

LITTERATUR

- Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:568-75.
- Weinberg GL. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
- Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:1998-2002.
- Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GE et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
- Litz RJ, Popp M, Stehr SN et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
- Warren JA, Thoma RB, Georgescu A et al. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008;106:1578-80.
- Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007;107:516-7.
- McCutchen T, Gerancher JC. Early lipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:178-80.
- Bania TC, Chu J, Perez E et al. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium and saline. *Acad Emerg Med* 2007;14:105-11.
- Perez E, Bania TC, Medlej K et al. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* 2008;15:1284-9.
- Tebutt S, Harvey M, Nicholson T et al. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006;13:134-9.
- Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49:178-85.
- Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Caillelo DP et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-5.
- <http://lipidrescue.squarespace.com/post-your-cases/post/633455> (6. juni 2009).
- Finn SD, Uncles DR, Willers J et al. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 2009;64:191-4.
- Young AC, Velez Li, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80:591-93.
- www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latoxicity07.pdf (6. juni 2009).
- Mazoit Jean-Xavier. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-6.
- Hicks Shawn. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009;111:138-46.
- Harvey M, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg* 2009;108:1163-8

Risiko for affektiv lidelse ved multipel sklerose

Elsebeth Nylev Stenager², Kurt Bjerregaard Stage¹ & Egon Stenager³

Adskillige undersøgelser har vist, at multipel sklerose (MS) er forbundet med en øget risiko for affektiv lidelse og en øget selvmordsrisiko [1-6]. Formålet med den aktuelle statusartikel er at komme med forslag til opdatering af de danske retningslinjer for udredning og behandling af affektiv lidelse hos MS-patienter på baggrund af internationale rekommandationer [7].

PRÆVALENS

Variationen i prævalensen af depression hos MS-patienter er stor og afhænger af, i hvilken klinisk sammenhæng patienterne indgår. I et canadisk studie fandt man på baggrund af en befolkningsundersøgelse, der var baseret på 115.071 personer, som blev screenet med The Composite International Diagnostic Interview Short Form for Major Depression, at 25,9% af de 18-45-årige MS-patienter havde depression, hvilket var en fordobling i forhold til baggrundsbefolkningen [1]. *Chavastiak et al* [2] undersøgte medlemmer af MS-patientforeningen i Kings County, Washington State, USA, med et spørgeskema. De fandt, at 41% af patienterne havde depression vurderet med Center for Epidemiological Studies – Depression Scale (CES-D) > 16. I alt 29% havde moderat til svær depression, CES-D > 21. I en ny dansk undersøgelse [3] fandt man, at patienter, der var diagnosticeret

med MS, havde en 4,75 gange så stor sandsynlighed for at få udskrevet antidepressiv medicin end en alders- og køns- og kalendermatchet kontrolgruppe fra baggrundsbefolkningen. Der er således stor forskel på prævalensen af depression afhængigt af, i hvilken klinisk sammenhæng og med hvilket redskab prævalensen er vurderet.

ÆTIOLOGI

Depression

Ætiologien til depression hos MS-patienter kan for ca. 40% forklares af organiske skader, der er påvist ved magnetisk resonans (MR)-skanning (**Figur 1**). Andre forklarende forhold kan være de psykosociale forhold, herunder usikkerhed og bekymring i forhold til

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Afdeling, Odense Universitets-hospital,
2) Institut for Helse-tjenesteforskning og Institut for Regional Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, og
3) Sydjysk Scleroseklinik (Sønderborg, Esbjerg Vejle)

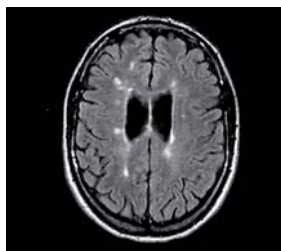


FORKORTELSER

BDI = Beck Depression Inventory
CBT = kognitiv adfærdsterapi
CES-D = Center for Epidemiological Studies – Depression Scale
ECT = elektrokonvulsiv behandling
HAM-D = Hamiltons depressionsskala
MDI = Major Depression Inventory
MS = multipel sklerose
SSRI = selektive serotoningenoptagelseshæmmere
TCA = tricyklisk antidepressivum

 FIGUR 1

Magnetisk resonans-skanning af patient med multipel sklerose.



fremtiden, handikappets omfang, sociale konsekvenser og evnen til følelsesmæssigt at klare en kronisk sygdom [8, 9]. Herudover har man fundet sammenhæng mellem depression og endokrin dysfunktion, autoimmune dysregulationer, kognitiv dysfunktion og træthed [10].

Mani

MS-patienter er mere sårbare end andre over for udvikling af mani (bipolær sygdom) [6, 11]. I en enkelt undersøgelse er der fundet en prævalens på 13% mod 1% i baggrundsbeholdningen [11]. Dette kan forklares med organisk betingede hjerneforandringer. Læsioner og atrofi i hjernen hos MS-patienterne kan i sig selv medføre stemningsustabilitet. I en lille gruppe er der fundet en sammenhæng mellem agitation og læsioner samt mellem atrofi, eufori og disinhibition.

Det kunne tyde på, at behandling, som stiler mod at mindske de organiske skader, kan reducere risikoen for at udvikle MS-relateret bipolær sygdom.

DIAGNOSE

Depressionsdiagnosen i henhold til International Classification of Diseases (ICD)-10 kan være vanskelig at stille hos MS-patienter, da der er en del overlappende symptomer mellem MS og depression. Det anbefales at benytte velkendte diagnostiske instrumenter. Til screening for depression hos MS-patienter anbefales at anvende Beck Depression Inventory (BDI). Hvis BDI-scoren er over 13, bør patienten undersøges yderligere for tilstedeværelse af behandlingskrævende depression. En sådan undersøgelse bør omfatte en grundig psykiatrisk anamnese og en klinisk vurdering af de depressive symptomer. Den forkortede version af BDI er fundet særlig anvendelig til screening af patienter med somatiske problemstillinger, som f.eks. træthed og smerter. The Goldman Consensus Group anbefaler anvendelse af enten BDI eller Hamiltons Depressionsskala (HAM-D) til diagnostik af depression ved patienter med neurologiske lidelser [8]. Det skal dog understreges, at hverken BDI eller HAM-D er beregnet til at diagnosticere

depression med, men primært anvendes til vurdering af depressionens sværhedsgrad. En grundig klinisk undersøgelse, som ovenfor beskrevet, er nødvendig for at stille diagnosen.

Spørgeskemaet Major Depression Inventory (MDI) er valideret som diagnostisk instrument hos patienter med andre somatiske lidelser, men er endnu ikke valideret til brug hos patienter med MS.

BEHANDLING

Depression

Der findes kun en placebokontrolleret, dobbeltblindet undersøgelse af effekten af medicinsk behandling hos MS-patienter, og den er 20 år gammel [12]. I dette studie fandtes desimipramin, et tricyklisk antidepressivum (TCA), at være signifikant mere effektivt end placebo, men undersøgelsen var lille; 28 personer. Patienterne var generede af mange antikolinerge bivirkninger.

Andre åbne undersøgelser har vist, at selektive serotonin-genoptagelses-hæmmer (SSRI)-præparater er effektive til behandling af depression [13]. Undersøgelserne er generelt små. Der findes ingen dobbeltblindede, placebokontrollerede undersøgelser, og de relevante neurologiske data er sparsomme. De præparater, som er bedst undersøgt, er sertralin og fluvoxamin.

Man har fundet klinisk effekt hos 50% ved behandling med SSRI-præparater. De er bedre tålte end TCA-præparater vurderet i forhold til bivirkninger. Man har fundet, at 50% fik tilbagefald af depression ved seponering.

Det er dog generelt anbefalet at behandle depression hos MS-patienter med SSRI-præparater frem for TCA-præparater. Ved seksuelle bivirkninger kan man alternativt anvende mirtazapin, som dog giver vægtøgning og øget træthed. Endvidere sås hurtigere bedring på lavere doser end hos depressive uden MS, hvorfor det anbefales at starte med lav dosering og stige langsomt [14].

Mani

Bipolær sygdom kan behandles på samme måde som hos andre patienter. Man må dog være særlig opmærksom ved anvendelse af litium hos MS-patienter med blæreproblemer [14]. Der findes ingen undersøgelser, men klinisk erfaring har også vist effekt ved brug af stemningsstabiliserende præparater som litium, valproat, samt evt. antipsykotika som olanzapin eller quetiapin [14].

Steroidbehandling kan medføre en øget risiko for, at MS-patienter udvikler en mani. Anbefalingen er dog, at man fortsætter med steroidbehandlingen og samtidig behandler manien relevant.

PSYKOTERAPI

Der findes få og forholdsvis små undersøgelser til vurdering af, om psykoterapi har effekt som behandling af depression hos MS-patienter [15].

Mohr *et al* [16] har sammenlignet kognitiv behandling med støttende terapi og sertralinbehandling hos MS-patienter. Undersøgelsen viste, at sertralinbehandling og kognitiv behandling var signifikant mere effektivt end støttende behandling ved måling med BDI-18, men denne sammenhæng kunne ikke vises på Hamilton-skalaen. En anden undersøgelse har vist [17], at telefonbaseret kognitiv behandling havde signifikant bedre effekt på depressionen end sædvanlig behandling. På baggrund af den foreliggende ret beskedne og inkonklusive litteratur har et ekspertpanel, The Goldman Consensus Group [8], anbefalet at behandle depression hos MS-patienter med enten antidepressiva (SSRI-præparater) eller kognitiv adfærdsterapi og gerne i kombination, hvis der er mulighed herfor. I den kliniske session skal man være opmærksom på at anvende tydeligere tekster og et langsommere tempo end vanligt for at tage højde for MS-relaterede kognitive symptomer.

ELEKTROKONVULSIV TERAPI

Der foreligger kun kasuistiske meddelelser vedrørende behandling af MS-patienter med elektrokonvulsiv behandling (ECT). Der er set forværring hos en patient med øget antal læsioner med gadolineumopladning, hvorfor det til disse patienter anbefales at give forebyggende steroidbehandling i forbindelse med ECT-behandling.

BETAINTERFERON

I de fleste studier har man fundet en sammenhæng mellem betainterferonbehandling og risikoen for depression og selvmord. Der er tale om få patienter med en højere risiko, hvorfor det anbefales, at man behandler patienter, som tidligere har haft depressioner, med betainterferon, men under nøje overvågning af den psykiske tilstand.

Resultaterne af nogle undersøgelser har dog påvist, at interferonbehandling beskytter mod psykisk sygdom/depression. Hypotesen er, at det skyldes en positiv psykologisk respons på behandling af underliggende forandringer i hjernen. Hvis denne hypotese er korrekt, kan effektiviteten af psykiatrisk behandling blive understøttet af den aktuelle immunmodulerende behandling med betainterferon. Man mener endvidere, at er der depression i anamnesen, er det forhold prædiktivt for udvikling af depression, men dette gælder derimod ikke interferonbehandlingen [18]. Goldman-gruppen anbefaler derfor, at man monitorerer og behandler for depression ved behov,

men at interferonbehandling under disse omstændigheder godt kan iværksættes [8]. En fordel ved, at depressionen bliver behandlet, er, at der menes at kunne opnås bedre komplians til interferonbehandlingen [9].

Andre immunmodulerende behandlinger

Oversigt over glatimeracetatbehandling har ikke vist øget risiko for depression sammenlignet med betainterferonbehandling. Behandlingsprincipperne er således de samme som for betainterferon.

Behandling med nazulimab og mitoxantron foregår indtil videre i Danmark kun på enkelte udvalgte afdelinger. Depression er noteret som en blandt flere bivirkninger ved nazulimab, men nærmere undersøgelser er ikke foretaget. Overordnet må man indtil videre gøre sig de samme overvejelser som ved behandling med betainterferon.

KONKLUSION

På baggrund af ovenstående undersøgelser kan føl-



TABEL 1

Forslag til udredning og behandling af depression^a og mani^b hos patienter med multipel sklerose.

Diagnose	Udredning og behandling
Diagnostik	Screening med BDI eller HAM-D. Diagnosen stilles ved klinisk interview
Let til moderat depression	CBT kan anvendes til lettere depressioner, SSRI gerne i kombination med CBT, afhængig af tilgængelighed
Sværere depression	Kombinationsbehandling med TCA eller SSRI samt evt. CBT, så snart tilstanden tillader det. I sværere tilfælde ECT
Mani	Behandles som bipolære patienter uden organisk ætiologi, man må dog være forsigtig med litiumbehandling til patienter med blæreproblemer
Steroidudløst mani	Manien behandles efter vanlige principper, mens steroidbehandlingen fortsættes
Depression og betainterferon	1. Ved behandlingsstart bør den psykiske tilstand vurderes nøje 2. Ved patienter, som har haft depression, kræves ekstra nøje vurdering af behandlingsbehovet ved start af interferonbehandling 3. Ved patienter med depression skal antidepressiv behandling iværksættes forud for interferonbehandling. Betainterferon kan på længere sigt beskytte mod depression ved at dæmpe sygdomsaktivitet. Hvis der er indikation for interferonbehandling, kan man derfor starte under hensyntagen til forannævnte
Depression og øvrige immunmodulerende behandlinger	Samme overvejelser som ved betainterferon
Behandlingsansvarlig	I lette tilfælde kan udredning og behandling af affektiv lidelse foretages i multipel sklerose-klinik i samarbejde med primærsektoren I sværere tilfælde må udredning og behandling varetages i et samarbejde mellem multipel sklerose-klinik og speciallæge i psykiatri

BDI = Beck Depression Inventory; CBT = kognitiv adfærdsterapi; ECT = elektrokonvulsiv terapi; HAM-D = Hamiltons depressionsskala; SSRI = selektive serotoningenoptagelseshæmmere; TCA = tricyklisk antidepressivum.

a) Prævalens 25-41% afhængig af population.

b) Prævalens 13%.

gende anbefales i forhold til udredning og behandling af affektiv lidelse hos MS-patienter, se **Tabel 1**.

Som det også fremgår af ovenstående er vores viden om affektiv lidelse hos MS-patienter både med hensyn til epidemiologi og behandling ret begrænset, og yderligere forskning på området er nødvendig.

KORRESPONDANCE: Elsebeth Nylev Stenager, Distriktspsykiatrisk Center, Skulkenborg 2, 5000 Odense C. E-mail: e.stenager@hotmail.com

ANTAGET: 6. december 2009

FØRST PÅ NETTET: 29. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Kurt Bjerregaard Stage har været foredragsholder for Eli Lilly, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb og Lundbeck Pharma, er national forsøgsansvarlig, investigator og har tillidspost ved AstraZeneca og har modtaget fondsmidler fra Eli Lilly, Lundbeck Pharma og Bristol-Myers Squibb. Egon Stenager har modtaget støtte til kongresdeltagelse fra Biogenidec, Merk Serono, Sanofi Aventis og Bayer Schering. Elsebeth Stenager har modtaget støtte til kongresdeltagelse fra Bristol Myers Squibb og Lundbeck.

LITTERATUR

- Patten SB, Beck CA, Williams JVA et al. Major depression in multiple sclerosis. A population-based perspective. *Neurology* 2003;61:1524-7.
- Chwastiak I, Ehde DM, Gibbons LE et al. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: an epidemiological study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002;159:1862-8.
- Kessing LV, Harhoff M, Andersen PK. Increased rate of treatment with antidepressant in patients with multiple sclerosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:54-9.
- Brønnum-Hansen H, Stenager E, Stenager EN et al. Suicides among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005;76:1457-9.
- Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254 suppl 2:73-6.
- Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990;47:98-104.
- Sørensen PS, Ravnborg M, Helweg-Larsen S et al. Diagnostik og behandling af multipel sklerose. Herning: DAREMUS/Stout, 2009.
- The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:328-37.
- Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci* 2009;277:37-41.
- Feinstein A, Roy P, Lobaugh N et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004;61: 586-90.
- Edwards LJ, Constatinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a sclerosis clinic. *Mult Scler* 2004;10:575-81.
- Sciffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990;147:1493-7.
- Barak Y, Ur E, Achiron A. Moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an openlabel safety trial. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1999;11:271-3.
- Wilken J, Sullivan C. Recognizing and treating common psychiatric disorders in multiple sclerosis. *The Neurology* 2007;13:343-54.
- Walker ID, Gonzalez EW. Review of intervention studies on depression in persons with multiple sclerosis. *Issues Ment Health Nurs* 2007;28:511-31.
- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin S et al. Comparative outcomes for individual cognitive behaviour therapy supportive-expressive group therapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
- Mohr DC, Likosky W, Bertagnoli A et al. Telephone-administered cognitive-behavioural therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:356-61.
- Goeb J-L, Even C, Nocolas G et al. Psychiatric side effect of interferon-Beta in multiple sclerosis. *Euro Psychiatr* 2006;21:186-93.

Aldosterons effekt på nyrenes kaliumbalance

Signe Abitz Winther & Martin Egjford

STATUSARTIKEL

Nefrologisk Klinik P 2131, Rigshospitalet

Opretholdelse af normal kaliumhomøostase spiller en vigtig rolle for en række basale funktioner i organismen særligt i excitabelt væv. Mineralokortikoidet aldosteron er udover et antinatriuretisk hormon vigtig for regulationen af den renale kaliumekskretion (KE) i det tubulære epitel og samlerørene [1]. Behandling med farmaka, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, blokerer aldosteronsekretionen

eller aldosterons binding til mineralokortikoidreceptoren. Dette kan resultere i faretruende hyperkaliæmi, hvorfor en del forskning har forsøgt at afklare, hvilken rolle aldosteron spiller i reguleringen af nyrenes kaliumudskillelse.

With-no-lysine-kinaser (WNK) er en nyopdaget familie af proteinkinaser, der regulerer iontransport i en række epitelceller. Mutationer i bestemte WNK, WNK1 eller WNK4, resulterer i pseudohypoaldosteronisme type II også kaldet Gordon's syndrom, der kommer til udtryk ved hypertension og samtidig hyperkaliæmi. Statusartiklen gennemgår nyere data, som understøtter WNK-systemets betydning for den renale kaliumudskillelse ved afkobling af den aldosteroninducerede natriumretention fra den kaliuretiske effekt.



FAKTABOKS

Kaliuresen stimuleres af:

- Højt distalt tubulært flow (rigelig væskeindtagelse)
- Højt kaliumindhold i kosten samt
- Aldosteron

Aldosterons effekter på kaliuresen: Se Figur 1

Pseudohypoaldosteronisme type II (Gordons syndrom):

Sjælden sygdom, der skyldes mutationer i *with-no-lysine*-kinaser-familien.

De primære symptomer er hypertension og hyperkaliæmi.

REGULERING AF RENAL KALIUMEKSKRETION

Den renale kaliumekskretion er vigtig for opretholdelsen af kaliumhomøostasen. Mange in vivo- og in vitro-forsøg har påvist tre faktorer, der er afgørende