

- McCormack K, Scott N, Go PM et al. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD001785.
- Dansk Kirurgisk Selskab. Faglig profil kirurgi. www.kirurgisk-selskab.dk/cms/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=4&Itemid=25 (1. mar 2012).
- Dansk Kirurgisk Selskab. Målbeskrivelse for speciallægeuddannelsen i Kirurgi. www.sst.dk/Uddannelse%20og%20autorisation/Special%20og%20videreuddannelse/Laeg/Maalbeskrivelser%20i%20speciallaegeuddannelsen/Kirurgiske%20specialer.aspx (1. mar 2012).
- Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia* 2009;13: 343-403.
- Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB et al. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology* 2010;112:957-69.
- Rosenberg J, Bay-Nielsen M. Current status of laparoscopic inguinal hernia repair in Denmark. *Hernia* 2008;12:583-7.
- Wiese M, Kaufmann T, Metzger J et al. Learning curve for Lichtenstein hernioplasty. *Open Access Surgery* 2010;3:43-6.
- Shouldice EB. The Shouldice repair for groin hernias. *Surg Clin N Am* 2003;83: 1163-87.
- Dansk Kirurgisk Selskab. Logbog for speciallægeuddannelsen i kirurgi. www.kirurgisk-selskab.dk/cms/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=4&Itemid=25 (1. mar 2012).
- Dansk Kirurgisk Selskab. Målbeskrivelse for introduktionsuddannelsen i kirurgi. www.kirurgisk-selskab.dk/cms/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=4&Itemid=25 (1. mar 2012).
- McCormick PH, Tanner W, Keane FBV et al. Minimally invasive techniques in common surgical procedures: implications for training. *Ir J Med Sci* 1997; 172:27-9.
- Parsons BA, Blencowe NS, Hollowood AD et al. Surgical training: the impact of changes in curriculum and experience. *J Surg Educ* 2011;68:44-51.
- Alkhoury F, Martin JT, Contessa J et al. The impact of laparoscopy on the volume of open cases in general surgery training. *J Surg Educ* 2010;67:316-9.
- Robson AJ, Wallace CG, Sharma AK et al. Effects of training and supervision on recurrence rate after inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2004;91:774-7.
- Gough IR. The impact of reduced working hours on surgical training in Australia and New Zealand. *Surgeon* 2011;9(suppl 1):S8-S9.

Genetik og stressende livsbegivenheder interagerer ved depression

Lars Vedel Kessing & Jens Drachmand Bukh

STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Center
København, Afdeling O,
Rigshospitalet

Klassifikationen af depressive lidelser er fortsat om-diskuteret. I de nuværende diagnostiske systemer kategoriseres depression primært på baggrund af sværhedsgraden af den depressive episode [1]. I ICD-10 inddeles depression således i lettere, moderat og svær depression. Tidligere diagnostiske systemer byggede på baggrund af patogenese på en dikotom model med inddeling i neurotisk/reaktiv depression, som typisk udvikledes i forbindelse med en stressende livsbegivenhed, versus endogen/melankoliform depression, som udvikledes uden forudgående belastende begivenheder. Denne inddeling blev forladt i 1994, da der ikke var en klar adskillelse i kliniske kendetegn, prognose eller behandlingsrepons mellem de to former [1, 2]. Senere undersøgelser har ikke kunnet støtte en tilbagevenden til en binær model med inddeling i depression afhængigt af oplevelsen af en forudgående psykisk belastning eller ej [3], mens det fortsat er uafklaret, om der findes en klart afgrænset og defineret undertype af melankoliform depression [4]. Nyere forskning i samspillet mellem genetik og stressende livsbegivenheder har bidraget med ny forståelse af de patogenetiske forhold ved depression, hvilket har implikationer for diagnostik og behandling af depression.

Formålet med denne statusartikel er at udrage kliniske aspekter af nyere forskning i sammenhængen

mellem stressende livsbegivenheder, genetik og depression. I artiklen inkluderes ikke forhold vedrørende bipolar depression eller bipolar lidelse.

STRESSENDE LIVSBEGIVENHEDER OG DEPRESSION

Nyere undersøgelser viser, at sammenhængen mellem stressende livsbegivenheder og depression ændrer sig i løbet af sygdomsforløbet, idet 60-70% af patienter med første depressive episode har oplevet en moderat til svær stressende livsbegivenhed i halvåret før symptomdebut [5], mens det kun er tilfældet ved 20-40% af senere depressioner [6]. Når senere depressive episoder opstår tiltagende autonomt, er det formodentlig udtryk for en forøget sårbarhed over for psykisk belastning i løbet af sygdommen, hvorved nye episoder udvikles uden eller ved kun mindre forudgående stressende livsbegivenheder [7].

I en omfattende dansk undersøgelse af patienter med første depressive episode blev forekomsten af livsbegivenheder i en halvårlig periode før debut af depressive symptomer kortlagt ved et grundigt klinisk interview med anvendelse af et velvalideret semistruktureret interview (*interview for recent life events* (IRLE) [8]). Interviewet dækkede 64 nærmere specificerede livshændelser inden for ni forskellige områder (arbejde, uddannelse, økonomi, helbred, tab, flytning, parforhold og samliv, kriminalitet samt

familiære og sociale forhold). Undersøgelsen viste, at der ikke var forskel på symptomer og kliniske karakteristika, herunder i sværhedsgraden af depression, forekomsten af melankoliforme eller psykotiske symptomer, selvmordstanker, komorbide tilstande eller familiær disposition til depression hos patienter med første depressive episode med eller uden forudgående moderate til svære stressende livsbegivenheder [9]. Mere specifikt fandt man heller ikke forskel i symptomer eller andre kliniske forhold ved depression, der var udviklet i efterforløbet af tab af et nærtstående familiemedlem eller en ven, og depression ved andre stressende livsbegivenheder eller ved depression uden forudgående belastende livsbegivenheder [9]. Disse fund bekræfter samtidige amerikanske fund af, at depression, der er udviklet i relation til sorg, ikke adskiller sig fænomenologisk fra andre depressioner [10]. Det skal dog anføres, at de diagnostiske afgrænsninger mellem sorg og depression fortsat er omdiskuterede [11]. I samme danske undersøgelse fandt man ikke forskel i effekten af antidepressiv medicin ved depression i relation til sorg eller andre stressende livsbegivenheder sammenlignet med effekten af antidepressiv medicin ved depression uden forudgående belastende livsbegivenheder [5, 9].

I en større europæisk undersøgelse med dansk deltagelse fandt man imidlertid, at den antidepressive effekt af escitalopram var større ved depression, der var forudgået af en stressende livsbegivenhed, end ved depression, der ikke var forudgået af en stressende livsbegivenhed, mens forekomsten af forudgående stressende livsbegivenheder ikke spillede ind på effekten af nortriptylin [12]. Disse fund ligger i forlængelse af tidligere danske resultater, som tydede på, at tricykliske antidepressiva (clomipramin) var mere effektive ved depression med melankoliforme karakteristika end selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) (paroxetin [13]).

Som læge eller anden behandler er det således vigtigt at diagnosticere depression i henhold til ICD-10, uafhængigt af om patienten har oplevet forudgående belastende begivenheder eller ej. Oplevelsen af belastende livsbegivenheder, som f.eks. ægtefælles død, skilsmisse, afskedigelse fra job, alvorlig legemlig sygdom eller flytning til ny bolig eller plejehjem for ældre, øger risikoen for udvikling af depression, og det er således vigtigt, at diagnosen stilles, og der iværksættes behandling, uanset hvor forståelig reaktionen måtte være. Klinisk erfaring og undersøgelser peger på, at depression ofte overses i sådanne situationer [14, 15]. Ved svær depression anbefales medicinsk behandling, herunder særligt tricykliske antidepressiva ved melankoliform depression, evt. efterfulgt af et psykoterapeutisk forløb, fortrinsvist



Patienter med depression har en fornemmelse af at være lukket inde i sig selv.
Foto: Felipe Morin.

kognitiv adfærdsterapi, mens moderat depression kan behandles med medicin og/eller psykoterapi i henhold til danske retningslinjer [16].

SAMSPIL MELLE GENETIK OG STRESSENDE LIVSBEGIVENHEDER VED DEPRESSION

I flere årtiers genetisk forskning har man ikke kunnet identificere reproducerbare genetiske forskelle mellem patienter med depression og raske kontrolpersoner. I 2003 blev der publiceret et studie, som betød et paradigmeskift i genetiske undersøgelser ved depression, idet samspillet mellem genetik og stressende livsbegivenheder blev inddraget. Undersøgelsen tog udgangspunkt i den enkle observation, at stressende livsbegivenheder er en væsentlig risikofaktor for depression, men ikke alle, som oplever selv svære belastende begivenheder, reagerer ved at få en depression. Caspi *et al* fandt, at polymorfier i serotonintransportergenet (*5-HTTLPR*) modererede indflydelsen af stressende begivenheder på depression [17]. Bærere af den korte allel (S) havde som voksne større risiko for at få depression i forbindelse med stressende begivenheder eller belastende barndomsoplevelser end bærere af den homozygote form af den lange allel (L). Siden har man i flere studier bekræftet gen-miljø-association mellem S-allelen og vulnerabilitet for depression [18], mens man i andre studier ikke har genfundet sammenhængen. I to metaanalyser, som inkluderede henholdsvis fem [19] og 14 studier [20], satte man spørgsmålstejn ved associationen, mens man i en nyligt publiceret metaanalyse med bredere inklusionskriterier inkluderende 54 studier fandt stærk evidens for, at *5-HTTLPR* modererer sammenhængen mellem stressende livsbegivenheder og depression [21]. Denne sidste metaanalyse er dog også siden blevet kritiseret, bl.a. for inklusion af meget heterogene studier, og endvidere kunne man i et efterfølgende 30-årigt longitudinelt studie med et lignende design som det originale studie af Caspi *et al* [17] ikke bekræfte interaktionen mellem *5-HTTLPR*



FAKTABOKS

Blandt patienter med depression har 60-70% oplevet en moderat til svær stressende livsbegivenhed i halvåret før symptomdebut ved første depressive episode, mens det i mindre grad er tilfældet ved senere depressioner.

Symptomer og fænomenologi er ikke forskellig ved depression, der er udviklet med og uden oplevelsen af én eller flere forudgående stressende livsbegivenheder.

Selective serotoninoptagelseshæmmere synes at være mere effektive ved depression, der er forudgået af stressende livsbegivenheder, end ved depression, der ikke er forudgået af stressende livsbegivenheder, mens forekomsten af stressende livsbegivenheder ikke synes at spille ind på effekten af tricykliske antidepressiva.

Personer med bestemte genetiske variationer i serotoninreceptor-systemet synes at have øget risiko for at få depression i forbindelse med stressende livsbegivenheder i forhold til personer uden disse genetiske variationer, men endnu er resultaterne for usikre til, at målingen af genetiske variationer kan anvendes klinisk.

og stressende livsbegivenheder ved depression [22]. Metodologiske forskelle mellem studierne forklarer nogle af de divergerende fund. I undersøgelser af gen-miljø-interaktioner har studier med relativt mindre populationer og intensiv evaluering af deltagerne formentlig fordele frem for studier med større populationer og mindre valide data [21, 23, 24]. Ud over det originale studie af *Caspi et al* [17], har man kun i seks studier, herunder det nævnte danske studie [23], evalueret stressende livsbegivenheder og depressionsdiagnosen ved et semistruktureret *face-to-face*-interview. I alle disse seks studier har man bekræftet interaktionen mellem *5-HTTLPR* og stressende livsbegivenheder ved udvikling af depression eller sværhedsgrad af depressive symptomer [23]. Modsat har man i alle studier, hvor der ikke er fundet en gen-miljø-interaktion, evalueret såvel stressende livsbegivenheder som depressive symptomer ved hjælp af spørgeskemaer eller telefon- og/eller lægmandsinterview [23].

Det kan tilføjes, at der er identificeret en række *single nucleotide*-polymorfier i serotonintransporter-genet, herunder en A/G-substitution ved *5-HTTLPR* [25], men yderligere diskussion fører for vidt her, ligesom diskussionen af en lang række andre faktorer, herunder køn, alder, etnicitet og komorbid personlighedsforstyrrelse, som kan influere på gen-miljø-interaktion [23].

Det skal understreges, at gen-miljø-interaktion i forhold til melankoliform depression ikke er undersøgt, ligesom man kun i få studier har fokuseret på patienter med første depression [23], hvilket er væ-

sentligt, da vulnerabiliteten for stressende livsbegivenheder ændres i løbet af depressionssygdommen og i sig selv kan være influeret af den genetiske baggrund [26].

De nye indicier på et samspil mellem genetik og stressende livsbegivenheder ved udvikling af depression taler imod den tidligere dikotome inddeling i reaktiv versus endogen depression, baseret på om der havde været forudgående belastende livsbegivenheder eller ej, og tyder snarere på et dynamisk samspil mellem gener og miljøfaktorer. Klinisk har de nye studier betydning for den information og forståelsesramme, som det er vigtigt, at behandlere formidler til patienter med depression. Det hævdes ofte, at »alle kan få depression«, men undersøgelserne viser, at på en genetisk baggrund er nogle mere i risiko end andre. I alt skønnes ca. 20% af den danske befolkning at være homozygot bærer af den korte risikoallel (S) [27]. Disse mennesker synes at have en øget risiko for udvikling af depression, hvis, og kun hvis, de oplever moderate til svære stressende livsbegivenheder.

Desværre prædikerer polymorfier i *5-HTTLPR*-genet ikke effekt af antidepressiv medicinsk behandling i en grad, så det kan anvendes klinisk [28], ligesom det endnu ikke er lykkedes at identificere andre genetiske variationer, som kan anvendes klinisk til forudsigelse af behandlingseffekt [29]. Det er endnu uafklaret, om mulige interaktioner mellem variationer i *5-HTTLPR*-genet eller andre genetiske variationer og stressende livsbegivenheder kan anvendes klinisk til forudsigelse af effekten af behandling ved depression [12, 29, 30]. Der er fortsat behov for en dybere forståelse af genernes betydning for depression og interaktionen med miljøfaktorer, herunder stressende livsbegivenheder, før genetisk testning kan anvendes til forudsigelse af udvikling af depression eller anvendes klinisk.

KORRESPONDANCE: Lars Vedel Kessing, Psykiatrisk Center København, Afdeling O, Afsnit 6233, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

E-mail: lars.vedel.kessing@regionh.dk

ANTAGET: 29. august 2012

FØRST PÅ NETTET: 12. november 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 2000;157:1195-203.
2. Kessing LV. Epidemiology of subtypes of depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;433:85-9.
3. Kessing LV. Endogenous, reactive and neurotic depression – diagnostic stability and long-term outcome. *Psychopathology* 2004;37:124-30.
4. Fink M, Bolwig TG, Parker G et al. Melancholia: restoration in psychiatric classification recommended. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:89-92.
5. Bock C, Bukh JD, Vinberg M et al. Do stressful life events predict medical treatment outcome in first episode of depression? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:752-60.
6. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999-1010.
7. Kessing LV. Course and cognitive outcome in major affective disorder [disp]. København: Københavns Universitet, 2001.
8. Paykel ES. The interview for recent life events. *Psychol Med* 1997;27:301-10.

9. Kessing LV, Bukh JD, Bock C et al. Does bereavement-related first episode depression differ from other kinds of first depressions? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:801-8.
10. Kendler KS, Myers J, Zisook S. Does bereavement-related major depression differ from major depression associated with other stressful life events? *Am J Psychiatry* 2008;165:1449-55.
11. Maj M. Bereavement-related depression in the DSM-5 and ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11:1-2.
12. Keers R, Uher R, Huez-Diaz P et al. Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GEN-DEP project. *Pharmacogenomics J* 2011;11:138-45.
13. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990;18:289-99.
14. Kessing LV. Er prævalensen af depression overvurderet? *Ugeskr Læger* 2001;163:1983-4.
15. Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:96-103.
16. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
17. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
18. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Mol Psychiatry* 2008;13:131-46.
19. Munafò MR, Durrant C, Lewis G et al. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry* 2009;65:211-9.
20. Risch N, Herrell R, Lehner T et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2462-71.
21. Karg K, Burmeister M, Shedden K et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:444-54.
22. Fergusson DM, Horwood LJ, Miller AL et al. Life stress, 5-HTTLPR and mental disorder: findings from a 30-year longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2011;198:129-35.
23. Bukh JD, Bock C, Vinberg M et al. Interaction between genetic polymorphisms and stressful life events in first episode depression. *J Affect Disord* 2009;119:107-15.
24. Karg K, Sen S. Gene x environment interaction models in psychiatric genetics. *Curr Top Behav Neurosci* 2012;12:441-62.
25. Nakamura M, Ueno S, Sano A et al. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 2000;5:32-8.
26. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:582-6.
27. Noskova T, Pivac N, Nedic G et al. Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1735-9.
28. Huez-Diaz P, Uher R, Smith R et al. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2009;195:30-8.
29. Keers R, Uher R. Gene-environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:129-37.
30. Bukh JD, Bock C, Vinberg M et al. No interactions between genetic polymorphisms and stressful life events on outcome of antidepressant treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:327-35.

Risiko for bias ved blindet versus ublindet vurdering af artikler i systematiske oversigtsartikler – en gennemgang af et Cochranereview

Ann Merete Møller

Vurdering af biasrisiko er essentiel ved vurdering af videnskabelige studiers kvalitet, og dette gælder ikke mindst, hvis man påtænker at inkludere studierne i et systematisk review eller en klinisk retningslinje. I en Cochranereview [1] undersøgte man, hvorvidt vurderingen af risiko for bias i studier, der blev gennemgået med henblik på mulig inklusion i et systematisk review, blev påvirket af, om bedømmeren havde kendskab til forfatterens navne, institutioner, sponsering, samt hvilket tidsskrift artiklen var publiceret i.

BIAS

Ved bias forstås alle mekanismer, der påvirker resultaterne af en givet undersøgelse i en bestemt retning. Bias kan opstå i alle led af en videnskabelig proces – ved inklusion, indsamling, registrering og præsentation af data. Typiske eksempler på bias er: selektions-, behandlings-, eksklusions-, detektions- og rapporteringsbias (som bl.a. dækker publikations-

bias, sprogbias og selektiv rapportering af effektmål) [2]. I langt de fleste tilfælde vil tilstedeværelsen af bias medføre en overvurdering af behandlingseffekten. Bias kan være tilsigtet eller utilsigtet se **Tabel 1** for nærmere forklaring af de forskellige biasformer.

SCORINGSSYSTEMER

Der er igennem tiderne udviklet en lang række scoringssystemer til vurdering af videnskabelige artikler [3, 4]. Mest kendt er Jadadscore, men også Mastrichtkriterierne og *Chalmers quality scale* er velkendte og benyttet i denne oversigt. Fra Cochranesamarbejdet anbefales det, at man ikke anvender skalaer eller tjeklister, idet de ofte indeholder ikke-relevante emner og der ses ofte stor inter observer-variation.

Det anbefales i stedet at benytte en domænebaseret evaluering, som vurderer hvert enkelt domæne for sig.

EVIDENSBASERET MEDICIN

Anæstesiologisk
Afdeling, Herlev Hospital