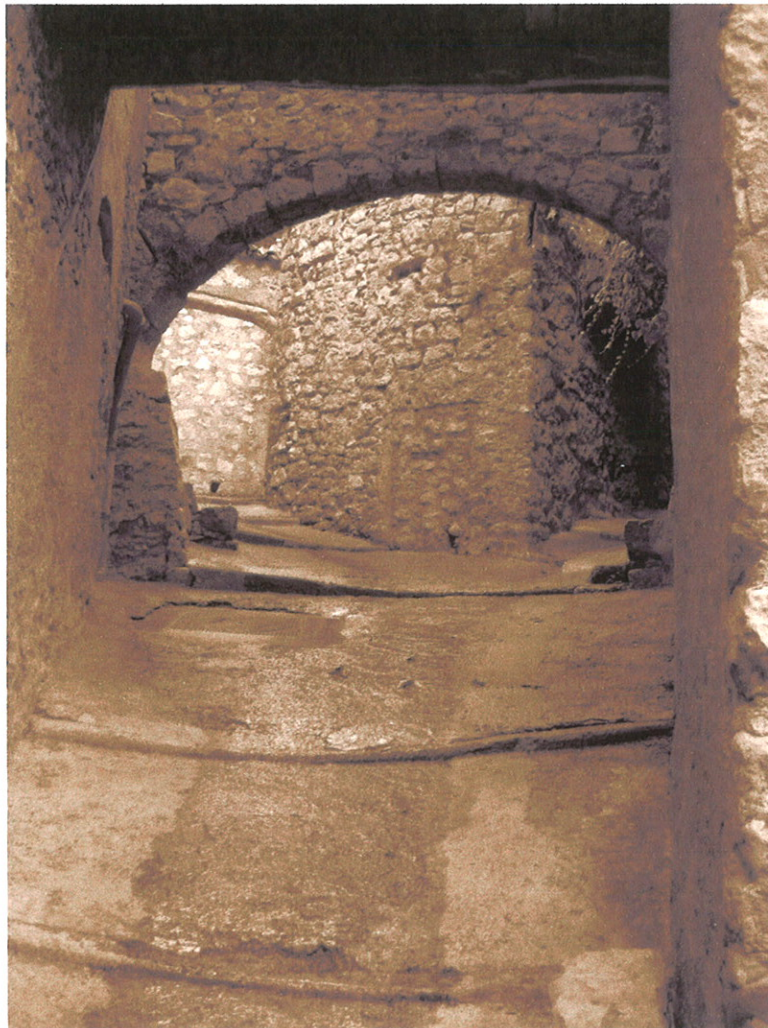


# **AFFEKTIVE LIDELSER OG KOMORBID RUSMISBRUK**

**5.ÅRSOPPGAVE I STADIUM IV,  
MEDISINSTUDIET VED UNIVERSITETET I TROMSØ**



**Student: Marte Broks, mk-01  
Veileder: Trond Bratlid, Psykiater og 1.amanuensis II –  
Avdeling for klinisk psykiatri, UNN**

**15.september 2006, Tromsø**

## INNHALDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG .....	3
INTRODUKSJON.....	4
METODE .....	4
RESULTATER.....	5
<i>DEFINISJONER</i> .....	5
Affektive lidelser .....	5
Alkohol- og stoffmisbruk (rusmisbruk) .....	7
<i>FOREKOMST AV LIDELSENE</i> .....	8
Affektive lidelser .....	8
Rusmisbruk.....	8
Affektive lidelser og komorbid rusmisbruk .....	9
<i>ÅRSAKER TIL KOMORBIDITET</i> .....	10
<i>ALDER FOR OPPSTART AV LIDELSENE</i> .....	12
<i>SAMMENHENG MELLOM DE ULIKE RUSMIDLENE OG DE ULIKE</i> <i>LIDELSENE/SYMPTOMENE</i> .....	14
<i>BEHANDLING</i> .....	15
Medikamentell behandling .....	16
Psykoterapeutisk behandling .....	18
<i>DISKUSJON</i> .....	19
REFERANSER.....	21

## SAMMENDRAG

I denne oppgaven tar jeg for meg problematikken rundt affektive lidelser og komorbid rusmisbruk, for å se om det er en eventuell sammenheng mellom disse lidelsene, og om det er en spesiell behandling som har vist seg å være mer effektiv.

Dette er en litteraturstudie basert på tidligere artikler og lærebøker hvor temaet er tatt opp.

En rekke studier viser en sammenheng mellom affektive lidelser og rusmisbruk, og forekomsten av rusmisbruk blant pasienter med affektive lidelser er klart forhøyet i forhold til den generelle befolkningen. Man har ikke greid å påvise noen årsak til komorbiditeten, men diskusjoner pågår fortsatt, og det kan også være at det er en kombinasjon av ulike etiologiske faktorer, deriblant genetiske faktorer.

Det er gjort studier som antyder at bipolare pasienter med et primært alkoholmisbruk har en mindre alvorlig affektiv lidelse som ikke oppstår før etter mange års alkoholmisbruk, og at disse pasientene har en lavere familiær risiko for en bipolar lidelse enn bipolare uten et slikt forutgående alkoholmisbruk. Det er også studier som viser at bipolare pasienter med et samtidig rusmisbruk har en mindre alvorlig bipolar lidelse enn bipolare uten et samtidig rusmisbruk, og at disse trenger effekten av rusmidlet for å framprovosere de affektive symptomene.

Man har ikke noe klart behandlingsregime for pasienter med denne type dobbeltdiagnose, utenom de tradisjonelle behandlingsformene mot depresjoner, bipolare lidelser og misbrukslidelser som man bruker i dag. Atferdsterapi og kognitiv terapi har også vist seg effektivt, men er anbefalt å kombineres med medikamentell behandling. En grundig anamnese og god diagnostikk, samt motivasjonsbehandling i forkant av en eventuell medikamentell eller psykoterapeutisk behandling er imidlertid helt sentralt for disse pasientene.

For å finne årsaken til komorbiditeten, noe som også vil utvide mulighetene til å finne en effektiv behandling, kreves det mer forskning, og dette er også hovedbudskapet i oppgaven.

## INTRODUKSJON

Både affektive lidelser og andre psykiske lidelser er hyppigere forekommende blant rusmisbrukere og alkoholikere enn i den øvrige befolkningen, noe som er dokumentert i flere studier. Komorbiditet medfører en dårligere prognose, og uten behandling er forverring observert (Tate, Brown, Unrod & Ramo, 2004, S. Skjøtskift, 2002). Komorbide tilstander stiller større krav til behandlingen, da den må rettes både mot rusmisbruket og mot den affektive lidelsen, og kostnadene til behandlingen blir følgelig også større. Disse pasientene blir ofte en utfordring for behandlingsapparatet fordi de i mange tilfeller selv er lite motiverte til behandlingen.

Da det foreløpig ikke foreligger noe klart regime for håndtering av disse pasientene, og fordi dette ser ut til å være et relativt nytt felt for helsevesenet i Norge (S.Skjøtskift, 2002), er det viktig at det blir satt lys på problemet, og at det oppfordres til og bevilges økonomisk støtte til forskning innenfor området, slik at man kanskje kan komme nærmere et effektivt behandlingsopplegg. Mange rusmisbrukere lever uverdige liv og er i tillegg en tung belastning for sine pårørende.

Det vil kanskje være enklere å nærme seg en effektiv behandling dersom man kjenner årsaken til at disse lidelsene så ofte forekommer sammen, fordi man da kan rette behandlingen mer spesifikt mot selve årsaken, og man vil da også lettere kunne forebygge lidelsene. Derfor er det også interessant å se om en slik årsak er funnet og om det i så fall har fått behandlingsmessige konsekvenser.

## METODE

Jeg har valgt en litteraturbasert studie, der jeg ved å bruke hjelpemidler som bøker, internett og medisinske tidsskrifter, samt informasjon og opplysninger fra veileder, har forsøkt å finne svar på problemstillingene og selektere ut den informasjonen som er av verdi for oppgaven. Studien belyser og diskuterer resultater og teorier fra tidligere vitenskapelige studier omkring temaet.

Initielt er de ulike lidelsene definert etter ICD-10 slik at det ikke skal være noen tvil om hvilke lidelser det refereres til, og hva de ulike lidelsene innbefatter av symptomer, krav til varighet/lengde etc.

# RESULTATER

## DEFINISJONER

### Affektive lidelser

ICD-10 skiller mellom følgende hovedgrupper av stemningslidelser (ICD-10, 10.revisjon, 2005; Malt et al., Lærebok i Psykiatri):

Manisk episode (F.30)

Bipolart spektrum lidelser (F.31)

Depressiv episode ((F.32)

Tilbakevendende depressiv lidelse (F.33)

Vedvarende affektiv lidelse (F.34)

Andre affektive lidelser (F.38)

Uspesifiserte affektive lidelser (F.39)

Nedenfor spesifiseres de fem første sykdomsgruppene i korthet.

#### Manisk episode:

Kriteriene for mani er først og fremst et hevet stemningsleie i minst 1 uke, som går ut over hverdagslige gjøremål, jobb og sosiale aktiviteter. Humørforandringer innebærer som oftest også økt energi/aktivitetsnivå, økt pratsomhet, nedsatt behov for søvn, grandiositet, økt optimisme, tap av vanlige sosiale hemninger, idéflukt, økt distraherbarhet og risikopreget atferd. De maniske episodene kan være med eller uten psykotiske symptomer.

*Hypomani* er en mildere grad av mani, der stemningsleiet er hevet i minst fire dager. Aktivitetsnivået er hevet, og diagnosen innebærer ofte mange av de samme symptomene som mani, men arbeidsfunksjon og sosial aktivitet er ikke påvirket i like stor grad. Hypomani innebærer ikke psykotiske symptomer.

#### Bipolar affektiv lidelse:

Denne lidelsen er karakterisert av minst to gjentatte episoder av et markert forstyrret stemningsleie og aktivitetsnivå, der forstyrrelsen i noen perioder innebærer et økt stemningsleie med overaktivitet og forhøyet energi, og i andre perioder et nedsatt stemningsleie med redusert energi og aktivitet. De maniske episodene varer i gjennomsnitt i ca. fire måneder, mens de depressive episodene oftest varer noe lengre, gjennomsnittlig ca.

seks måneder. Mellom episodene er pasienten ofte upåfallende og uten symptomer, men etter lengre tids sykdom er kognitiv svikt observert hos mange pasienter (Frangou et al., 2005).

De depressive episodene kjennetegnes ofte av en typisk døgnvariasjon i symptomene (sterkest depresjon om morgenen), tidlig morgenoppvåkning, interesse- eller gledeløshet, manglende følelsesmessig reaksjon, uttalt tretthet og energitap, samt tap av vekt (Somatisk syndrom, melankoli).

Bipolare lidelser inndeles videre inn i bipolar type I, II, III og IV, der det i denne oppgaven blir referert til de to første typene. Bipolar type I arter seg ved vekselvis uttalte depressive og maniske episoder og er den alvorligste form for bipolar lidelse. Ved bipolar type II har pasientene uttalte depressive perioder, men periodene med oppstemthet er mindre alvorlige enn ved mani og oppfyller kriteriene for hypomani.

#### **Depressiv episode:**

Hovedkriteriene er et nedsatt stemningsleie, tap av interesse og gledeløshet, samt tap av energi og derav redusert aktivitetsnivå og økt tretthet. Andre vanlige symptomer inkluderer redusert konsentrasjon og oppmerksomhet, redusert selvfølelse og selvtillit, skyldfølelse og mindreverdighetsfølelse, pessimistiske tanker om fremtiden, planer om, eller utføring av selvskade eller selvmord, søvnforstyrrelse og redusert appetitt. Episodene inndeles etter depresjonens alvorlighetsgrad: mild, moderat og alvorlig, der alvorlige depressive episoder kan være med eller uten psykotiske symptomer.

#### **Tilbakevendende depressiv lidelse:**

Lidelsen innebærer repeterte episoder av depresjon, enten milde, moderate eller alvorlige episoder, men uten episoder med økt stemningsleie og overaktivitet som innfrir kriteriene til mani. Pasientene er vanligvis upåfallende og symptomløse mellom episodene.

#### **Vedvarende affektiv lidelse:**

Dette er persisterende og vanligvis fluktuerende stemningslidelser som sjelden er av en mer alvorlig art enn hypomani eller milde depressive episoder.

Sykdomsgruppen innebærer *cyclotymi* (persisterende instabilitet i humør som involverer tallrike perioder av mild depresjon og en mild form for overoppstemthet), *dystymi* (kronisk depresjon av minst to års varighet, men som ikke innfrir kravene til tilbakevendende depressiv lidelse), andre persisterende affektive lidelser og uspesifiserte persisterende affektive lidelser.

## Alkohol- og stoffmisbruk (rusmisbruk)

ICD-10 skiller mellom diagnosene *Skadelig bruk* og *Avhengighetssyndrom* (ICD-10, 10.revisjon, 2005; Malt et al., Lærebok i Psykiatri):

### Skadelig bruk: F1x.1

Et bruksmønster av et psykoaktivt rusmiddel som medfører helseskade, fysisk og/eller psykisk. Det kan ikke samtidig være diagnose av avhengighetssyndrom.

### Avhengighetssyndrom: F1x.2

Diagnosen skal kun benyttes dersom minst 3 av følgende faktorer er erfart eller har vist seg sammen noen gang i løpet av det siste året:

- et sterkt ønske om eller trang til å ta rusmiddelet
- vansker med å kontrollere begynnelse, avslutning eller grad av forbruket
- abstinenssymptomer når forbruket reduseres eller opphøres
- toleranseutvikling: økt dose av rusmiddelet må til for å oppnå virkninger som tidligere ble forårsaket av lavere doser
- progressiv neglisjering av alternative gleder eller interesser pga. rusmisbruket, og økt mengde tid anvendes til å få tak i og innta rusmiddelet og til å komme seg igjen etter virkningen av det
- persisterende rusmisbruk til tross for klare bevis på skadelige konsekvenser av det, fysiske eller psykiske

x illustrerer spesifikke eller grupper av rusmidler:

F10.- bruk av alkohol

F11.- bruk av opioider

F12.- bruk av cannabinoider

F13.- bruk av sedativa og hypnotika

F14.- bruk av kokain

F15.- bruk av andre sentralstimulerende stoffer, inkl. kaffein

F16.- bruk av hallusinogener

F17.- bruk av tobakk

F18.- bruk av flyktige løsemidler

F19.- bruk av multiple stoffer og andre psykoaktive substanser

## *FOREKOMST AV LIDELSENE*

### **Affektive lidelser**

Livstidsprevalensen av bipolare lidelser ligger et sted mellom 0,5-6 %, der den alvorligste formen (bipolar type I) er noe sjeldnere enn de andre formene (livstidsprevalens ca. 0,5-1,3 %). Lidelsene har noe lavere forekomst i landlige enn urbane strøk, og det er dessuten påvist lavere forekomst blant gifte enn ugifte personer. Det er ikke blitt påvist noen sikre forskjeller mellom kjønn og ulike raser. Bipolare lidelser oppstår ofte i ungdomsalderen, med en debutalder på 15-19 år. Sykdommen diagnostiseres imidlertid oftest ikke før flere år senere (Malt et al., Lærebok i Psykiatri). En årsak til feildiagnostisering eller forsinket diagnose er at lidelsen ofte forveksles med primært stoffmisbruk eller personlighetsforstyrrelser, samt at man overser hypomane symptomer hos en bipolar II.

Livstidsprevalensen av unipolare depressive lidelser er anslått til 17-18 %, der kvinner har 1,7 ganger større risiko enn menn for å bli syke. Risikoen øker sterkt hos første grads slektninger til personer med bipolare lidelser, og det er også en noe forhøyet risiko hos slektninger til deprimerte. Livstidsprevalensen for dystymi er anslått til 6-10 %. Ca. 20 % av pasienter som får somatisk medisinsk hjelp lider av depresjoner, og blant pasienter i somatiske sykehus er hyppigheten trolig enda større. Sykdommene opptrer oftest hos unge voksne, men har en noe senere debutalder enn for de bipolare lidelsene (Malt et al., Lærebok i Psykiatri). Vi skjønner av disse tallene at unipolare depressive lidelser er meget hyppig forekommende, der kvinner har en nesten fordoblet risiko for å bli syke i forhold til menn.

### **Rusmisbruk**

Fra 1960-tallet og frem til i dag har det vært en kraftig økning i antall ungdom i Norge som har vært borti ett eller annet narkotisk stoff. Cannabis utgjør nesten 50 % av narkotiske stoffer som ble beslaglagt i Norge i 2003, mens amfetamin og benzodiazepiner er de nest mest utbredte stoffene. Bruk av ecstasy (sentralstimulerende stoff) blant norsk ungdom hadde en oppgang inntil for ca 2 år siden. (Statens Institutt for Rusmiddelforskning)

I følge Statens Institutt for Rusmiddelforskning, er det vanskelig å kartlegge hvor mange som misbruker narkotiske stoffer pga. metodiske vansker (alkohol er her ikke inkludert). Estimerer tilsier imidlertid at det i dag er mellom 11 000-15 000 sprøytenarkomane i Norge, noe som utgjør ca 0,3 % av befolkningen. Dette er en økning på over 100 % fra 1990, da man mente at tallet lå på mellom 4000-5000 personer.



Når det gjelder antallet alkoholmisbrukere i Norge, viser beregninger gjort av Statens Institutt for Rusmiddelforskning at dette tallet ligger et sted mellom 50 000-90 000, altså ca 1,5 % av befolkningen. Også her er det vanskelig å gjøre nøyaktige beregninger, og det finnes følgelig heller ikke et register over disse. Et konsum på over 10 cl ren alkohol pr dag i gjennomsnitt i løpet av et år regnes i dag som et konsum som tilsvarer et alkoholmisbruk.

### Affektive lidelser og komorbid rusmisbruk

En rekke studier viser en klar sammenheng mellom affektive lidelser og rusmisbruk, og forekomsten av rusmisbruk blant pasienter med ulike stemningslidelser er klart forhøyet i forhold til den generelle befolkningen. Mange av pasientene med en slik dobbeltdiagnose misbruker dessuten ikke bare ett rusmiddel, men kan kombinere eller veksle mellom ulike stoffer, alt etter hva de har tilgang til.

En prospektiv studie av 50 pasienter med bipolare lidelser viste at 66 % av pasientene i løpet av livet hadde en historie med rusmisbruk bak seg, mens 46 % innfridde kriteriene for en misbrukslidelse den siste måneden før studiens start (Strakowski & DelBello, 2000). Tendensen er den samme her som blant øvrige rusmisbrukere, der alkohol og cannabis er de hyppigst brukte rusmidlene.

Blant pasienter med bipolar type I lidelser er det gjort undersøkelser som viser at 33 % av pasientene har en samtidig misbrukslidelse (Baethge et al., 2005). Av disse pasientene hadde nesten 80 % et avhengighetssyndrom, mens ca 20 % innfridde kriteriene for skadelig bruk (i følge ICD-10). Prevalensen av rusmisbruk i denne pasientgruppen økte til 38,8 % etter 24 måneder.

Blant pasienter med bipolar type II lidelser er det vist at ca 25 % av pasientene har et samtidig rusmisbruk, et tall som er noe lavere enn for bipolar type I lidelser (Vieta et al., 2000). Bipolar type I lidelse er imidlertid en alvorligere form for affektiv lidelse enn bipolar type II, og man kan derfor stille seg spørsmålet om det er en sammenheng mellom sykdommens alvorlighetsgrad og forekomst av rusmisbruk.

Goodwin et al. (2002) fant også en høy forekomst av misbrukslidelser blant pasienter med alvorlige affektive lidelser (alvorlig depresjon og bipolar lidelse). Studien viste følgende prevalenser: alkoholmisbruk hos 47,3 % og 46,6 % av pasienter med henholdsvis alvorlig depresjon og bipolar lidelse, cannabisbruk hos henholdsvis 34,2 % og 36,0 %, kokainmisbruk hos henholdsvis 22,6 % og 30,4 %, bruk av sedativa hos henholdsvis 18,6 % og 30,4 %, opioidmisbruk hos henholdsvis 7,7 % og 30,4 %, bruk av sentralstimulerende stoffer hos

henholdsvis 18,6 % og 33,3 %, og bruk av hallusinogener hos henholdsvis 15,8 % og 23,8 %. Av disse tallene ser vi at også i denne pasientgruppen var alkohol og cannabis de hyppigst brukte rusmidlene. Misbrukslidelser var dessuten noe hyppigere forekommende blant pasienter med bipolare lidelser enn alvorlige depresjoner, med unntak av alkoholmisbruk.

Winokur et al. (1998) fant også liknende resultater, der det ble vist at alkohol- og stoffmisbruk var hyppigere forekommende blant primære bipolare pasienter enn primære unipolare pasienter, men forekomsten var omtrent lik når man ikke skilte mellom primære og sekundære lidelser. Det ble også vist at både unipolare og bipolare pasienter hadde en større prosentandel alkohol- og stoffmisbruk enn kontrollgruppen. I denne studien ble det også vist til The Epidemiologic Catchment Area Study (1991) hvor man fant at prevalensen for alkoholmisbruk hos pasienter med mani var 5,4, og hos de med alvorlig depresjon 1,6, samt at prevalensen for stoffmisbruk/-avhengighet hos de maniske var 10,7, og hos de med alvorlig depresjon 3,6. Også her ser vi høyere tall for bipolare enn unipolare pasienter.

### *ÅRSAKER TIL KOMORBIDITET*

Det er per i dag ingen endelig forklaring på komorbiditeten og årsaken til at disse lidelsene ofte opptrer sammen, skjønt man ser mange mønster.

Kessler og Price (1993) skiller mellom en direkte og en indirekte årsakssammenheng mellom lidelsene, der den direkte sammenheng innebærer at den sekundære lidelsen utløses av den primære lidelsen, for eksempel depresjon utløst av de farmakologiske effektene av alkohol, mens den indirekte sammenheng innebærer sekundære effekter av den primære lidelsen, for eksempel alkoholmisbruk som et resultat av selvmedisinering av depresjon. En tredje mulig forklaring er en utvidelse av den indirekte årsaksmodellen, der nye risikofaktorer for den komorbide lidelsen oppstår som en konsekvens av den primære lidelsen, for eksempel arbeidsledighet som følge av alkoholmisbruk, som igjen utløser en depresjon (Swendsen & Merikangas, 2000).

En annen forklaring på komorbiditet er at begge lidelsene deler felles etiologiske faktorer, som for eksempel genetiske faktorer, sosiale miljøfaktorer, biologiske miljøfaktorer og faktorer i fosterlivet (Swendsen & Merikangas, 2000).

De direkte og indirekte årsaksmekanismene skulle da også innebære at behandling av den primære lidelsen samtidig vil føre til bedring av den sekundære lidelsen. Dette er vist i en studie av Brown et al. (1995) hvor man bl.a. sammenliknet endringene i depressive symptomer blant inneliggende menn med primær alkoholavhengighet og sekundær depresjon

og primær depresjon med sekundær alkoholavhengighet. Bedring av de depressive symptomer i løpet av en abstinensperiode på 4 uker ble observert blant pasientene med alkoholavhengighet og sekundær depresjon, mens de vedvarte blant de deprimerte med sekundær alkoholavhengighet. Dette kan tyde på at primær alkoholisme kan spille en viktig rolle i både etiologien, persistensen og alvorlighetsgraden av depresjonen, og hypotesen støttes av bl.a. Mueller et al. som i en studie fra 1994 viste at dobbelt så mange deprimerte pasienter uten et alkoholmisbruk, eller som var tørrlagte, ble kvitt depresjonen i forhold til deprimerte med et aktivt alkoholmisbruk (Swendsen & Merikangas, 2000).

Det er imidlertid også studier som viser liten eller ingen sammenheng mellom depresjonens alvorlighetsgrad og misbrukslidelsen. I en analyse av 41 pasienter fant Miller et al. (1996) at depresjonen ikke hadde noen innvirkning på rusmisbruket etter ett års abstinens, og nyere prospektive studier av Araujo et al. (1996) på heroin- og kokainavhengige pasienter viser heller ingen forskjell i depressive symptomer blant de som fullførte behandlingen, og de som trakk seg ut (Swendsen & Merikangas, 2000).

I likhet med disse kliniske studiene, viser heller ikke epidemiologiske studier noen entydig mekanisme for komorbiditet. Swendsen et al. (1998) sammenliknet mønster for oppstart av komorbide lidelser fra The Epidemiologic Catchment Area (ECA) og The National Comorbidity Survey (NCS). I NCS-studien fant man at alkoholisme oftere oppstår i forkant av depresjonen enn i etterkant av den, mens det i ECA-studien ikke var noen forskjell i oppstart. Begge studiene viste imidlertid at når et individ lider av både alkoholisme og depresjon, vil hver lidelse øke alvorlighetsgraden av den andre, og alkoholisme var langt sterkere forbundet med forverrelse av de depressive symptomene enn motsatt (Swendsen & Merikangas, 2000). Dette er nok et bidrag til det direkte og indirekte årsaksmønsteret.

Tvillingstudier beskrevet av Swendsen og Merikangas (2000) viser kun en svak sammenheng mellom sykdomsanleggene for alkohol og depresjon. Hva angår de andre rusmidlene, inneholder studiene for lite data til å kunne trekke noen konklusjoner. Hovedproblemet med tvillingstudiene rundt dette temaet, er at de har vanskelig for å skille miljøfaktorer klart fra genetiske faktorer, og adopsjonsstudier vil i denne sammenheng derfor være mer nyttig. Swendsen og Merikangas refererer til en slik adopsjonsstudie gjort av Goodwin et al. (1973, 1977), hvor man imidlertid ikke kunne finne økte forekomster av depresjon blant barna til alkoholavhengige biologiske foreldre sammenliknet med barna til de friske kontrollene. De viser også til en nyere studie gjort av Ingraham og Wender (1992), hvor det derimot ble påvist høyere forekomst av både stemningslidelser og rusmisbruk blant

biologiske slektninger til adopterte med stemningslidelser, sammenliknet med adoptivkontrollene (Swendsen & Merikangas, 2000).

Swendsen og Merikangas så også på familiestudier for å finne felles genetiske faktorer. De referer til en rekke studier som kun gir svak støtte til en slik genetisk forklaringsmodell. Videre har de tatt for seg "The Yale Family Study of Comorbidity of Substance Disorders", som særlig går inn på komorbiditet mellom stemningslidelser og alkoholavhengighet. Her så man på 226 personer med stemningslidelser og/eller angstlidelser, med eller uten alkoholmisbruk/-avhengighet, og deres 1053 voksne førstegrads slektninger, og sammenliknet disse med friske kontroller. Studien viste en klar sammenheng mellom stemningslidelser og alkoholmisbruk også blant slektningene til pasientene, og at alkoholavhengighet er en familiær lidelse med en tredoblet risiko for alkoholisme blant førstegrads slektninger av alkoholikere sammenliknet med friske kontroller. Man fant likevel ingen bevis for at noen av stemningslidelsene ga økt risiko for alkoholavhengighet hos familiemedlemmene.

Det er også studier som viser at pasienter med bipolar type I og et samtidig rusmisbruk har en større familiær forekomst av mani enn bipolare uten en slik misbrukslidelse (34,2% vs. 18,8%), og tallene var omtrent de samme både for primære og sekundære bipolare pasienter (Winokur et al., 1998). Da alkohol, cannabis og sentralstimulerende stoffer var de rusmidlene som hyppigst ble brukt, kom man med hypotesen om en mulig genetisk sammenheng mellom bipolar type I lidelser og misbruk av disse rusmidlene.

Til tross for disse tendensene, har man likevel ikke kunnet trekke noen konklusjoner om et klart familiært mønster.

Som en oppsummering kan man altså si at man til nå ikke har greid å finne noen klar årsak til komorbiditeten. Det vil trolig ikke være feilaktig å påstå at en kombinasjon av de ulike årsakssammenhengene og faktorene spiller inn, og at man derfor heller ikke finner noe entydig mønster.

### *ALDER FOR OPPSTART AV LIDELSENE*

Undersøkelser gjort bl.a. av Morrison (1974), Strakowski et al. (1996, 1998) og DelBello et al. (1998) tyder på at et alkoholmisbruk i forkant av en bipolar lidelse er forbundet med en høyere alder for oppstart av den bipolare lidelsen enn blant bipolare

pasienter uten et slikt primært alkoholmisbruk (Strakowski et al., 2000). I en annen studie er det funnet samme tendens også for andre rusmidler enn alkohol, men funnene må undersøkes nærmere (DelBello et al., 1999). I denne studien ble det påvist at gjennomsnittlig alder for oppstart av den affektive lidelsen var høyere for bipolare pasienter med et primært alkoholmisbruk (27,6 år) enn for bipolare pasienter uten et forutgående alkoholmisbruk (20,6 år). Disse funnene kan tyde på at de affektive episodene hos bipolare pasienter med et primært alkoholmisbruk ikke "framskyndes" før etter mange års alkoholmisbruk. Denne pasientgruppen kan derfor ha en mindre alvorlig bipolar lidelse der et alkoholmisbruk er nødvendig for å provosere fram sykdommen.

Det er derfor lagt fram en teori om at bipolare pasienter med et forutgående alkoholmisbruk har lavere familær risiko for å utvikle bipolare lidelser enn bipolare pasienter uten et slikt alkoholmisbruk (Strakowski et al., 2000). DelBello et al. (1999) påviste en lavere forekomst av affektive lidelser (bipolar lidelse eller alvorlig depresjon) blant første grads slektninger til pasienter med bipolare lidelser og forutgående alkoholmisbruk enn blant første grads slektninger til pasienter med bipolare lidelser uten et slikt forutgående alkoholmisbruk. Pasienter med en gjennomsnittlig alder for oppstart av den affektive lidelsen på 25 år eller mindre hadde høyere familieforekomst av affektive lidelser enn pasientene med en høyere alder for oppstart av lidelsen (12 % vs. 4 %). Dette forsterker teorien om en lavere familær risiko blant bipolare pasienter med et primært alkoholmisbruk.

DelBello et al. diskuterte muligheten for at alkoholmisbruket framskynder den bipolare lidelsen hos pasienter som ellers har en lav familær risiko for å utvikle sykdommen, og at disse pasientene trolig ikke ville blitt syke om det ikke hadde vært for det forutgående alkoholmisbruket. For å finne en slik eventuell kompleks sammenheng mellom alkohol og bipolare lidelser, kreves det nærmere undersøkelser.

Det er imidlertid gjort undersøkelser som strider noe imot disse funnene. Winokur et al. (1998) fant at bipolare pasienter med samtidig rusmisbruk var gjennomsnittlig yngre ved oppstart av den affektive lidelsen (20,3 år) enn de bipolare pasientene uten en slik misbrukslidelse (26,0 år). Pasientene ble her ikke inndelt i primære og sekundære bipolare, og rusmisbruket inkluderte dessuten ikke alkohol som DelBello og Strakowski et al. fokuserte på. Winokur et al. forklarte dette funnet med at dersom rusmisbruket framkalte eller framprovoserte de affektive symptomene hos bipolare pasienter, så ville også bipolare pasienter med et samtidig rusmisbruk ha en tidligere oppstart av sykdommen enn de pasientene som ikke hadde et samtidig rusmisbruk. I samme studie vises det også til en

tidligere studie gjort av Feinman og Dunner (1996), hvor man så på bipolare med et sekundært rusmisbruk, bipolare uten en misbrukslidelse, og rusmisbrukere med en sekundært oppstått bipolar lidelse, og også her fant man en lavere alder for oppstart av den bipolar lidelsen hos de bipolare med et komorbid rusmisbruk, i forhold til pasientene med en bipolar lidelse alene.

Pasientene med en bipolar lidelse og et samtidig rusmisbruk hadde dessuten færre sykdomsepisoder i løpet av oppfølgingsperioden enn de bipolare uten et slikt rusmisbruk (1,9 vs. 2,7). Heller ikke her var alkohol inkludert. Dette funnet forklarte Winokur et al. med at de bipolare pasienter uten rusmisbruk er mer utsatt til å utvikle sykdomsepisoder fordi pasientene med samtidig rusmisbruk trenger den ekstra effekten av selve rusmidlet for å utvikle symptomer og dermed kan ha en mindre alvorlig lidelse.

### *SAMMENHENG MELLOM DE ULIKE RUSMIDLENE OG DE ULIKE LIDELSENE/SYMPTOMENE*

Flere undersøkelser tyder på at alkoholmisbruk kan være forbundet med depresjon, mens cannabismisbruk kan være forbundet med mani.

Strakowski et al. viste i 2000 et mønster der alkoholmisbruk primært var assosiert med depressive symptomer, mens cannabismisbruk primært var assosiert med mani. Dette funnet mente de kunne tyde på at hvert av de to rusmidlene enten maskerer eller øker de affektive symptomene, eller omvendt at de affektive symptomene kan være et resultat av et brått opphør av rusmisbruket, slik at de dermed egentlig kan være abstinenssymptomer. Teoriene trenger imidlertid å bli studert nærmere.

Baethge et al. fant også samme tendens i en studie fra 2005. Av pasienter med bipolar type I lidelse så de at pasientene uten noe komorbid rusmisbruk hadde depressive perioder som til sammen varte like lenge som de maniske periodene. Cannabisuavhengige pasienter tilbrakte mer tid i maniske perioder, mens de alkoholavhengige pasientene hadde større problemer med depresjon. Funnene var likevel ikke statistisk signifikante da det var et tydelig overlapp i bruken av begge stoffer blant pasientene.

Flere studier viser også en økende tendens til bruk av sentralstimulerende stoffer blant pasienter med bipolare lidelser. Winokur et al. (1998) viste at bruk av sentralstimulerende stoffer som bl.a. kokain og amfetamin var hyppigere hos pasienter med bipolare affektive lidelser enn hos pasienter med unipolare affektive lidelser og kontroller. Studien kom deretter

med en hypotese om at sentralstimulerende stoffer muligens har en spesiell effekt på bipolare pasienter, og at pasientene forsøker å gjenoppleve symptomene på mani ved bruk av slike stoffer. Dette krever imidlertid nærmere undersøkelse.

## *BEHANDLING*

Dobbeltdiagnoser utgjør en særlig utfordring for helsevesenet. I og med at det i mange tilfeller er svært vanskelig å bestemme hvilken av lidelsene som oppstod først og som er den primære og tilgrunnliggende lidelsen, blir det derfor også vanskelig å vite hva man skal konsentrere behandlingen om; depresjonen eller rusmisbruket. Den neste utfordringen blir å finne en behandlingsform som dekker begge lidelsene og som har virkning på begge.

Pasienter med dobbeltdiagnoser krever ofte et godt samarbeid mellom ulike hjelpeinstanser, noe som til nå har vist seg å være vanskelig. Disse pasientene er ressurskrevende og påfører samfunnet store kostnader. Behandlingsopplegget fører ofte til at pasientene blir "kasteballer" mellom ulike hjelpeinstanser, der ingen føler seg kompetente til å påta seg ansvaret for behandlingen (Skjøtskift, 2002).

En grundig anamnese er særlig viktig hos disse pasientene, slik at man tidligst mulig får satt riktig diagnose. God diagnostikk er nøkkelen til god behandling. Ofte vil det være til hjelp å hente inn komparentopplysninger fra pårørende, fastlegen etc. Flere pasienter er blitt feildiagnostisert, hvor særlig personlighetsforstyrrelser blir satt som diagnose. Det hender også at man etter grundigere anamnese finner bipolare symptomer hos en pasient man mente hadde en unipolar lidelse, noe som følgelig får behandlingsmessige konsekvenser. Rusmisbruk ved affektive lidelser fører også til spesielle problemer innenfor diagnostikken, da rusmiddelet i seg selv kan føre til en maskering av symptomene, eventuelt virke som en forverrende eller utløsende faktor av de.

Forskning tyder også på at pasienter som har hatt en ubehandlet bipolar lidelse over flere år kan utvikle en lavere terskel for utløsning av depressive og maniske episoder, slik at episodene etter hvert kommer med mindre og mindre mellomrom, og slik at lidelsen da også blir vanskeligere å behandle. Dette fenomenet kalles "kindling" (Post et al., 2001, Dienes et al., 2006). Videre er det kommet en stress-sensitiveringshypotese som går ut på at ulike stressfaktorer kan utløse episoder og medvirke til bipolar kindling. Eksempler på slike stressfaktorer er bl.a. psykososiale faktorer og ulike rusmidler. Med tiden kan episodene også oppstå spontant uten denne stressfaktoren fordi hjernen er blitt sensitivisert og trenger etter

hvert svakere stimuli fra stressfaktoren for å utløse en episode. Mange forskere påpeker derfor nødvendigheten med tidlig behandling for å unngå dette kindling-fenomenet.

Det bør også nevnes at behandling av rusmisbrukere ofte er en utfordring i seg selv, da mange av disse pasientene mangler motivasjon til behandling. Det er derfor viktig at en del av behandlingen angriper nettopp dette problemet.

Det er imidlertid fortsatt mangel på forskning innenfor dette området, og det er per i dag ingen klare og entydige opplegg til behandling og håndtering av pasienter med denne typen dobbeltdiagnoser. De færreste behandlingsformene ser ut til å ha effekt både på de affektive symptomene og samtidig også på rusmisbruket, og som oftest er det rusmisbruket som behandlingen ikke har effekt på.

Nedenfor følger en kort oppsummering av spesifikke behandlingsformer som det er gjort forskning på i de senere år.

### Medikamentell behandling

En kombinasjon av medikamenter som stimulerer GABAerg aktivitet og selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) ser ut til å kunne være et alternativ ved behandling av pasienter med bipolare lidelser og samtidig rusmisbruk (Kosten og Kosten, 2004). Mange rusmidler aktiverer det mesolimbiske dopamin-systemet, som trolig bidrar til de ulike effektene som rusmidlene gir. GABA er en potent inhibitor av dette mesolimbiske dopamin-systemet, og inntak av medikamenter som gir en økning av GABA, vil derfor kunne redusere disse rusmidleeffektene. Kosten & Kosten framhevet valproat, et antiepileptikum, som har denne virkningen. I tillegg til å være et stemningsstabiliserende medikament med effekt på de maniske symptomene, ser det også ut til å redusere alkoholabstinenser samt motvirke tilbakefall av alkoholmisbruket etter endt behandling. Dette funnet krever imidlertid mer forskning.

Lamotrigin er et annet antiepileptikum som også har en stemningsstabiliserende effekt, men med spesiell virkning på de depressive symptomene. Nyere studier har vist en lovende effekt hos bipolare pasienter med komorbid kokainmisbruk (Brown et al, 2006). Mer forskning er imidlertid nødvendig for å se om lamotrigin også kan ha effekt hos bipolare pasienter med annen type rusmisbruk.

Litium er mye brukt i langtidsbehandlingen av bipolare lidelser, og på 70- og 80-tallet ble det dessuten framsatt teorier om at medikamentet også var effektivt i å redusere alkoholinntaket hos alkoholikere. Nyere studier har imidlertid ikke vist dette, og virkningen



av litium på alkoholmisbruket er i så fall mer indirekte enn direkte, i og med at litium reduserer risikoen for å utvikle mani, og dermed også risikoen for et økt alkoholinntak som følge av de maniske symptomene (Scott et al., 1998).

Ved alvorlige tilfeller av depresjoner og bipolare lidelser, som bipolar type I og psykotiske og nærpsykotiske tilstander, er det dessuten aktuelt å legge til et antipsykotikum i det medikamentelle behandlingsregimet. Enkelte nyere antipsykotika ser etterhvert ut til å kunne ha en viss stemningsstabiliserende effekt og brukes også i økende utstrekning som monoterapi eller sammen med andre medikamenter overfor bipolare pasienter. Det ser imidlertid ikke ut til at det hittil er publisert noen studier for å se om de også kan ha effekt på pasienter med komorbid rusmisbruk. ECT er også en behandlingsform som er aktuell for pasienter med dype depresjoner, men for å finne en eventuell effekt på rusmisbruk kreves det mer forskning.

Flere studier tyder på at medikamentell behandling av depresjoner og komorbid rusmisbruk i de fleste tilfeller har begrenset eller ingen effekt på rusmisbruket, mens de depressive symptomene ofte fjernes eller reduseres (Scott et al., 1998, Camarasa et al., 2004). Dette gjelder også pasienter som er under behandling med metadon for sitt rusmisbruk (Scott et al., 1998), men her ble det samtidig advart mot bruk av tricykliske antidepressiva, da metadon reduserer metabolismen av disse, og uheldige bivirkninger, særlig antikolinerge, kan derfor bli framtrepende og problematiske.

Likevel er det antydnet at behandling med et SSRI er mer effektivt enn placebo i å redusere både de depressive symptomene og alkoholinntaket hos pasienter med alvorlige depresjoner og samtidig alkoholmisbruk, uten at det var presisert hvilket SSRI det i denne sammenheng var snakk om (Scott et al., 1998).

Desipramin, et tricyklisk antidepressivum, og fluoxetin, et SSRI, har også vist seg å ha virkning både på de depressive symptomene og på alkoholmisbruket ved behandlingsstart etter en abstinensperiode (Pettinati, 2004). Tricykliske antidepressiva har imidlertid høy toksisitet og kan gi flere alvorlige bivirkninger i forhold til ulike serotonerge og noradrenerge reopptakshemmere, og disse medikamentene har man i den senere tid gått mer og mer bort fra. Sertofren, hvor virkestoffet er desipramin, er avregistrert i Norge og finnes derfor ikke på markedet her lengre.

Pettinati (2004) påpekte også at flere tidligere studier har vist at alkoholikere ofte trenger høyere daglige doser av antidepressive medikamenter i forhold til øvrige deprimerte pasienter for at full effekt skal kunne oppnås.

Av dette fremkommer det relativt tydelig at det ikke fins noe tydelig medikamentelt behandlingsopplegg for pasienter med affektive lidelser og komorbid rusmisbruk, og at det mangler forskning på området. Det er få studier som har kunnet vise at den medikamentelle behandlingen har effekt både på den affektive lidelsen og samtidig også på rusmisbruket.

### Psykoterapeutisk behandling

En rekke studier tyder også på at ikke bare medikamentell, men også psykoterapeutisk behandling har effekt ved affektive lidelser og komorbid rusmisbruk. Carroll (2004) mener at atferdsterapi av flere årsaker har en positiv effekt. Først og fremst kan den redusere rusmisbruket, den kan lette symptomene ved stemningslidelsen, den kan øke motivasjonen til og engasjementet for behandlingen, den kan øke compliance ved medikamentell behandling, lette på andre symptomer eller komorbide tilstander som ofte følger slike dobbeltdiagnoser, og til slutt også forhindre tilbakefall etter endt behandling. De ulike formene for psykoterapi hadde imidlertid ikke alle disse positive virkningene alene.

Motivasjonsforberedning så ut til å være viktig i startfasen av behandlingen ved å øke motivasjonen til og engasjementet for selve behandlingen, samt holde pasienten i et stabilt terapeutisk program som muliggjorde etablering og oppstart av bl.a. medikamentell behandling. Kognitiv terapi og atferdsterapi så ut til å ha en moderat effekt på rusmisbruket og de depressive symptomene, mens motivasjonsterapi for å få pasienten til å fortsette og fullføre behandlingen hadde god virkning på selve rusmisbruket, både i den generelle befolkning, og også blant pasienter med komorbide tilstander (Carroll, 2004).

J. Scott et al. (1998) fant at særlig kognitiv terapi, atferdsterapi og interpersonell terapi (IPT) var effektive psykoterapeutiske behandlingsformer ved komorbide tilstander. En kombinasjon av psykoterapeutisk og medikamentell behandling så imidlertid ut til å være mer effektiv enn hver av disse behandlingsformene alene. I samme studie viser han til tidligere studier av Carroll et al. (1994, 1995), som fant at dette var aktuelt for depresjoner og samtidig kokainmisbruk, der desipramin var effektivt mot de depressive symptomene, men hadde liten effekt på selve kokainmisbruket, mens kognitiv terapi og atferdsterapi hadde bedre virkning på kokainmisbruket, men liten virkning på de depressive symptomene.

Hovedstrategiene ved kognitiv terapi inkluderte motivasjonsbearbeidelse, trening i sosiale ferdigheter og forberedelse til å tre inn i samfunnet igjen, noe som inkluderer støtte fra

samfunnet og omgivelsene, særlig evt. ektefeller, samt å lage opplegg for rehabilitering og vedlikehold av abstinenser etc.

## *DISKUSJON*

Det meste av litteraturen omkring temaet affektive lidelser og komorbid rusmisbruk bekrefter at disse lidelsene ofte opptrer sammen. Det er imidlertid ingen studier som har kunnet forklare sammenhengen mellom lidelsene og årsaken til at de så ofte opptrer sammen, til tross for at man ser mange mønster. Det at resultatene er sprikende, gjør at man ikke kan trekke noen faste konklusjoner, og man må i dag støtte seg til teorien om at årsaken trolig er kompleks med kombinasjoner av etiologiske faktorer, deriblant genetiske faktorer.

Pasienter med denne typen dobbeltdiagnoser har tilsynelatende en mer komplisert lidelse enn pasienter med kun én av lidelsene alene. Det er derfor innlysende at disse pasientene også har en mer behandlingskrevende lidelse hvor de tradisjonelle behandlingsformene for enkeltlidelsene ofte ikke strekker til. Det er imidlertid svært få studier som har kunnet påvise et behandlingsregime som har effekt både på den affektive delen av sykdommen, og samtidig også på rusmisbruket, særlig på den medikamentelle siden.

I noen tilfeller vil det være en direkte eller indirekte årsakssammenheng for de komorbide lidelsene. I de tilfellene hvor man vet hvilken av lidelsene som oppstod først, har man et bedre utgangspunkt for oppstart av behandlingen, i det man kan forsøke å rette behandlingen mot den primære lidelsen for på den måten også bli kvitt den sekundært oppståtte lidelsen, noe som også har vist seg å ha effekt.

I mange tilfeller er diagnosen imidlertid vanskelig å stille, noe som kan føre til feildiagnostisering og ignorering av hypomane eller maniske symptomer, slik at bl.a. bipolaritet ikke kommer fram. Det må derfor poengteres at det i disse pasientgruppene er svært viktig å ta seg tid til en grundig anamnese og å innhente komparentopplysninger for å nærme seg en mest mulig korrekt diagnose. På den måten kan man også bedre finne ut hvilken av lidelsene som oppstod først, og dermed også behandle denne.

Psykoterapi i kombinasjon med medikamentell behandling er kanskje den behandlingsformen som har vist seg å ha best effekt på de komorbide lidelsene som her er diskutert. Motivasjonsforberedelse i startfasen, samt kognitiv terapi og atferdsterapi sammen med psykofarmaka, kan føre til en bedring av begge lidelsene, da de ulike behandlingsformene har effekt på ulike sider av sykdomsbildet.

Til slutt må det nevnes at dette er et felt i psykiatrien som fortsatt har store hull, særlig hva angår å finne sammenhengen mellom lidelsene og årsaken til at de så ofte opptrer sammen. Til tross for at enkelte studier viser sterke familiære tendenser, er det også studier som ikke tyder på det. Man har kommet fram til mange hypoteser, som i og for seg er godt dokumenterte, men mange av studiene er også motstridende. Før man kan trekke flere konklusjoner, kreves det helt klart mer forskning på området.

## REFERANSER

- Baethge C., Baldessarini, R. J., Khalsa, H. K., Hennen, J., Salvatore, P., Tohen, M. (2005): Substance Abuse in First-Episode Bipolar I Disorder: Indications for Early Intervention. *Am. J Psychiatry* 2005; 162:1008-1010
- Brown, E. S., et al (2006): Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence. A replication and extension study. *J. Affect. Disorders* 93 2006; 93:219-222
- Camarasa, X., Lopez-Martinez, E., Duboc, A., Khazaal, Y., Zullino, D. F. (2005): Escitalopram/reboxetine combination in depressed patients with substance use disorder. *Progr. Neuro-Psychopharm. Biol. Psychiatry* 2005; 29:165-168
- Carroll, K. M. (2004): Behavioral Therapies for Co-occurring Substance Use and Mood Disorders. *Biol. Psychiatry* 2004; 56:778-784
- DelBello, M. P. Strakowski, S. M., Sax, K. W., McElroy, S. L., Keck Jr., P. E., West, S. A., Kmetz, G. F. (1999): Familial rates of affective and substance use disorders in patients with first-episode mania. *J. Affect. Disorders* 1999; 56:55-60
- Dienes, K. A., Hammen, C., Henry, R. M., Cohen, A. N., Daley, S. E. (2006): The stress sensitization hypothesis: Understanding the course of bipolar disorder. *J. Affect. Disorders* 2006; *in press*
- Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulic, M., Landau, S., Goldstein, L. H. (2005): The Maudsley Bipolar Disorder Project: Executive Dysfunction in Bipolar Disorder I and Its Clinical Correlates. *Biol. Psychiatry* 2005; 58:859-864
- Goodwin, R. D., Stayner, D. A., Chinman, M. J., Wu, P., Tebes, J. K., Davidson, L. (2002): The Relationship Between Anxiety and Substance Use Disorders Among Individuals With Severe Affective Disorders. *Compr. Psychiatry* 2002; 43:245-252
- ICD-10, Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer, 10.revisjon, Norsk utgave 2005, Sosial- og helsedirektoratet, WHO, 4.opplag
- Kosten, T. R., Kosten, T. A. (2004): New Medication Strategies for Comorbid Substance Use and Bipolar Affective Disorders. *Biol. Psychiatry* 2004; 56:771-777
- Malt, Retterstøl og Dahl: Lærebok i psykiatri. 2. utgave, 2. opplag 2004. Gyldendal Norsk Forlag AS
- Merikangas et al. (1998): Comorbidity of Substance Use Disorders With Mood and Anxiety Disorders: Results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict. Behav.* 1998; 23:893-907
- Pettinati, H. M. (2004): Antidepressant Treatment of Co-occurring Depression and Alcohol Dependence. *Biol. Psychiatry* 2004; 56:785-792
- Post, R. M., Weiss, S. R. B., Leverich, G. S., Smith, M., Zhang, L. X. (2001): Sensitization and kindling-like phenomena in bipolar disorder: implications for psychopharmacology. *Clin. Neuroscience Research* 2001; 1:69-81

- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M.: Pharmacology Fourth Edition, 1999. Churchill Livingstone
- Skjøtskift, S. (2002): Dobbeltdiagnose – mangedobbelt problem. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 25:122
- Scott, J., Gilvarry, E., Farrell, M. (1998): Managing anxiety and depression in alcohol and drug dependence. Addict. Behav. 1998; 23:919-931
- Statens Institutt for Rusmiddelforskning (2005): Narkotikasituasjonen i Norge og dens utvikling: [http://www.sirus.no/fhp/d\\_emneside/cf/hPKey\\_2752/hParent\\_85/hDKey\\_8](http://www.sirus.no/fhp/d_emneside/cf/hPKey_2752/hParent_85/hDKey_8)  
Antall narkotikamisbrukere:  
[http://www.sirus.no/fhp/d\\_emneside/cf/hPKey\\_2753/hParent\\_85/hDKey\\_8](http://www.sirus.no/fhp/d_emneside/cf/hPKey_2753/hParent_85/hDKey_8)  
Antall alkoholmisbrukere:  
[http://www.sirus.no/fhp/d\\_emneside/cf/hPKey\\_2756/hParent\\_85/hDKey\\_8](http://www.sirus.no/fhp/d_emneside/cf/hPKey_2756/hParent_85/hDKey_8)
- Strakowski S. M., DelBello, M. P., Fleck, D. E., Arndt, S. (2000): The Impact of Substance Abuse on the Course of Bipolar Disorders. Biol. Psychiatry 2000; 48:477-485
- Swendsen, J. D., Merikangas, K. R. (2000): The Comorbidity of Depression and Substance Use Disorders. Clin. Psychiatry Review 2000; 20:173-189
- Tate, S. R., Brown, S. A., Unrod, M., Ramo, D. E. (2004): Context of relapse for substance-dependent adults with and without comorbid psychiatric disorders. Addict. Behav. 2004; 29:1707-1724
- Vieta, E., Colom, F., Martinez-Arán, A., Benabarre, A., Reinares, M., Gastó, C. (2000): Bipolar II Disorder and Comorbidity. Compr. Psychiatry 2000; 41:339-343
- Winokur, G., Turvey, C., Akiskal, H., Coryell, W., Solomon, D., Leon, A., Mueller, T., Endicott, J., Maser, J., Keller, M. (1998): Alcoholism and drug abuse in three groups – bipolar I, unipolars and their acquaintances. J. Affect. Disorders 1998; 50:81-89

## Vedlegg til 5.årsoppgave, Marte Broks mk-01

Det står i informasjonsheftet for 5.årsoppgaven under *Formelle krav til utforming av 5.årsoppgaven* at referansene skal nummereres i den rekkefølgen de opptrer i teksten, og at de skal identifiseres i teksten med tall. Min veileder foreslo imidlertid å ordne referansene på den måten som er gjort i denne oppgaven fordi han mener dette er mer oversiktlig og dessuten en vanlig måte å gjøre det på, og jeg valgte derfor å gjøre det slik.

Marte Broks