

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

faktorer medvirker til fremkomsten af disse tilstande, for eksempel udviklingsmæssige faktorer (sygdom hos forældre, sygdom som barn, omsorgssvigt og tidligt tab) patofysiologiske processer (f.eks. ændringer i det serotonerge system) og abnorme sygdomsantagelser [19]. Denne forståelse har behandlingsmæssigt medført, at der ud over medikamentel behandling (typisk med antidepressiv medicin), fysisk aktivering og specifik psykoterapi [20] også er mere fokus på selve lægepatient-forholdet [21].

Konklusion

Forskningen inden for liaisonpsykiatrien med fokusering på grænsefeltet mellem somatisk og psykisk sygdom har bidraget med resultater, der har stor klinisk betydning for patientbehandlingen. Sikring af et fortsat tæt samarbejde mellem somatikken og psykiatrien er afgørende – også i vores nuværende neurobiologiske æra – for den fortsatte vækst på dette felt, som har bidraget væsentligt til udviklingen både i psykiatrien og i de somatiske specialer.

En model for fremtidigt samarbejde kunne være, at (liaison)psykiateren får en rolle som rådgiver for de behandlende somatiske læger og praktiserende læger og en uddannelsesfunktion for yngre læger og andet sundhedspersonale. Liaisonpsykiateren kunne desuden have en rolle som koordinator i et klinisk arbejdende team, der i hver region kunne danne et kompetencecenter. Medvirken til udvikling af nationale, kliniske retningslinjer ses som en væsentlig funktion med hen-

blik på at udpege fokusområder for diagnostik, behandling og forskning inden for det liaisonpsykiatriske felt (**Table 1**).

Korrespondance: *Kristin Jacoby Buhl*, Ulrik Birchs alle 29, DK-2300 København S. E-mail: kribuh@dadlnet.dk

Antaget: 11. marts 2008

Interessekonflikter: *Kristin Jacoby Buhl* er i øjeblikket forskningsassistent og aflønnes delvist af fondsmidler fra H. Lundbeck A/S.

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

1. Psykiatriplan for Region Hovedstaden. 2007. Hillerød: Psykiatrien Region Hovedstaden, 2007.
2. Fink P. Konsultations-liaison psykiatri – psykosomatikens kliniske pendant. *Ugeskr Læger* 1994;156:6006-10.
3. Gitlin DF, Levenson JL, Lyketsos CG. Psychosomatic Medicine: A new psychiatric subspeciality. *Academic Psychiatry* 2004;28:4-11.
4. www.eaclpp.org.
5. Sollner W, Creed F. Guidelines for training in consultation-liaison psychiatry and psychosomatics. *J Psychosom Res* 2007;62:501-9.
6. Royal College of Physicians, London & Royal College of Psychiatrists. Psychological care of the medically ill. Report of a joint working party of the Royal College of Physicians and the Royal College of Psychiatrists 2003. London: Royal College of Psychiatrists Council Report No CR108, 2003.
7. Bourgeois JA, Kremen WS, Servis M et al. The impact of psychiatric diagnosis on length of stay in a university medical center in the managed care era. *Psychosomatics* 2005;46:431-9.
8. Hansen MS, Fink P, Frydenberg M et al. Mental disorders among internal medical inpatients: prevalence, detection and treatment status *J Psychosom Res* 2001;50:199-204.
9. Evans DL, Charney DS, Lewis L et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005;58:175-89.
10. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007;369:946-55.

Postoperative peritoneale adhærencer

Overlæge Marianne Bille Jendresen & professor Niels Qvist

Rigshospitalet, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling C, og Odense Universitetshospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling

Intraperitoneale adhærencer udvikles hos op til 95% af patienter, som har fået foretaget laparotomi og er årsagen til 65-75% af alle tilfælde med akut mekanisk tyndtarmsileus [1]. Ud over ileus kan adhærencedannelsen medføre nedsat fertilitet, men hvorvidt den kan være årsagen til recidiverende abdominale smerter er mere kontroversielt. Laparotomi på patienter med mange adhærencer medfører oftest forlænget operationstid og øget risiko for tarmlæsion med deraf følgende alvorlige komplikationer. Behandling af adhærencerelaterede tilstande udgør således en ikke ringe udgift for sundhedsvæsenet.

Der har været megen forskning omkring de patofysiologiske forhold ved adhærencedannelse og forebyggelsen heraf. Formålet med dette arbejde er at give en kort oversigt over

eksisterende viden om patofysiologi og terapeutiske muligheder for at mindske risikoen for adhærencedannelse efter abdominal operation.

Patofysiologi

Peritoneum er dækket af mesotelceller, der beklæder det submesoteliale lag af det ekstracellulære matrix (ECM). ECM består af kollagener og glykoproteiner. Mesotelcellerne secerer interleukiner, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) og *tumor growth factor beta* (TGF- β), vævsplasminogen aktivator (tPA) og plasminogenaktivator inhibitor (PAI), der alle spiller en rolle i patogenesen ved adhærencedannelse.

Umiddelbart efter en læsion af peritoneum ses en reaktion med øget vaskulær permeabilitet med trombocytaktivering og cytokinfrigørelse fulgt af et inflammatorisk respons, hvor først polymorfkernede neutrofile leukocytter aktiveres, og senere kommer makrofager og fibroblaster til. Dette er starten på helingsprocessen, hvor man på tredjedagen ser mesotelceller vokse ind over det ladede område, som efter yderligere 5-8



Adhærence som kræver skarp dissektion.

dage er helt dækket af et nyt lag af mesotelceller. Undervejs dannes en fibrinmatrix, som senere bliver til fibrinbånd. Fibrinet nedbrydes ved fibrinolyse, men under visse omstændigheder sker nedbrydningen ikke balanceret, så fibrinbåndene omdannes til bindevæv og danner adhærencer. Forholdet mellem fibrindannelse og fibrinolyse og dermed aktiviteten af henholdsvis tPA og PAI synes således at være afgørende. I inflammeret peritoneum er indholdet af tPA reduceret og PAI øget, således at ledsagende inflammation indirekte spiller en rolle for adhærencedannelsen.

I helingsforløbet aktiverer plasmin TGF- β , som stimulerer fibroblaster til at danne fibrin. Undersøgelser har vist, at TGF- β -indholdet i peritonealvæske er associeret med adhærencedannelse [2]. Herudover mobiliserer plasmin inflammatoriske mediatorer som TNF- α og interleukiner, men man har ikke med sikkerhed kunnet påvise en specifik sammenhængen med adhærencedannelse. Metalloproteinaser (MMP) og deres hæmmere, *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMP), spiller også en rolle ved adhærencedannelse ved at være enzymer, der nedbryder og remodelerer ekstracellulær matrix (ECM).

Iskæmi har vist sig at medføre en opregulering af PAI [3, 4]. Ved operationer kan vævsiskæmi forekomme som følge af skæren, brænden eller efter behandling, som medfører udtørring af vævet. Lokalt inflammatorisk respons, der leder til adhærencedannelse, kan endvidere ses som følge af fremmedlegemer som talkum og suturer.

Bedømmelse af adhærencer

Der findes flere scoringssystemer til at beskrive adhærencer. I beskrivelsen indgår *karakternen*: tynde (slørformede) eller tykke (fibrøse) og *udbredelsen*: lokalisation og grad af involvering. Slørformede adhærencer karakteriseres ved, at de let løsnes uden brug af instrumenter, mens fibrøse adhærencer kræver skarp dissektion.

Adhærencer karakteriseres endvidere som *de novo adhærencer* opstået på operationsstedet, som forudgående var uden adhærencer, eller opstået et andet sted i abdomen end operationsstedet, eller som *gendannede adhærencer* opstået efter tidligere adhesiolyse.

Kun de færreste kliniske studier indeholder sammenlignelige og veldefinerede scoringssystemer. Videodokumentation er et vigtigt værktøj, der tillige giver mulighed for en blindet bedømmelse.

Kirurgisk profylakse

For at mindske det inflammatoriske respons og undgå vævsiskæmi skal den kirurgiske procedure foregå atraumatisk uden unødigt brug af instrumenter på vævet, og uden at efterlade fremmedlegemer i peritoneum. Brug af tørre servietter og konstant pres på væv udtørre og medfører iskæmi.

Laparoskopisk operation medfører mindre adhærencedannelse, hvilket er vist både i dyreeksperimentelle undersøgelser samt i humane studier. Forklaringen kunne være, at laparoskopi medfører mindre traume og derved mindre påvirkning af det immunologiske respons. Ved kortvarige laparoskopiske operationer kunne der dog ikke måles nogen ændring i den fibrinolytiske aktivitet. En anden forklaring kunne være, at CO₂, som anvendes ved laparoskopiske indgreb, medfører en øget fibrinolytisk aktivitet ved at PAI-1-aktiviteten nedreguleres.

Der foreligger en række kliniske undersøgelser om adhærencedannelse efter forskellige operationer ved laparotomi og laparoskopi. Undersøgelserne er ofte svære at sammenligne, da indgrebene er forskellige, bedømmelsen af adhærencerne mangelfulde, og inklusionskriterierne er ikke entydige. Ingen af undersøgelserne er blinde og randomiserede, og endelig er observationstiden kort. Generelt beskrives der dog en reduktion i adhærencedannelsen efter laparoskopisk kirurgi sammenlignet med åben kirurgi, men den kliniske betydning på længere sigt er ukendt [5]. Risikoen for operationskrævende tarmobstruktion hos børn var 7/477 (2,1%) ved konventionel appendektomi sammenlignet med 1/628 (1,6%) ved laparoskopisk appendektomi i en retrospektiv undersøgelse. Selv om forskellen var signifikant, var de to grupper ikke helt

Faktaboks

Intraperitoneal adhærencedannelse er en alvorlig komplikation til laparotomi/laparoskopi både på kort og lang sigt. Samspillet mellem fibrindannelse og fibrinolyse er en vigtig patogenetisk faktor. Der er ingen god evidens for at anvende eksisterende medicin, barrierer eller immunosuppressiva i behandlingen for at forebygge komplikationer til adhærencedannelse. Ikketraumatisk kirurgisk teknik bør anvendes, og udtørring af peritoneum under operation bør undgås. Minimalt invasiv teknik medfører færre adhærencer end åben kirurgi. Fremtidige undersøgelser må være randomiserede og blinde med hensyn til evaluering af adhærencedannelse bedømt ud fra videooptagelser. Det vigtigste kliniske problem er forebyggelsen af mekanisk ileus.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over forskellige adhærensforebyggende midler af typen barrierer.

Produkt	Type	Handelsnavn	Producent
Krystalloider	Flydende	Ringer	SAD I/S
32% dextran 70	Flydende	Hyskon	Pharmacia, Uppsala, Sverige
Hyaluronsyre	Flydende	Hyalobarrier	Fidia Advanced Biopolymics Abano Terme, Padova, Italien
Hyaluronic acid-phosphate buffered saline	Flydende	Sepracoat	Genzyme Corp., Cambridge, Massachusetts, USA
0,5% ferrohyaluronsyre	Flydende	Intergel	Lifecore Biomedical Inc. Chaska, Minnesota USA
Polyethylenglykol	Flydende	SprayGel	Confluent Surgical, Waltham, Massachusetts, USA
Icodextrin 4%	Flydende	Adept	Baxter GnbH, Vienna, Østrig
Polytetrafluorethylen	Fast	Gore-tex	Gore & Associates, Flagstaff, Arizona, USA
Oxideret-regeneret cellulose	Fast	Interceed	Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey, USA
Hyaluronic acid-carboxy methylcellulose	Fast	Seprafilm	Genzyme Corp., Cambridge, Massachusetts, USA
Glycerol hyaluronate-carboxy methylcellulose	Fast	Seprafilm II	Genzyme Corp., Cambridge, Massachusetts, USA

sammenlignelige, bl.a. fordi andelen af perforeret appendicitis var større i gruppen med åben operation. Den mediane tid fra operation til operation for tarmobstruktion var 46 dage i hele gruppen.

Anden profylakse

Man har gennem de senere år afprøvet en række forskellige produkter til at forbygge adhærencedannelsen efter laparotomi. Disse produkter kan inddeles som følger. 1) Barrierer, herunder absorberbare og ikkeabsorberbare, adhærerende og ikkeadhærerende, flydende og faste. Ud fra formodet virkningsmekanisme kan barrierer endvidere deles op i mekaniske, som separerer væv, samt barrierer som menes at interferere med det inflammatoriske respons. 2) Farmakologiske midler, omfattende steroider og ikkesteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID), fibrinolytika, antikoagulantika og hormoner. 3) Immunmodulerende antistoffer. 4) Andre.

De kliniske undersøgelser vedrørende disse midler er vanskelige at tolke og sammenligne. Bedømmelsen af adhærencedannelsen sker enten som led i flerstageoperationer som eksempelvis subtotal kolektomi og efterfølgende J-pouch reservoir for colitis ulcerosa eller ved reoperation for komplikationer. Vanskeligheder med standardisering gælder ikke kun det kirurgiske indgreb men også for kirurgisk teknik, anæstesi, behandling med antibiotika og steroider mm. Et andet problem er standardiseringen af anvendelsen af produkterne. Dette sker bedst ved videodokumentation, men denne bruges sjældent.

Barrierer

Barrierer er fremstillet ud fra teorien om, at adhærencia fore-

bygges ved at adskille de overflader, der er beklædt med peritoneum. Der er faste mekaniske barrierer samt flydende. De består oftest af makromolekylære opløsninger, der lægges eller sprayes på det læderede peritoneum, hvor det krystalliseres og sætter sig fast. Barrieren skal være uden bivirkninger, let at anvende og helst nedbrydes efter passende tid. Det er vist i dyreforsøg, at en barriere skal sidde i mindst 36 timer for at forebygge adhærencia. **Tabel 1** viser et udsnit af barrierer.

Lindenberg beskrev i 1985 at fibrinklæber, som primært er et hæmostaserende middel, overraskende havde den egenskab, at adhærencedannelsen blev nedsat. Dette blev senere understøttet af overvejende dyreeksperimentelle undersøgelser, og produktet blev videreudviklet for at optimere den adhærensforebyggende virkning. Humane forsøg viste dog ingen signifikant effekt.

Andre eksempler på flydende barriere er Sepracoat og Intergel, mens Seprafilm er et eksempel på en fast barriere, der bliver gradvist omdannet til en viskøs væske inden for 24 timer efter applicering. Der foreligger to nyere Cochrane-analyser med gennemgang af adhærensforebyggende midler, der begge omhandler gynækologisk kirurgi, og en tredje Cochrane-analyse, som vedrører almenkirurgiske indgreb, er undervejs. *Metwally et al* [6] gennemgik 16 randomiserede undersøgelser på sammenlagt 1.779 kvinder og konklusionen var, at produkter der indeholdt hyaluronsyre synes at mindske mængden af adhærencia. *Farquhar* [7] inkluderede 15 studier med barrierer, og konklusionen var, at Gore-Tex og Interceed begge nedsatte adhærencedannelsen, dér hvor de var appliceret. En metaanalyse om anvendelsen af Seprafilm viste reduktion i adhærencedannelsen efter abdominal kirurgi, uden at det resulterede i en reduktion i postoperativ obstruk-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tion [8]. Samtidig var der en øget risiko for udvikling af intra-abdominal absces og anastomoselækage.

Farmakologiske midler

Forsøg på at opregulere eller nedregulere fibrinolyse har været emnet for en del laboratorieforsøg. Statiner har vist sig at øge fibrinolyse ved at nedregulere PAI-1 [9].

Octreotid har ligeledes en nedregulerende effekt på PAI og øger tPA, der medfører øget fibrinolyse og reduktion i adhærencedannelse.

Immunmodulerende antistoffer

Indgift af antistoffer mod IL-1 og TNF- α , som er mediatorer i adhærencedannelsen, har medført mindsket adhærencedannelse i dyreforsøg. Der er ingen erfaring med disse stoffer hos mennesket.

Andre

Udviklingen af polymere systemer med nano- og mikropartikler i vandige opløsninger er under udvikling, men de foreløbige erfaringer fra dyreforsøg er begrænsede [10].

Korrespondance: *Marianne Bille Jendresen*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: bille@dadlnet.dk

Antaget: 30. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Ellis H, Moran BJ, Thomson JN et al. Adhesion-related hospital admissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476-80.
2. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y et al. Differential expression of TGF-beta 1 and TGF-beta 3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 2001;16:1291-300.
3. Liao H, Hyman MC, Lawrence DA et al. Molecular regulation of the PAI-1 gene by hypoxia: contributions of Egr-1, HIF-1 alpha and C/EBP alpha. *FASEB J* 2007;21:935-49.
4. Saed GM, Diamond MP. Modulation of the expression of tissue plasminogen and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertil Steril* 2003;79:64-8.
5. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004;18:898-905.
6. Metwally M, Watson A, Lilford R et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 April;(2):CD 001298. Review.
7. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A et al. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2006 April;(2):CD 000475. Review.
8. Zeng-Q, Yu Z, You J, Zhang Q. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesions: systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2007;31:2125-31.
9. Aarons CB, Cohen PA, Gower A et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg* 2007;245:176-84.
10. Yeo Y, Ito T, Bellas E et al. In situ cross-linkable hyaluronan hydrogels containing polymeric nanoparticles for preventing postsurgical adhesions. *Ann Surg* 2007;245:819-24.

Demens ved amyotrofisk lateral sklerose

Stud.med. Karin Nielsen, cand.psych. Troels Tarp, neuropsykolog Susanne Ehrenfels & overlæge Ole Gredal

Bispebjerg Hospital, Neurologisk Afdeling, og RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Hellerup

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en fremadskridende motorisk nervesygdom med typisk debut i 50-60-års alderen og en gennemsnitlig overlevelse på tre til fire år. Sygdommen medfører lammelser i alle voluntære muskelgrupper, og patienten udvikler udtalte funktionsindskrænkninger i ekstremiteter samt tale-, synke- og vejrtrækningsbesvær. Frontotemporal demens (FTD) erstatter betegnelsen Picks sygdom og er en demensform, der rammer personligheden og de overordnede styrende kognitive funktioner snarere end hukommelsen [1, 2].

Det har tidligere været antaget, at ALS ikke påvirkede de kognitive funktioner og personligheden, men der er nu vist en sammenhæng mellem ALS og FTD. Patienter med FTD er i risikogrupper for at udvikle ALS, og omvendt ses komorbid

FTD hos en stor del ALS-patienter [3, 4]. Symptomer på FTD viser sig oftest først i patientens engagement i de nære relationer, og i den måde han/hun forholder sig til sygdommen på.

Et typisk sygdomsforløb med ALS-FTD kunne være følgende. En midaldrende mand bemærker, ca. otte måneder før ALS-diagnosen stilles, artikulationsbesvær og nedsat finmotorik. Tidligt i forløbet bemærker omgivelserne, at han har problemer med at huske navne og genkende ansigter. Ved neuropsykologisk vurdering 15 måneder efter symptomdebut ses nedsat arbejdshukommelse, let nedsat mentalt tempo og problemer med at fastholde en instruktion. Han udviser mangelfuld indsigt i sin situation og bortforklarer de kognitive deficit. De pårørende giver udtryk for frustrationer over, at han ikke viser interesse for, hvad der foregår omkring ham, at han er rastløs og generelt ikke virker følelsesmæssigt afficeret af situationen. Han udviser manglende tolerance, er opfarende over for børnene og viser ikke hensyn i trafikken. Atten måneder efter symptomdebut anlægges der perkutan endoskopisk gastrostomisonde (PEG-sonde) og samtidig erfares, at han ikke kan kooperere til respiratoriske hjælpemidler.