

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Det er svært at vurdere, om respondenterne er påvirket af tilbuddet om at deltage i et gratis IRF-kursus (81% af respondenterne tog imod tilbuddet), og det kan ikke udelukkes, at respondenterne kan have været mere positive over for IRF i deres svar, end de normalt ville være. Variationen i svarene om lægernes anvendelse og opfattelse af nytten af IRFs aktiviteter antyder dog, at respondenterne følte, at de kunne give udtryk for både positive og negative holdninger. IRFs synlighed og anseelse blandt praktiserende læger afspejles i den høje svarprocent samt de mange kommentarer vedrørende IRFs rolle og aktiviteter. Stikprøven var repræsentativ i forhold til alder, køn og geografi for danske praktiserende læger, men hvis de, der ikke svarede, havde en negativ opfattelse af IRF, vil det ikke forrykke det positive billede af IRFs aktiviteter.

Der var en del praktiserende læger, som ikke havde kendskab til alle IRFs aktiviteter eller ikke anerkendte dem som værende vigtige. Derudover kom der mange forslag til, hvordan IRF kunne forbedre sin informationsformidling. Disse er fremlagt i evalueringsgruppens rapport til Lægemiddelstyrelsen sammen med evalueringsgruppens anbefalinger vedrørende IRFs mål og arbejdstilgang. Det generelle indtryk er dog, at IRF-aktiviteter er en god støtte til de praktiserende læ-

ger i deres rolle som udskrivere af lægemidler, samt at IRF leverer information, der ikke er tilgængelig andre steder.

Korrespondance: *Claire Gudex*, Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering, Syddansk Universitet, DK-5000 Odense C.
E-mail: cgu@cast.sdu.dk

Antaget: 3. oktober 2008

Interessekonflikter: Forfatterne har fået et honorar fra Lægeforeningen i forbindelse med gennemførelse af evalueringen af Institut for Rationel Farmakoterapi.

Taksigelser: Forfatterne vil gerne takke de praktiserende læger, der tog sig tid til at udfylde spørgeskemaet. Endvidere tak til *Preben Holme* for organisering af pilottesten samt til de praktiserende læger, der deltog i pilottesten. Evalueringen var finansieret af Lægemiddelstyrelsen.

Litteratur

1. Hoffmann M, Brørs O, Dahlqvist R et al. External evaluation of the Institute for Rational Pharmacotherapy. København Lægemiddelstyrelsen, 2007.
2. Nissen Å, Træden UI. En brugerundersøgelse blandt praktiserende læger om månedsbladet Rationel Farmakoterapi. Public Health Konsulenterne, 2001.
3. IRF Årsberetning. København: Institut for Rationel Farmakoterapi, 2002.
4. IRF Årsberetning. København: Institut for Rationel Farmakoterapi, 2004.
5. Budek T, Vægter K, Kirkegaard J et al. Improved pharmacological treatment of patients with heart failure in general practice in Storstrøm County through outreach visits. Conference abstrakt, 2007.
6. Vægter K, Kampmann JP, Kirkegaard J et al. Affecting the use of antibiotics in general practice through outreach visits. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:S61.
7. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000409.

Fornemmelse for affektiv lidelse

Professortiltrædelsesforelæsning

Lars Vedel Kessing

Rigshospitalet, Psykiatrisk Center

Denne statusartikel er et resume af forfatterens professortiltrædelsesforelæsning. Artiklen præsenterer kort ny central viden vedrørende patogenese ved depressiv og bipolar lidelse og kommer med bud på fremtidige perspektiver for diagnostik og behandling. Artiklen er inddelt i tre afsnit: nyere viden, usikker viden og perspektiver for diagnostik og behandling af affektive lidelser.

Nyere viden om affektive lidelser

Før 1994 inddelte vores diagnosesystemer depression og mani i de endogene former og de eksogene former. Man mente, at de endogene former var biologiske af natur og opstod uden ydre foranledning eller årsag. Modsat blev de eksogene for-

mer opfattet som depression (eller mani), som udvikledes i relation til en ydre årsag, typisk skilsmisse eller ægtefælles død. Siden er diagnosesystemerne ændret, så denne inddeling er forladt, og nyere forskning støtter forestillingen om, at endogene og eksogene affektive tilstande sjældent forekommer i deres rene former. Oftest vil depression udvikles i et samspil mellem genetiske faktorer og miljømæssige faktorer, herunder stressende livsbegivenheder. Nyere undersøgelser har f.eks. vist, at personer med bestemte variationer af gener, som bestemmer serotonintransportsystemet i hjernen, er særligt følsomme for udvikling af depression i forbindelse med stressende livsbegivenheder [1, 2]. Hverken generne i sig selv eller de stressende livsbegivenheder i sig selv øger risikoen for depression i væsentlig grad. Det er kombinationen af gener og miljøfaktorer, som øger risikoen.

Sideløbende har neurologien og neurokirurgien bidraget med ny viden om depression og mani. Elektrisk stimulation af visse hjerneområder har vist sig umiddelbart at kunne frem-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kalde depression og mani. Således har neurokirurgisk behandling i form af *deep brain stimulation* i den subtalammiske kerne af visse patienter med svær behandlingsrefraktær Parkinsons sygdom som bivirkning, at nogle patienter i løbet af få dage udvikler ændringer i stemningsleje, psykomotorik og kognition, som ikke kan skelnes fra depression og mani [3]. Denne viden er banebrydende og tyder på, at depression og mani kan udvikles af ren biologisk (elektrisk) vej. Vi ved imidlertid ikke, om disse depressioner og manier kan skelnes fra genuine affektive episoder, som ses som en del af affektiv lidelse. Ligeledes ved vi ikke, om *deep brain stimulation* kun udløser affektive episoder hos personer, som er særligt følsomme herfor, herunder indflydelsen af genetik. Vi ved således endnu ikke, hvordan vi skal fortolke og forstå disse nye resultater, men det er spændende ny viden, som rykker ved vores forståelse af depression og mani.

Forskning inden for de senere år har endvidere vist, at der findes forandringer i præfrontale cortex og i det limbiske system, herunder hippocampus, hos patienter med depression eller mani. Nogle af disse forandringer ser ud til at være til stede, før selve sygdommen debuterer. Vi ved endnu ikke, om disse forandringer ændrer sig med sygdomsforløbet. Imidlertid viser undersøgelser, at mennesker med tilbagevendende depressioner og bipolar lidelse har øget risiko for at udvikle en række egentlige hjernesygdomme såsom Alzheimers sygdom [4], Parkinsons sygdom [5] og epilepsi [6].

Naturalistiske langtidsundersøgelser har vist, at uden systematisk og vedvarende behandling er der gennemsnitligt risiko for progression af sygdommen med tiltagende hyppighed af depressioner og/eller depressioner, nedsat livskvalitet og øget risiko for selvmord [7]. For patienter med svære depressioner og manier er sygdommen således en stor udfordring, som bedst løftes i fællesskab mellem patient, evt. pårørende og behandler. Målet er at bedre livskvalitet og psykosociale funktioner. Dette opnås bedst ved, at patienten lærer at leve med risikoen for udvikling af depression og mani ved at tage hensyn hertil – medicinsk, psykologisk og socialt – således, at affektive episoder forebygges, og sygdommen ikke – eller i mindre grad – bestemmer patientens liv.

Usikker viden om affektive lidelser

Arvelige forhold forklarer sammen med forekomsten af stressende livsbegivenheder mere end halvdelen af variationen i, om en person udvikler depression. Personlighed, herunder særlig den neurotiserende personlighed med tendens til bekymring, ængstelse og et vist tvangspræg, og evnen til at mestre ændringer i livet (såkaldte *coping*-strategier) spiller ind på risikoen, ligesom opvækstvilkår, herunder sociale, kulturelle og religiøse forhold.

Ny studier peger på, at der også før debut af depressiv og bipolar lidelse forekommer ændringer i visse biomarkører hos personer med familiær disposition til svær depression eller mani. Eksempler på sådanne markører er et ændret biologisk



Albrecht Dürers Melancholia.

respons på stress, som kan måles med den nyudviklede kombinerede dexamethasonsuppressions- og kortikotropinafgivende hormon (DEX-CHR)-test. Nye undersøgelser tyder på, at hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksens naturlige feedbackmekanisme gennemsnitligt er forstyrret hos personer, som er i genetisk øget risiko for udvikling af depression eller mani [8]. En anden mulig biomarkør er ændringer i hjernens serotonerge funktion, som kan visualiseres med positronemissionstomografi. Eksempelvis er frontolimbisk serotonin 2A-binding fundet øget hos raske personer med neurotiserende personlighed [9]. En tredje mulig biomarkør er ændret emotionel processering, således at personer, som har øget genetisk risiko for udvikling af depression, oftere opfatter virkeligheden og samspillet med andre mennesker i et negativt eller pessimistisk lys. Endelig synes andre højere kognitive funktioner også at kunne udgøre biomarkører, idet f.eks. eksekutive funktioner synes at være påvirkede også hos raske personer, som er genetisk disponeret for depressiv eller bipolar lidelse [10].

Der er fremsat hypoteser om, at mulige biomarkører ændrer sig efter svære depressive eller maniske episoder, således at patienten bliver tiltagende følsom for stressende livsbegivenheder i løbet af sygdommen. Dette fænomen betegnes som den såkaldte »episodeeffekt«. Det er muligt, at tidlig behandling med medicin og/eller systematisk psykoterapi kan mindske eller forhindre ændringen af mulige biomarkører, men dette forskningsområde er foreløbig ganske uopdyrket.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Endelig er det sandsynligt, at der findes forskellige biomarkører for forskellige undertyper af depression, f.eks. for den melankoliforme depression, som er præget af mange biologiske symptomer som søvnbesvær, nedsat appetit, svær nedsat energi og døgnvariation og den ikke melankoliforme depression, som i højere grad viser sig ved nedsat lyst og interesse.

Perspektiver for diagnostik og behandling af affektive lidelser

For at kunne behandle depression og mani bedre er det afgørende, at vi bliver bedre til at afgrænse diagnosen (depression/mani/bipolar lidelse) mere sikkert i forhold til normalitet og andre psykiske sygdomme. For at øge den diagnostiske validitet er det afgørende, at det lykkes at identificere sikre

biomarkører for depression og mani. Et yderligere væsentligt perspektiv er at identificere de faktorer, der forbinder depression med demens og andre hjernesygdomme.

Der satses for tiden store resurser på at udvikle antidepressiv medicin, som virker bedre og har færre bivirkninger, og som i højere grad passer til den enkelte patient, såkaldt individualiseret medicin. Endelig er det en spændende tanke, at udvikle metoder i fremtiden, som kan forebygge eller mindske risikoen for udvikling af depressiv eller bipolar lidelse hos personer, som har øget risiko, men endnu ikke har debuteret med sygdommen (primær forebyggelse).

Naturalistiske langtidsundersøgelser fra Danmark og udlandet har over de sidste 10-15 år vist, at langtidsprognosen for patienter med affektive episoder er dårligere end tidligere antaget. Randomiserede undersøgelser har på den anden side vist, at med intensiveret medicinsk og psykologisk behandling kan prognosen bedres. Der er derfor også i de fleste regioner i Danmark inden for de seneste få år etableret ambulante specialklinikker for affektive lidelser (depression og mani), hvis hovedfunktion er at bedre langtidsprognosen for patienter med de sværeste affektive lidelser. Klinikkerne er et supplement til det bestående behandlingssystem. Klinikkerne har forskellig funktioner og resurser, men de fleste har behandlingstilbud til patienter, der er debuteret med bipolar lidelse og patienter med behandlingsresistente depressive eller bipolare lidelser.

I Region Hovedstaden findes Kompetencecenter for affektive lidelser ved Psykiatrisk Center, Rigshospitalet.

Klinikken har følgende formål:

- At tilbyde målrettet supervision, rådgivning og undervisning af de primære varetagere (praktiserende læger, speciallæger i psykiatri mv.) af den ambulante behandling af patienter med depressiv lidelse.
- At tilbyde tidlig diagnostik og behandling ved tidlig debut (under 30 år) af bipolar lidelse
- At tilbyde vurdering (second opinion) og behandling af patienter med svære og behandlingsmæssigt komplicerede former for depressiv eller bipolar lidelse
- At tilbyde rådgivning og behandling af kvinder, der har tilbagevendende depressiv lidelse eller bipolar lidelse, og som ønsker graviditet eller er gravide.

Endvidere har klinikken en forsknings- og undervisningsforpligtelse inden for affektiv lidelse.

Korrespondance: Lars Kessing, Psykiatrisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: lars.kessing@rh.dk

Antaget: 24. november 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortiltrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

Faktaboks*Nyere viden om affektive lidelser:*

Interaktion mellem visse gener og miljøfaktorer bestemmer risikoen for udvikling af depression/mani. Depression og mani kan udløses umiddelbart ved elektrisk stimulation af visse hjerneområder. Tilbagevendende depression og bipolar lidelse er associeret med øget risiko for demens, Parkinsons sygdom og andre hjernesygdomme. Uden systematisk og vedvarende behandling er der gennemsnitligt risiko for progression af sygdommen.

Usikker viden om affektive lidelser:

Visse raske personer har øget risiko for udvikling af depression/mani/bipolar lidelse grundet særlige karakteristika, såkaldte biomarkører. Antidepressiv medicin/lithium og psykoterapi virker måske ved at påvirke nogle af disse karakteristika. Der er forskel på melankoliform og ikkemelankoliform depression. Episodeeffekten udspiller sig via et sensibiliseret stressrespons (hypothalamus-hypofyse-binyrebark-system). Episodeeffekten kan stoppes ved tidlig behandling.

Perspektiver for diagnostik og behandling af affektive lidelser:

At diagnosen (depression/mani/bipolar lidelse) afgrænses mere sikkert i forhold til normalitet og andre psykiske sygdomme. At identificere biomarkører for depression og mani. At identificere de faktorer, der forbinder depression med demens og andre hjernesygdomme. At udvikle medicin, som i højere grad er tilpasset den enkelte patient. På længere sigt... At forebygge eller mindske risikoen for udvikling af depressiv lidelse (primær forebyggelse).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Litteratur

1. 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.
2. 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.
3. Blomstedt P, Hariz MI, Lees A et al. Acute severe depression induced by intraoperative stimulation of the substantia nigra: a case report. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:253-6.
4. 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.
5. Brandt-Christensen M, Lopez AG, Nilsson FM et al. Depressive disorders and anti-parkinson drug treatment: a case register study. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:466-72.
6. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. On the increased risk of developing late-onset epilepsy for patients with major affective disorder. *J Affect Disord* 2003;76:39-48.
7. Kessing LV. Course and cognitive outcome in major affective disorder. København: Københavns Universitet, 2001.
8. Ising M, Lauer CJ, Holsboer F et al. The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid neuroendocrine profile of affected high-risk probands. *J Psychiatr Res* 2005;39:21-8.
9. Frøkjær VG, Mortensen EL, Nielsen FA et al. Frontolimbic serotonin 2A receptor binding in healthy subjects is associated with personality risk factors for affective disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:569-76.
10. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med* 2006;36:1119-29.

Arbejdsmedicin: hvorfra og hvorhen?

Professortiltrædelsesforelæsning

Professor Jens Peter Bonde

Bispebjerg Universitetshospital, Arbejds- og miljømedicinsk Klinik

Arbejdsmedicin blev etableret som klinisk speciale i 1980 og er som det eneste medicinske speciale defineret ved årsager til sygdom og dermed som en eksplicit forebyggende disciplin. Selv om den moderne arbejdsmedicin således er af nyere dato, har faget rødder langt tilbage i lægegerningen. *Bernadino Ramazzini* var professor ved det medicinske fakultet i Padova og udgav den stadigt citerede lærebog om *arbejdets sygdomme* i år 1700 [1]. Den sociale indignation over børnearbejde og umenneskelige arbejdsforhold under industrialiseringen spillede en stor rolle for senere pionerer som *Charles Turner Thackray* (1795-1833) i 1800'tallets England, *Lady Alice Hamilton* (1869-1970), der var professor ved *Harvard Medical School* i 1900-tallets USA og for mange socialt engagerede danske læger i 1930'erne og senere. Særligt indsatsen af den *August Krogh*-prisbelønnede *Poul Bonnevie* (1907-1990) er bemærkelsesværdig.

Den moderne danske arbejdsmedicin opstod i kølvandet på 1970'ernes radikaliserede arbejder- og studenterbevægelse, de røde studenter- og arbejdsmiljørapporter og den nye vidtgående arbejdsmiljølovgivning. Faget udvikledes sideløbende med udbygningen af Arbejdstilsynet og Bedriftssundheds-tjenesten.

De arbejdsmedicinske problemstillinger har undergået betydelige forandringer de seneste 25 år. Her gøres status over udviklingen med et bud på nogle af de fremtidige udfordringer.

Toksikologiske problemstillinger

Dansk forskning spillede en afgørende rolle for udforskningen af det kroniske opløsningsmiddelsyndrom [2], som dominerede arbejdsmedicinen i 1970'erne og 1980'erne. Her indgik forskning, teknologiske fremskridt og strukturel forebyggelse i et frugtbart samspil, og de kroniske forgiftninger og følgesygdomme forsvandt i løbet af bemærkelsesværdigt få år. Eksponeringsniveauerne for kemiske stoffer og støvpartikler er gradvist faldet de sidste 50 år på stort set alle de områder, hvor der foreligger sammenlignelige data, og i takt hermed er fokus skiftet fra klinisk manifest sygdom til forskning i den helbreds-mæssige betydning af udsættelse for kemiske stoffer i ganske små mængder, hvilket reproduktionsepidemiologisk forskning er et eksempel på. I 1977 kom det frem, at orme-midlet 1,2-dibrom-3-chlorpropan (DBCP) kan medføre varig sterilitet efter kort tids udsættelse for små doser. Var det et enkeltstående tilfælde, eller spiller kemiske stoffer i det post-industrielle samfund en større rolle for helbredet end ellers antaget? Der blev efterfølgende konstateret nogle men langt mindre udtalte virkninger på forplantningsevnen efter for-trinsvis kemiske arbejdsmiljøpåvirkninger blandt både mænd og kvinder i forskellige fag og brancher. Den forebyggende indsats har formentlig i dag reduceret risikoen på de fleste områder, herunder også risikoen for fosterskader. Det vigtigste nye uafklarede spørgsmål er, om beskeden eksponering i snævre tidsvinduer af få dages varighed under fosterudviklin-gen har betydning for ikke alene forplantningsevne men også kroniske sygdomme senere i livet. Det er der meget ny eks-perimentel forskning, som tyder på, og det har også som en udløber af arbejds- og miljømedicinsk forskning vist sig, at moderens tobaksrygning under svangerskabet har større ind-