

KORRESPONDANCE: Maja Larsen, Luganovej 4, 1., 2300 København S.

E-mail: majalarsen80@hotmail.com

ANTAGET: 15. marts 2009

FØRST PÅ NETTET: 7. december 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Benjaminsen L, Christensen I. Hjemløshed i Danmark 2007. National kortlægning. København: Det Nationale Forskningscenter for Velfærd, 2007.
2. McHugo GJ, Bebout RR, Harris M et al. A randomized controlled trial of integrated versus parallel housing services for homeless adults with severe mental illness. *Schizophr Bull* 2004;30;969-82.
3. Goldfinger SM, Schutt RK, Tolomiczenko GS. Housing placement and subsequent days homeless among formerly homeless adults with mental illness. *Psychiatr Serv* 1999;50;674-9.
4. Fazel S, Khosla V, Doll H et al. The prevalence of mental disorders among the homeless in Western Countries: Systematic review and meta-regression analysis. *PLoS Med* 2008;5:e225.
5. Nordentoft M, Wandall NE: 10 year follow-up study of mortality among users of hostels for homeless people in Copenhagen. *Br Med J* 2003;327;81-3.
6. Nordentoft M. Hjemløshed, social integration og livskvalitet hos psykiatriske patienter i København. København: FADL's forlag 1994.
7. Morse GA, Calsyn RJ, Allen G et al. Experimental comparison of the effects of three treatment programs for homeless mentally ill people. *Hosp and Comm Psychiatr* 1992;43;1005-10.
8. Morse GA, Calsyn RJ, Klinkenberg WD et al. An experimental comparison of three types of case-management for homeless mentally ill persons. *Psychiatr Serv* 1997;47;497-5036.
9. Dickey B, Gonzalez O, Latimer E et al. Use of mental health services by formerly homeless adults residing in group and independent housing. *Psychiatr Serv* 1996;47;152-8.
10. Hurlburt MS, Wood PA, Hough RL. Providing independent housing for the homeless mentally ill: a novel approach to evaluating long-term longitudinal housing patterns. *J Comm Psych* 1996;24;291-310.
11. Tsemberis S, Gulcur L, Nakae M. Housing first, consumer choice, and harm reduction for homeless individuals with dual diagnosis. *Am J Public Health* 2004;94;651-6.
12. Rosenheck R, Kaspro W, Frisman L et al. Cost-effectiveness of supported housing for homeless persons with mental illness. *Arch Gen Psychiatr* 2003;60;940-51.
13. Shern DL, Tsemberis S, Anthony W et al. Serving street-dwelling individuals with psychiatric disabilities: outcome of a psychiatric rehabilitation clinical trial. *Am J Public Health* 2000;90;1873-8.
14. Bradfort DW, Gaynes BN, Mimi KM et al. Can shelter-based interventions improve treatment engagement in homeless individuals with psychiatric and/or substance misuse disorders? *Med Care* 2005;43;763-8.
15. Lehman AF, Dixon LB, Kernan E et al. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatr* 1997;54;1038-43.
16. Susser E, Valencia E, Conover S. Preventing recurrent homelessness among mentally ill men: a »Critical Time« intervention after discharge from a shelter. *Am J Pub Health* 1997;87;256-62.
17. Seidman LJ, Schutt RK, Caplan B et al. The effect of housing intervention on neuropsychological functioning among homeless persons with mental illness. *Psychiatr Servi* 2003;54;905-8.
18. Burnam MA, Morton SC, McGlynn EA et al. An experimental evaluation of residential and nonresidential treatment for dually diagnosed homeless adults. *J Addict Dis* 1995;14;111-34.
19. Marshall M, Lockwood A, Gath D. Social services case-management for long-term mental disorders: a randomised controlled trial. *Lancet* 1995;345;409-12.
20. Essock SM, Mueser KT, Drake RE et al. Comparison of ACT and standard case-management for delivering integrated treatment for co-occurring disorders. *Psychiatr Serv* 2006;57;185-96.
21. Stefanic A, Tsemberis S. Housing first for long-term shelter dwellers with psychiatric disabilities in a suburban country: a four-year study of housing access and retention. *J Prim Prevent* 200;28;265-79.
22. Lipton FR, Nutt S, Sabatini A. Housing the homeless mentally ill: A longitudinal study of a treatment approach. *Hosp Comm Psychiatr* 1988;39;40-5.
23. Korr WS, Joseph A. Housing the homeless mentally ill: Findings from Chicago. *J Soc Serv Research* 1995;21;53-68.
24. Clarke GN, Herinckx HA, Kinney RF et al. Psychiatric hospitalizations, areas, emergency room visits, and homelessness of clients with serious and persistent mental illness: Findings from a randomized trial of two ACT programs vs usual care. *Ment Health Serv Res* 2000;2;155-64.
25. Fletcher TD, Cunningham JL, Calsyn RJ et al. Evaluation of treatment programs for dual disorder individuals: modelling longitudinal and mediation effects. *Adm Policy Ment Health* 2008;35;319-36.
26. Kertesz SG, Mullins AN, Schumacher JE et al. Long-term housing and work outcomes among treated cocaine-dependent homeless persons. *J Behav Health Serv Res* 2007;34;17-33.
27. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 1998;(2):CD 001089.
28. Caldwell CM, Bender WS. The effectiveness of assertive community treatment for homeless populations with severe mental illness: a meta-analysis. *Am J Psychiatr* 2007;164;393-9.
29. Nelson G, Aubry T, Adele L. A review of the literature on the effectiveness of housing and support, assertive community treatment, and intensive case-management interventions for people with mental illness who have been homeless. *Am J Orthopsychiatr* 2007;77;350-61.
30. Hwang SW, Tolomiczenko G, Kouyoumdjian FG et al. Interventions to improve health of the homeless. *Am J Prev Med* 2005;29;311-9.
31. Brandt P. Yngre hjemløse i København. København: FADL's forlag, 1992.
32. Herman D, Conover S, Felix A et al. Critical time intervention: an empirically supported model for preventing homelessness in high risk groups. *J Primary Prevent* 2007;28;295-312.

Lewy body-demens

Klinisk assistent Morten Ziebell, overlæge Lise Korbo & overlæge Steen G. Hasselbalch

Behandling af ældre patienter med antipsykotisk medicin er en klinisk vanskelig problemstilling. Demenssygdomme forekommer hyppigt hos ældre, og et nyt randomiseret studie fra 2009 har vist en markant overdødelighed af patienter med demens i længere behandling med antipsykotika [1]. Herhjemme advares der fra Institut for Rationel Farmakoterapi om brugen af antipsykotika hos demente [2].

Vi retter i denne artikel fokus på demenssygdom-

men Lewy body-demens (DLB), herunder på den overfølsomhed over for antipsykotisk behandling, som mange patienter med DLB udviser.

I Danmark lider ca. 80.000 personer af demens. Dette tal vil ifølge nyeste opgørelser stige til 177.000 i løbet af de næste 30 år [3]. DLB er den næsthøypigste neurodegenerative demenssygdom efter Alzheimers sygdom, og det anslås, at mellem 11 og 16.000 personer lider af denne demenssygdom i Danmark [4, 5]. Incidensen er anslået til

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
Neurobiologisk
Forskningsenhed,
Bispebjerg Hospital,
Neurologisk Afdeling N,
og Rigshospitalet,
Hukommelsesklinikken,
Nationalt Videnscenter
for Demens,
Neurocentret

2.000 nye tilfælde pr. år. DLB kan have samme motoriske symptomer som Parkinsons Sygdom (PD). Ved både PD og DLB ses intracellulære aflejringer af proteinet alfa-synuclein (Lewy-legemer). Ti år efter debut af motoriske problemer har op mod 80% af Parkinson-patienter udviklet demens (demens ved Parkinsons sygdom) [6]. Der er således et patofysiologisk og klinisk overlap mellem de to sygdomme, og de adskilles rent pragmatisk ved en etårs regel: DLB-diagnosen forudsætter demenssymptomer før eller senest et år efter debut af symptomer på Parkinsons sygdom [7].

KRITERIER FOR DIAGNOSEN LEWY BODY-DEMENS

De kliniske kriterier for DLB har en moderat sensitivitet ($\approx 49\%$), men en høj specificitet ($\approx 90\%$), oftest med Alzheimers sygdom som differentialdiagnose [8]. På baggrund af prævalensen kan den negative prædiktive værdi anslås til 96%. Kendskab til de diagnostiske kriterier for DLB vil derfor være værdifuldt med henblik på screening af demente patienter i primærsektoren for DLB. Ved supplerende undersøgelser, herunder *single photon emission computed tomography* (SPECT), kan sensitiviteten for diagnosen øges betydeligt (se nedenfor). For at kunne stille diagnosen DLB skal der foreligge en progredierende demenstilstand. Progression kan sandsynliggøres enten ved gentagne kliniske vurderinger eller ved valide oplysninger fra pårørende. Sygdommen har en snigende debut og en jævn progression. Dernæst baseres diagnosen på følgende kerne- og støttende symptomer:

Kernesymptomer

Fluktuationer af kognitionen

Viser sig ved sløvhed, træthed eller søvn i mere end to timer i løbet af dagtiden, stirren ud i den blå luft i længere perioder, episoder med apati eller usamlet tale og fluktuationer i opmærksomhed.

Visuelle hallucinationer

Er et af de mest karakteristiske symptomer. Er ofte livlige og detaljerede, omhandler mennesker eller dyr og er hyppigt til stede tidligt i sygdomsforløbet.

Parkinsonisme

Patienter med DLB har omtrent samme sværhedsgrad af ekstrapyramidale symptomer som aldersmatchede Parkinson-patienter. Hos DLB-patienter er ansigtmimik og postural instabilitet mere påvirkede, hvori tremor ikke er så almindeligt [9].

Støttende symptomer

Rapid eye movement (REM)-søvnforstyrrelser

Rapporteres ofte som meget livlige og voldsomme drømme, der er ledsaget af motorisk uro eller høje råb. REM-søvnforstyrrelsen kan starte mange år før de øvrige symptomer [10].

Lav dopamintransporterbinding i striatum

Påvises ved enten positronemissionstomografi eller SPECT som udtryk for tab af dopaminerge aksoner i striatum.

Overfølsomhed for antipsykotika

Halvtreds procent af patienter med DLB reagerer voldsomt på almindelige doser af antipsykotika med akut forværring af de parkinsonistiske symptomer samt påvirket bevidsthed [11, 12].

Der findes, ud over kerne- og støttende symptomer, også andre typiske symptomer ved DLB, som ikke er nødvendige for diagnosen, herunder gentagne fald og synkoper, svære autonome forstyrrelser, uforklarlige bevidsthedstab, hørehallucinationer, vrangforestillinger og depression.

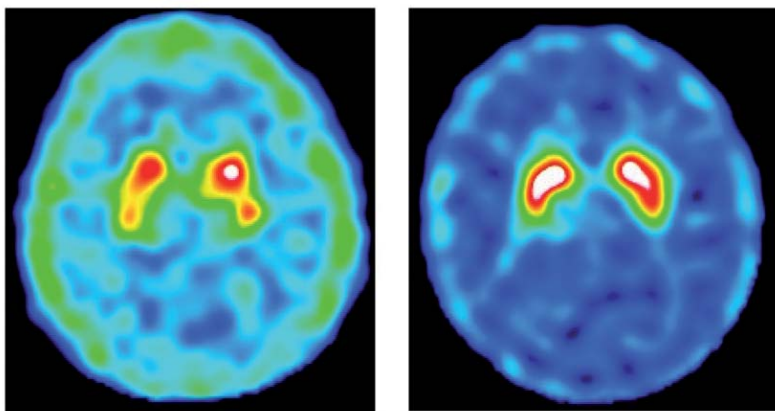
For at stille diagnosen »sandsynlig DLB« skal man have to eller flere kernesymptomer eller et kernesymptom og et eller flere støttende symptomer [7].

SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY SOM LED I UDREDNINGEN AF LEWY BODY-DEMENS

En SPECT af hjernens dopaminerge neuroner er rutineundersøgelse af patienter med begyndende eller tvivlsom parkinsonisme ved de fleste centre for bevægelsesforstyrrelser både nationalt og internationalt. Skanningen vil være påvirket ved DLB samt Parkinsons sygdom, men normal ved Alzheimers sygdom (Figur 1).

FIGUR 1

Afbildning af dopamintransporteren ved hjælp af *single photon emission computed tomography*. Til venstre ses en typisk skanning af en patient med Lewy body-demens, til højre en normal skanning, som den ses ved f.eks. Alzheimers sygdom. Hos patienten, der har Lewy body-demens, ses et tab af dopaminerge aksoner i putamen (»halen« af basalganglieregionen) svarende til 70%.





FAKTABOKS

Diagnosen Lewy body-demens

Essentielt: Progressiv demens

A. Kernesymptomer

1. Fluktuationer af kognitionen
2. Hallucinationer
3. Parkinsonisme

B. Støttende symptomer

1. Rapid eye movement-søvnforstyrrelser
2. Hypersensitivitet for antipsykotika
3. Nedsat koncentration af dopamintransporter ved *Single photon emission computed tomography*

Sandsynlig (*probable*): To A eller en A + mindst en B

Mulig (*possible*): En A eller mindst en B

Faktaboksen er oversat og simplificeret fra [7].

Afbildning af striatale neuroner med SPECT har været kendt i mere end ti år, mens den diagnostiske værdi ved DLB tidligere har været uafklaret. SPECT blev tilføjet de diagnostiske kriterier for DLB i 2005 [7], men først nu foreligger der ordentlige opgørelser af sensitiviteten og specificiteten ved undersøgelsen. I 2009 er der således publiceret en opgørelse af den diagnostiske værdi af SPECT ved DLB i et større dobbeltblindet, prospektivt studie [13]. Undersøgelsens resultater viste, at ved 12-måneders followup var en abnorm initial SPECT ved *baseline* meget specifik for »sandsynlig« samt »mulig« DLB sammenlignet med Alzheimers sygdom (93%), men knap så sensitiv (78%). Specificiteten er på højde med de kliniske kriterier, men især den høje sensitivitet kan udnyttes for at øge den positive prædiktive værdi i de regionale demenscentre. Undersøgelsens resultater støtter, at SPECT kan øge den diagnostiske sikkerhed ved DLB og fortsat bør udnyttes som et led i den diagnostiske udredning af DLB versus Alzheimers sygdom.

BEHANDLING

Kolinesterasehæmmeren rivastigmin har i kliniske studier vist god effekt på neuropsykiatriske symptomer ved DLB og må anses for at være førstevalg ved behandling af disse [14]. Rivastigmin har både en effekt på de kognitive symptomer med især en bedring af opmærksomheden, men medfører også en bedring af de visuelle hallucinationer [15, 16]. Rivastigmin er i Danmark indiceret til let til moderat svær demens ved idiopatisk Parkinsons sygdom, som inkluderer diagnosen DLB.

Ældre personer med visuelle hallucinationer vil ofte blive forsøgt behandlet med antipsykotika som førstevalg. Trods advarsler om alvorlige bivirkninger [2] er behandling af ældre med antipsykotika fortsat

udbredt i Danmark [17] (selv om der mangler nyere data for forbruget). Årsagen til DLB-patienternes visuelle hallucinationer er formentlig ikke forhøjet dopaminerg aktivitet, men snarere en udtalt degeneration af kolinerge neuroner samt en generel neurodegeneration i parietale og occipitale kortikale regioner, som bl.a. viser sig ved en mere udtalt reduktion af blodgennemstrømning i disse områder i DLB-patienter end hos patienter, der har Alzheimers sygdom [8, 18]. En behandling med antipsykotika, som i større eller mindre grad blokerer den i forvejen reducerede mængde dopaminreceptorer i hjernen, vil derfor kunne medføre betydelige bivirkninger hos patienter med DLB [11, 12].

Ved fortsatte visuelle hallucinationer kan forsigtig behandling med antipsykotika dog undertiden forsøges under forudsætning af hyppige kontroller [15]. Et nyligt mindre studie har vist en effekt af memantinbehandling på globalt funktionsniveau [19], men større studier er nødvendige for at afgøre, om memantin har en plads i behandlingen af DLB.

Levodopabehandling af de parkinsonistiske symptomer kan forsøges, men er i et studie vist kun at have effekt hos en tredjedel af DLB-patienterne, og hos en tredjedel af de patienter, som fik motorisk effekt af behandlingen, medførte den forværring af de visuelle hallucinationer [20].

KONKLUSION

Selv om neuropsykiatriske symptomer hos ældre kan skyldes mange tilstande, er det vigtigt af have DLB-diagnosen i tankerne, når man møder ældre demente patienter med visuelle hallucinationer, der evt. kan være ledsaget af fluktuationer af kognitionen og parkinsonisme, idet 50% vil have svær til livstruende overfølsomhed for antipsykotika. Med nye diagnostiske kriterier kan diagnosen stilles med tilstrækkelig sikkerhed ved en god klinisk vurdering, computertomografi af hjernen, blodprøver og evt. SPECT af hjernens dopamintransportere.

KORRESPONDANCE: Morten Ziebell, Neurobiologisk Forskningsenhed, Afdeling N 9201, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: ziebell@nru.dk

ANTAGET: 25. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 14. december 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Lise Korbo og Steffen G. Hasselbalch har holdt foredrag sponsoreret af GE Healthcare

LITTERATUR

1. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term followup of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:151-7.
2. Institut for Rationel Farmakoterapi. Ny advarsel for antipsykotika. http://irf.dk/dk/aendrede_retningslinjer/ny_advarsel_for_antipsykotika.htm (1. oktober 2009).
3. Nationalt Videnscenter for Demens. Pressemeddelelse 13. juli 2009: <http://www.videnscenterfordemens.dk/siteDocs/objekter/193.pdf> (1. oktober 2009).
4. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 2003;60:387-92.
5. Hjemmeside for National Videnscenter for Demens. Lewy body-demens. 2009:

- http://www.videnscenterfordemens.dk/fakta_om_demens/demenssygdomme/defirehyppigsteformer/319we.aspx?langid=1 (1. oktober 2009).
- McKeith I, O'Brien J, Walker Z et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007;6:305-13.
 - McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
 - Lippa CF, Duda JE, Grossman M et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007;68:812-9.
 - Burn DJ, Rowan EN, Minnett T et al. Extrapramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord* 2003;18:884-9.
 - Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:146-57.
 - Swanberg MM, Cummings JL. Benefit-risk considerations in the treatment of dementia with Lewy bodies. *Drug Saf* 2002;25:511-23.
 - McKeith I, Fairbairn A, Perry R et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992;305:673-8.
 - O'Brien JT, McKeith IG, Walker Z et al. Diagnostic accuracy of 123I-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies. *Br J Psych* 2009;194:34-9.
 - Burns A, O'Brien J, Auriacombe S et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006;20:732-55.
 - Dodel R, Csoti I, Ebersbach G et al. Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2008;255 Suppl 5:39-47.
 - Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003672.
 - Glinborg D BB. Forebyggelse af lægemiddelrelaterede problemer hos + 65-årige brugere af antipsykotika på plejehjem og i hjemmeplejen. Frederiksberg amt. 2006.
 - Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED et al. A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:615-22.
 - Aarsland D, Ballard C, Walker Z et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:594-5.
 - Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2008;23:2248-50.

Karcinoide tumorer og gobletcelle-karcinoide tumorer i appendix

Overlæge Ulrich Knigge & overlæge Carsten Palnæs Hansen

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
Kirurgisk Klinik C, og
Københavns Universitet,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

Som det største referencecenter for gastroenteropankreatiske (GEP) neuroendokrine tumorer (NET) i Danmark får vi ofte henvendelse fra lokalsygehuse ved tilfældigt fund af karcinoide tumorer (CAT) eller gobletcelle-karcinoide tumorer (GCCAT) i appendix, der er diagnosticeret i forbindelse med appendektomi. Derfor finder vi det aktuelt at beskrive de seneste retningslinjer for behandling og kontrol af patienter med disse tumorer. Retningslinjerne er overvejende baseret på internationale oversigts- og konsensusartikler.

EPIDEMIOLOGI

GEP-NET er sjældne med en incidens på 1-4/100.000 pr. år. Heraf udgør NET i appendix 20-30% med en incidens på 0,2-0,3/100.000 pr. år [1, 2]. I den amerikanske database *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) er incidensen angivet til 0,06/100.00 pr. år, idet kun maligne appendix-NET registreres [3, 4].

Appendix-CAT udgør over 50% af alle appendixneoplasmer og diagnosticeres i 0,3-0,9% af alle appendektomier [2, 5, 6]. De ses hyppigst hos kvinder (2-3:1), hvor de ofte forekommer i en tidligere alder end hos mænd, selv om spændvidden er stor (15-50 år). I SEER-databasen diagnosticeres flertallet af de maligne CAT hos patienter over 30-års-

alderen [3, 4]. Prævalensen i autopsistudier er 8/100.000 [6].

GCCAT (adenokarcinoider, blandede eksokrine-endokrine karcinomer) optræder med en incidens på 0,05/100.000 pr. år og ses oftest hos patienter i 50-års-alderen [3, 4]. Ifølge SEER-databasen er der ingen kønsforskel [3, 4], hvilket er i modsætning til en ratio på 2:1 i opgørelser fra Mayo-klinikken [7]. Kønsforskellen kan formentlig relateres til patientregistrering, idet der i Mayo-klinikkens materiale (57 patienter over 20 år) indgik ca. 50% kvindelige patienter med metastaser til ovarierne, mens der i SEER-databasen kun forekom fjernmetastaser hos 12% af patienterne [4].



FORKORTELSER

GEP = gastro-entero-pankreatisk
NET = neuroendokrin tumor
CAT = karcinoid tumor
GCCAT = gobletcelle-karcinoid tumor
SEER = den amerikanske database *Surveillance, Epidemiology, and End Results*
WHO = World Health Organization
CgA = kromogranin-A
TNM = tumor, nodus, metastase
CT = computertomografi