

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

6. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Acta Psych Scand 1966; suppl 194.
7. Strömberg E. Psykiatri. 12. udgave. København: Munksgaard, 1976.
8. Rafaelsen OJ. Manic-depressive psychosis or manic-melancholic mode. Dan Med Bull 1974;21:81-7.
9. Larsen JK. Depressionssygdommen – fra videnskab til klinisk praksis. København: Munksgaard, 2001.
10. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
11. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. Textbook of mood disorders. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc, 2006.
12. Solomon A. The noonday demon. An anatomy of depression. London: Vintage, 2002.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.
14. The ICD-10 classification of mental disorders and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organisation, 1992.
15. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Oxford Scientific Publications, 1975.
16. Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? Am J Psychiatry 2000;157:1195-203.
17. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Melancholia: a disorder of movement and mood. New York: Cambridge University Press, 1996.
18. Rosenthal NE. Winter blues, seasonal affective disorder, what is it and how to overcome it. New York: Guilford Press, 1993.
19. Christensen EM, Gjerris A, Gjerris C et al. Bipolar affektiv lidelse. Ugeskr Læger 1998;160:5353-7.
20. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Monoamine oxidase inhibitors. Arch Gen Psychiatry 1979;36:749-59.
21. Angst J, Gamma A, Sellaro R et al. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zürich cohort study. J Affect Disord 2002; 72:125-38.
22. Kornstein S, Sloane DME. Depression and gender. I: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, red. Textbook of mood disorders. Washington DC: American Psychiatric Press, Inc, 2006:687-98.
23. Rutz W. Evaluation of an educational program on depressive disorders given to general practitioners on Gotland. Linköping: Linköping University Medical Dissertations No. 356, 1992.
24. Zierau F, Bille A, Rutz W et al. The Gotland male depression scale: a validity study in patients with alcohol use disorder. Nord J Psychiatry 2002;56:265-71.
25. Lam RW, Michalek EE, Swinson RP. Assessment scales in depression, mania and anxiety. London: Taylor and Francis, 2005.
26. Bech P, Licht RW, Stage KB et al. Kompendium i rating scales for affektive lidelser. 2. reviderede udgave. Hillerød: Forskningsenheden, Psykiatrisk Sygehus, 2005.
27. Beck AT. Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1967.
28. Angst J. Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizo-affektiver Erkrankungen und Psychosen: Ergebnisse einer prospektiven Studie. Fortsch Neurol Psychiatr 1980;48:3-30.
29. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB et al. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. Br J Psychiatry 1998;172:23-8.
30. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:530-7.
31. Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H et al. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. Br J Psychiatry 2006;188:210-5.

Billeddannende teknikker og et forslag til implementering af et neuropsykiatrisk udredningsprogram for patienter med depression

Overlæge Poul Videbech & overlæge Elisabeth S. Tehrani

Psykiatrisk Hospital i Århus,
Center for Psykiatrisk Grundforskning, Neuropsykiatrisk Enhed

Resultaterne af flere og flere undersøgelser tyder på, at en del patienter med affektive lidelser får tiltagende kognitive vanskeligheder for hver sygdomsperiode og har øget risiko for at få demens [1].

I diagnosesystemerne har man traditionelt skelnet mellem organiske og funktionelle psykiske lidelser. Man har således gennem mange år kendt til, at f.eks. frontallapstumorer og apopleksier kunne medføre sekundære depressioner, men nyere neuroforskning tyder på, at langt mindre og meget mere almindeligt forekommende læsioner i samspil med psykiske belastninger kan udløse depression. Derved udviskes grænsen mellem rene organiske og rene funktionelle lidelser. I det følgende fremlægges et forslag til udredningsprogram for patienter

med depression. Programmet tager udgangspunkt i aktuel psykiatrisk forskning.

Strukturelle undersøgelser af hjernen

Deprimerede patienter har større forekomst af generel atrofi og atrofi af frontallapper, basalganglier, cerebellum og hippocampus end matchede kontrolpersoner målt ved computertomografi (CT) og magnetisk resonans (MR)-skanning [2]. Atrofi af hippocampus er særlig interessant, fordi det er korreleret til antallet af episoder og varigheden af ubehandlet depression [3].

White matter lesions

På specielle MR-optagelser kan man se såkaldte *white matter lesions* (WML), som forekommer 2-5 gange hyppigere hos deprimerede patienter end hos matchede kontrolpersoner [2]. WML skyldes formentlig lækager i hjernens arterioler, hvilket i de mildeste grader medfører små områder med lokaliseret ødem, i de sværeste egentlige infarkter. Sådanne læsioner

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Faktaboks

Patienter med sen debut af depression (>50 år) har ofte strukturelle hjerneforandringer, især såkaldte *white matter lesions* (WML), som kan påvises ved magnetisk resonans (MR)-skanning

Deprimerede patienter med mange WML har dårlig behandlingsrespons og prognose samt særlig udtalte kognitive forstyrrelser

Det er uvist, om WML kan forebygges, men det forekommer sandsynligt

MR-skanning og neuropsykologisk vurdering anvendes ikke rutinemæssigt i psykiatrien. Der er brug for videnskabelige undersøgelser til at afklare, i hvilken udstrækning disse metoder med fordel bør anvendes mere i udredningen af psykiatriske patienter

forekommer særlig hyppigt hos patienter, der får den første depression efter 50-års-alderen. Hvis de er lokaliseret i de frontostriale baner, er de særlig tilbøjelige til at medføre kognitive forstyrrelser og depression.

Dette har givet anledning til hypotesen om, at depressioner kan være vaskulært betingede. Måske medfører den svækkede kognition, at psykiske belastninger håndteres dårligere og derved lettere udløser en depression evt. i samspil med genetisk disposition. WML er nøje korreleret til en række medicinske sygdomme, såsom diabetes, hypertension og arteriosklerose, hvor de formentlig er en lokal manifestation af en generaliseret karsygdom [4]. Det er formentlig derfor, de også forekommer hyppigere hos rygere.

Deprimerede patienter med WML har en dårligere prognose. De responderer langsommere og ringere på behandling, får flere bivirkninger, reciderer hurtigere og har øget risiko for senere at få demens [5].

Stumme infarkter

Såkaldte stumme infarkter (SI), dvs. små infarkter, der ikke giver motoriske eller sensoriske symptomer, kan medføre kognitive symptomer og udløse depressioner, som ikke kan skelnes fra primære depressioner. Det gælder især SI lokaliseret i frontallapperne, og meget tyder på, at sådanne infarkter er hyppige og overses hos psykiatriske patienter [6]. Hyppigheden er dog aldrig undersøgt i et dansk materiale. Depimerede med SI har dårligere respons på antidepressiva og får oftere cerebrale bivirkninger. Desuden har disse patienter øget risiko for at dø af apopleksi og myokardieinfarkt på længere sigt.

Funktionelle undersøgelser

Der er efterhånden lavet en del undersøgelser af deprimerede patienter, både med *single photon emission computed tomography*

(SPECT) og med positronemissionstomografi (PET). Resultaterne viser, at der særligt hos de deprimerede patienter, der er psykomotorisk hæmmede, ses nedsat blodgennemstrømning i den præfrontale cortex [7]. Denne del af hjernen har betydning for funktioner som planlægning, *working memory* og initiativ. Der er imidlertid også fundet afvigelser i basalganglierne og i det limbiske system, herunder i hippocampus. Forandringerne i hippocampus er bl.a. set som et udtryk for en abnorm cerebral håndtering af organismens stressrespons, idet hippocampus har den overordnede styring af hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen [8]. Forstyrrelserne i hippocampus kan formentlig også forklare nogle af de kognitive forstyrrelser, der hyppigt ses ved depression, ikke mindst hukommelsesforstyrrelser.

Neuropsykologisk udredning

De kognitive forstyrrelser ved depressive tilstande omfatter hukommelsen, koncentrationsevnen og eksekutivfunktionen. De er til stor gene for patienterne, fordi de nedsætter funktionsevnen, herunder også evnen til at håndtere sygdommen, og kan derfor forhindre remission, hvis de er tilstrækkeligt udtalte. Det er vigtigt at være opmærksom på, at disse symptomer ofte er de sidste, der forsvinder, når depressionen behandles, og at de kan persistere hos nogle patienter. Neuropsykologiske *deficits* under depressionen er således en vigtig prædikator for prognosen mht. funktionsniveau efter depressionen.

Neuropsykiatrisk udredning af deprimerede patienter

Ønsker man at påvise ovennævnte WML og SI, kan man ikke benytte de gængse neurologiske indikationer for f.eks. MR-skanning. Der foreligger imidlertid ikke systematiske prospektive undersøgelser, hvori man belyser nytten af et fast undersøgelsesprogram over for deprimerede patienter. Derimod er der foretaget enkelte retrospektive undersøgelser [9, 10].

For systematisk at undersøge nytten af et sådant foruddefineret undersøgelsesprogram oprettede man i 2005 Neuropsykiatrisk Enhed på Psykiatrisk Hospital i Århus. Enhedens primære målgruppe blev afgrænset til indlagte og ambulante patienter med debut af første depression efter 50-års-alderen. Herudover undersøges dog også en sekundær målgruppe, omfattende andre patienter, hvor f.eks. svære kognitive symptomer, behandlingsresistens eller neurologiske udfald har gjort neuropsykiatrisk udredning relevant. Enheden er bemannet med halvanden speciallæge i psykiatri, to deltidsansatte neuropsykologer, en deltidsansat sygeplejerske, en sekretær og som konsulenter en neurolog og en neuroradiolog.

Neuropsykiatrisk Enheds udredningsprogram

Udredningsprogrammet fremgår af Tabel 1. Formålet er først og fremmest at opdage strukturelle cerebrale forandringer, især WML og SI, men der lægges også stor vægt på at afdekke eventuelle andre udiagnosticerede somatiske lidelser,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

som kan have været medvirkende årsag til, at patienten har fået en depression. Eksempler her på er thyroidealidelser og B₁₂-vitamin-mangel. Hos patienter, hos hvem man har mistanke om »vaskulær depression«, dvs. patienter med mange WML eller SI, skal der undersøges for mulige bagvedliggende årsager (lipidstatus osv.), og der skal sættes ind med rådgivning og behandling med henblik på at forebygge forværring. En vigtig del af enhedens funktion er herudover at afdække art og omfang af kognitive vanskeligheder for at kunne rådgive behandlere, patienten og de pårørende om, hvorledes disse vanskeligheder håndteres.

Det samlede tidsforbrug ligger på 15-25 timer pr. patient og strækker sig over 2-3 uger.

Præliminære resultater

Det er intentionen, at ovennævnte udredningsprogram skal fungere i tre år, og at man derefter skal opgøre resultaterne. Imidlertid skal enkelte præliminære fund omtales her. Næsten alle patienter (90%) i den primære målgruppe ønskede at benytte sig af udredningstilbuddet. Ud af 49 patienter i den primære målgruppe var der tre patienter med SI (6%). Hver fjerde patient havde 5-20 WML, og 16% havde flere end 20 læsioner. For ikkemålgruppepatienterne, som jo blev henvist bl.a. pga. neurologiske og neuropsykologiske fund, var disse tal som forventeligt endnu højere.

I fem tilfælde viste de neuropsykologiske fund sammenholdt med MR-skanningerne uventet tegn på specifik hjerne-skade, hvilket medførte henvisning til genoptræning for dette i relevant regi eller til gerontopsykiatrisk afdeling mhp. yderligere demensudredning. I fire tilfælde afslørede den psykologiske testning så store visuoperceptuelle vanskeligheder, at bilkørsel måtte frarådes i hvert fald for en periode.

Diskussion og konklusion

Der foreligger ingen prospektive undersøgelser af værdien for patienter med depression af et systematisk udredningsprogram, omfattende MR-skanning samt neurologisk og neuropsykologisk undersøgelse. Det er forfatterens indtryk, at selv på en stor universitetsafdeling henvises der få patienter til MR-skanning, CT eller vurdering af neuropsykolog. På baggrund af retrospektive studier foretaget på selekterede patienter er det foreslået, at følgende psykiatriske patienter bør CT- eller MR-skannes: 1) patienter med hovedtraumer og neurologiske sygdomme, 2) patienter med neurologiske symptomer eller fund, herunder konfusion eller kognitiv funktionsnedsættelse og 3) patienter med psykose, depression eller personlighedsændring efter 50-års-alderen [9].

Undersøgellesprogrammet i Neuropsykiatrisk Enhed er det første af sin art i Danmark, og der er planlagt en medicinsk teknologivurdering (MTV) for at belyse, om teknologien med fordel kan tages i anvendelse over for de skitserede målgrupper. På baggrund af de foreløbige resultater og erfaringer kan man overveje at tilbyde de i **Tabel 2** anførte patientgrupper

Tabel 1. Neuropsykiatrisk udredning af patienter med depression.

<i>Klinisk psykiatrisk udredning</i>
Klinisk present state examination (PSE)-interview vedr. nuværende og tidligere episoder
Bech-Rafaelsens melankoliskala (MES)
Somatisk anamnese og undersøgelse
Kardiovaskulære risikofaktorer (blodtryk, body mass index, tobaksforbrug, alkoholforbrug, diabetes mv.)
<i>Neurologisk undersøgelse</i>
<i>Magnetisk resonans-skanning af cerebrum med 3-Tesla-skanner</i>
T1- og T2-vægtede samt FLAIR-optagelser
Tælling af antal og lokalisation af white matter lesions
<i>Neuropsykologisk undersøgelse</i>
Præmorbid begavelse
Opmærksomhed
Indlæring
Arbejdshukommelse
Eksekutive funktioner: problemløsning, overblikdannelselse mv.
<i>Laboratorieundersøgelser</i>
Hæmatologiske kvantiteter
Væske- og levertal
B ₁₂ -, folat- og homocysteinniveau
Thyroideaprøver
Fastebloodsukker
Lipidprofil
Elektrokardiografi
<i>Eventuelle supplerende undersøgelser</i>
Elektroencefalografi
Ultralydundersøgelse af halskar
Ekkokardiografi

Tabel 2. Forslag til målgrupper.

Alle med sen debut af depression (+50 år)
Patienter med langvarig behandlingsrefraktær depression (> 6 måneder)
Patienter med vedvarende og betydelige kognitive vanskeligheder efter depression
Patienter med depression og kendte eller sandsynlige strukturelle hjerneforandringer ^a
Patienter med arteriosklerose i andre organer
Deprimerede patienter med neurologiske udfald
a) F.eks. kranietraumer, apopleksi, Parkinsons sygdom, diskrete neurologiske symptomer og mange kardiovaskulære risikofaktorer.

MR-skanning, hvorved man i modsætning til ved CT kan se WML.

Der foreligger talrige undersøgelser fra udlandet, hvori det påvises, at WML forekommer hyppigere hos deprimerede end hos raske kontrolpersoner. Der er derimod kun enkelte undersøgelser af SI blandt disse patienter, så et af formålene med nærværende undersøgelse er også at belyse hyppigheden af SI i et dansk materiale. Til dette formål er man ved at indsamle et tilsvarende normalmateriale.

Vi mangler også viden om forløbet af WML på langt sigt. De milde grader er formentlig reversible i modsætning til de egentlige infarkter. Det er heller ikke undersøgt, om man kan

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

forebygge nye læsioner ved f.eks. at behandle patienters overvægt, inaktivitet, sukkersyge, blodtryksforhøjelse eller andre sygdomme, men det er nærliggende at tro det.

Det er vores erfaring, at patienterne har haft god gavn af den neuropsykologiske undersøgelse, der som nævnt ofte resulterede i uventede fund. Mange patienter har ikke selv været opmærksomme på, at de havde væsentlige kognitive problemer og er blevet lettet over at få en forklaring på, hvorfor de ikke kunne fungere normalt. Det er også vigtig viden for personalet i forhold til deres kommunikation med patienterne og tilrettelæggelse af behandling og støtte. Omvendt har vi også haft flere patienter, som oplevede sig svært kognitivt forstyrrede, hos hvem den neuropsykologiske test viste, at de kunne præstere meget bedre, end de forventede, når blot opgaverne var tilstrækkelig strukturerede. Denne viden har vist sig at være særdeles nyttig i behandlingen og plejen og for de pårørende.

Korrespondance: Poul Videbech, Center for Psykiatrisk Grundforskning, Psykiatrisk Hospital i Århus, DK-8240 Risskov. E-mail: poul@videbech.dk

Antaget: 7. november 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1662-6.
2. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:157-68.
3. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:1957-66.
4. Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiol Aging* 2002;23:421-31.
5. O'Brien J, Ames D, Chiu E et al. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *BMJ* 1998;317:982-4.
6. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993;24:1631-4.
7. Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:11-20.
8. Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen AR et al. The Danish PET/depression project: PET findings in patients with major depression. *Psychol Med* 2001;31:1147-58.
9. Hollister LE, Boutros N. Clinical use of CT and MR scans in psychiatric patients. *J Psychiatry Neurosci* 1991;16:194-8.
10. Mueller C, Rufer M, Moergeli H et al. Brain imaging in psychiatry – a study of 435 psychiatric in-patients at a university clinic. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:91-100.

Risikofaktorer for udvikling af affektiv lidelse

Læge Maj Vinberg & professor Lars Vedel Kessing

Rigshospitalet, Affektiv Forskningsenhed

Viden om risikofaktorer for udvikling af depressiv og bipolar affektiv lidelse (affektiv lidelse) kan bidrage til en større forståelse for patogenesen bag disse lidelser og bibringe viden og på længere sigt mulighed for målrettede forebyggelsesprogrammer. Affektive lidelser har betydelig negativ indvirkning på det enkelte menneskes liv og indebærer både store samfundsmæssige og økonomiske tab. Depressiv lidelse er fundet at være den fjerdehyppigste årsag til sygdomsbelastning og forårsager den største andel af ikkedødelig sygdomsbelastning globalt [1]. Affektiv lidelse er associeret med negativ påvirkning af såvel patienternes som deres pårørendes helbred og livslængde [2].

Affektiv lidelse og arvelighed

Allerede i begyndelsen af sidste århundrede fremhævede *Kraepelin* i den første lærebog om mani-depressiv sygdom at »arvelighed« spiller en fremtrædende rolle ved udvikling af sygdommen. Dette er siden eftervist i adskillige tvillinger-,

adoptions- og familiestudier. Ved depressiv lidelse (moderat til svær depression) er konkordansraten for enæggede tvillinger på 0,23-0,67 og for tveæggede tvillinger på 0,14-0,43 [3]. For bipolar lidelse er konkordansraten på 0,36-0,67 for enæggede tvillinger og på 0,04-0,19 for tveæggede tvillinger [4]. Resultaterne af flere nyere undersøgelser peger på, at risikoen for, at børn af patienter med bipolar lidelse selv får psykiatriske lidelser herunder bipolar lidelse, er større end hidtil antaget. I en nylig grundig udført undersøgelse af børn af forældre med bipolar lidelse fandt man, at ca. halvdelen af børnene havde fået psykiatrisk lidelse inden 22-års-alderen [5]. Der findes ikke tilsvarende nyere undersøgelser med børn af forældre med depressiv lidelse. Det skal understreges, at der synes at være et genetisk sammenfald mellem bipolar og depressiv lidelse, således udvikler 15-20% af patienter med depressiv lidelse senere en hypomanisk eller en manisk episode og dermed bipolar lidelse. Der er formentlig tale om en række risikogener, som i interaktion med forskellige biologiske, psykologiske og sociale faktorer kan resultere i udvikling af forskellige fænotyper.

Risikofaktorer og deres mulige interaktioner

Som beskrevet har førstegradsslægtninge til patienter med af-