

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 lettede 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, Touhoda 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 tvillinge-

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-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

fektiv lidelse en væsentlig øget risiko for at få affektiv lidelse, og den mest potente risikofaktor for udvikling af affektiv lidelse er at have en førstegradsslæggtning, som har affektiv lidelse, dvs. en familiær disposition til affektiv lidelse [6]. Affektive lidelser er komplekse og multifaktorielle lidelser, og sygdomsrisikoen bestemmes af mange faktorer, som har indvirkning på forskellige niveauer. Risikofaktorerne kan deles i tre hovedgrupper, biologiske, psykologiske og sociale (**Tabel 1**).

Det synes ikke at være selve lidelsen, som nedarves, men derimod en arvelig sårbarhed medieret via en kombination af flere gener (risikogener), som kombineret med stressende begivenheder af biologisk, psykologisk eller social art kan resultere i udvikling af depression eller mani. Denne såkaldte diatesestressmodel har været foreslået som forklaringsmodel gennem adskillige år, men det er først inden for de seneste år, at man har fundet støtte for modellen på genetisk niveau. *Caspi et al* publicerede i 2003 et banebrydende studie [7], hvori de for første gang viste en interaktion mellem genetisk variation og stress. Forfatterne fandt en sammenhæng mellem en specifik polymorfi i genet for serotonintransporteren, stressende psykosociale begivenheder og udvikling af selvrapporeret depression. Man undersøgte 847 unge personer (52% mænd, alder 21-26 år) fra New Zealand og fandt, at tilstedeværelsen af den homozygot form af det korte serotonintransportergen (s/s) medførte en tre gange øget risiko for udvikling af depression, når deltagerne havde oplevet stressende livsbegivenheder. Blandt de deltagere, som ikke havde oplevet stressende livsbegivenheder, var den genetiske variation ikke associeret med øget forekomst af depression. Resultaterne er siden blevet repliceret i flere studier, selv om man i enkelte studier ikke har kunnet genfinde denne gen-miljø-interaktion.

I et aktuelt dansk højrisikostudie har vi sammenlignet en gruppe af tvillinger, hvis medtvillinger led af affektiv lidelse, med en gruppe af tvillinger, som ikke var familiært disponeret til affektiv lidelse [8]. I tværnsnitsundersøgelsen blev der fundet associationer mellem familiær disposition og højere grad af subklinisk psykopatologi, højere komorbiditet til lettere psykiatriske lidelser (angst, fobier, alkoholmisbrug, somatiseringstilstande og spiseforstyrrelser), lavere social status, diskret kognitiv dysfunktion og en højere grad af personlighedstrækket neuroticisme (ængstelighed/sårbarhed). Endelig var familiær disposition associeret med et højere niveau af stresshormon om aftenen.

I en oversigtartikel over studier af ikkegenetiske risikofaktorer for udvikling af bipolar lidelse fandtes singlestatus, arbejdsløshed og lavere indkomst med en vis konsistens at være associeret med øget risiko for udvikling af bipolar lidelse [6]. Endvidere fandtes tidligt tab af forældre, specielt moren, at være associeret med senere udvikling af bipolar lidelse, hvilket understøttes af resultaterne fra et dansk registerstudie [9]. Endelig fandtes der i oversigtartiklen en mulig sammenhæng mellem udløsning af bipolar lidelse og hhv. nylige stressende livsbegivenheder, tidlig hjerneskade, graviditet og puerperiet [6].

Tabel 1. Risikofaktorer for udvikling af affektiv lidelse.

Arvelighed er den væsentligste risikofaktor

Velundersøgte risikofaktorer for bipolar lidelse
Stressende livsbegivenheder
For kvinders vedkommende graviditet og puerperiet

Velundersøgte risikofaktorer for depressiv lidelse
Kvindeligt køn
Stressende livsbegivenheder

Øvrige potentielle risikofaktorer

Sociale

Opvækst, socioøkonomisk status, uddannelse og sociale forhold

Psykologiske

Personlighed, livsstil

Komorbiditet (angstlidelser, misbrug, belastningsreaktioner)

Stressfaktorer (udløsende begivenhed f.eks. tab af pårørende/ægtefælle)

Biologiske

Perinatal stress, lav fødselsvægt, køn, aktivering af stresssystemer, som påvirker hjernes signalstoffer og hormoner

Man skal være særlig opmærksom på

Særlig risiko ved sammenfald af flere forskellige risikofaktorer

Risiko for tidlig debutalder

Risiko ved socialt funktionstab (f.eks. afskedigelse fra arbejde, sygemelding)

Der findes ingen tilsvarende nyere systematiske oversigtsartikler over risikofaktorer for udvikling af depressiv lidelse. I en oversigtsartikel fra 2000 konkluderes det, at familiær disposition til moderat til svær depression samt det at være kvinde er de mest reliable risikofaktorer for udvikling af depressiv lidelse [10]. Endelig har man i flere studier påvist, at sværere depressiv lidelse er forbundet med tidlig debutalder [2].

Overordnet illustrerer resultaterne, at personer, som er familiært disponeret til affektiv lidelse, hyppigere frembyder tilstedeværelse af en række risikofaktorer for udvikling af affektiv lidelse end personer uden familiær disposition. Arvelig disposition kan formentlig øge risikoen for udvikling af affektiv lidelse via en direkte genetisk indvirkning, via en række genetisk medierede faktorer (såkaldte endofænotyper) og via interaktion med miljømæssige faktorer såsom stressende livsbegivenheder. Endofænotyper er risikofaktorer eller biomarkører, som er associeret med såvel genetiske markører som med selve sygdommen. Eksempler på mulige endofænotyper for depressiv lidelse er en dysfunktionel hypothalamus-hypofyse-binyrebark-akse, som kan resultere i et abnormt stressrespons. En anden mulig endofænotype for depressiv lidelse er tilstedeværelse af bestemte personlighedstræk specielt trækker neuroticisme, som synes at være associeret med udvikling af depressiv lidelse. Endelig er diskrete kognitive forstyrrelser en mulig endofænotype for bipolar lidelse [8].

Sammenfattende kan affektive lidelser anskues som slutstadiet af en proces, som udvikles over mange år, og øget viden om risikofaktorer ville kunne give mulighed for at mindske eller fjerne risikofaktorer eller bryde sammenhængen mellem risikofaktorer og affektiv lidelse.

Implikationer

For at belyse de komplekse sammenhænge, som kan føre til debut af affektiv lidelse, er et større kendskab til mulige interaktioner mellem biologiske, psykologiske og sociale faktorer nødvendig. Klinisk er det vigtigt at erkende, at det sjældent er en enkeltstående begivenhed eller en risikofaktor, som udløser lidelsen, men et sammenfald af flere risikofaktorer, hvor den familiære disposition synes at være den væsentligste. En kombination af flere risikofaktorer bør derfor medføre skærpet klinisk opmærksomhed med henblik på tidlig diagnostik af depressiv eller manisk episode.

En øget viden om risikofaktorer vil kunne skabe basis for at undersøge effekten af interventioner hos undergrupper af personer med høj risiko for at få affektiv lidelse. I forskningsøjemed anbefales det i fremtidige studier at følge store kohorter gerne fra fødsels- eller barndomsårene over længere tid med gentagne standardiserede biologiske, sociale, psykiatriske og psykologiske parametre. Således kan personer følges, inden de udvikler affektiv lidelse, og sådanne undersøgelser vil kunne bidrage med væsentlig information om de affektive lidelsers ætiologi og patogenese. Endvidere er der behov for at undersøge, om rådgivning/vejledning/opfølgning af børn af patienter med svær depressiv eller bipolar lidelse mindsker risikoen for udvikling af affektiv lidelse.

Korrespondance: *Maj Vinberg*, Affektiv Forskningsenhed, Afsnit 6234, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: maj.vinberg@rh.dk

Antaget: 20. januar 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ustun TB, Vuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
2. Zubenko GS, Zubenko WN, Spiker DG et al. Malignancy of recurrent, early-onset major depression: a family study. *Am J Med Genet* 2001;105:690-9.
3. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552-62.
4. Kieseppa T, Partonen T, Haukka J et al. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* 2004;161:1814-21.
5. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M et al. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2005;7:344-50.
6. Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M et al. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1209-15.
7. 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.
8. Vinberg M. A comparison of psychopathology, socio-economic status, cognitive function, personality traits and salivary cortisol in twins with and without a co-twin history of affective disorder [ph.d.-afhandling]. København: Lægeforeningens forlag, 2006.
9. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003;5:231-42.
10. Duffy A. Toward effective early intervention and prevention strategies for major affective disorders: a review of antecedents and risk factors. *Can J Psych-Rev Can Psych* 2000;45:340-8.

Akut farmakologisk behandling af depression

Overlæge Kurt Bjerregaard Stage &
1. reservelæge Claus Hauregaard Sørensen

Odense Universitetshospital, Psykiatrisk Afdeling P

Forekomsten af unipolar depression i Danmark er dårligt belyst, idet der aldrig er foretaget egentlige befolkningsundersøgelser med henblik på at fastslå prævalens og incidens af sygdommen. I en dansk spørgeskemaundersøgelse har man dog fundet en prævalens af major depression på 3,3%. Det svarer til, at der til enhver tid er omkring 125.000 voksne danskere, som har en klinisk depression. I nordamerikanske befolkningsundersøgelser er 12-måneders-prævalensen af major depression fundet at være på 6,4-10,1%, og livstidsprævalensen er fundet at være på 12,5-17,3%. Lignende resultater er

fundet i europæiske undersøgelser. Depression er mere end dobbelt så hyppigt forekommende hos kvinder som hos mænd, hvilket er vist i såvel befolkningsundersøgelser som i patientpopulationer.

WHO anslår, at depression i løbet af de næste 20 år vil være blandt de to mest belastende sygdomme hvad økonomiske konsekvenser for samfundet angår. Især sygefravær hos erhvervsaktive og forbrug af sundhedsydelser antages at få stor økonomisk betydning. Ligeledes er det vist, at diagnosticering og etablering af en sufficient behandling er af afgørende betydning for at afkorte sygefravær.

Konsekvenserne for individet er alvorlige, idet depression påvirker livskvalitet for såvel patienten som for familien. Den standardiserede mortalitetsrate for depressive for død ved ulykkestilfælde, for død af naturlige årsager og selvmord er klart forhøjet, idet den er henholdsvis 1,4, 1,7 og 19,7.