

HOSPITAL HEALTH CARE

www.hospitalhealthcare.dk

Nr. 5 september 2007

11. årgang

ISSN Nr. 1397-1484

MAGASIN FOR OVERLÆGER OG PRAKTISERENDE SPECIALLÆGER

Annonce indeholdende receptpligtig medicin

LÆS INDE I BLADET

Advance-studiet

AF STEN MADSBAD, PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED.

Moderne opfattelse og behandling af depression

AF POUL VIDEBECH, LEDENDE OVERLÆGE,
PROFESSOR, DR.MED.

Tourette syndrom hos børn er en underdiagnostiseret lidelse

AF FINN URSIN KNUDSEN, OVERLÆGE, DR. MED.

Lipidsænkende behandling ved type 2 diabetes mellitus

AF KENNETH EGSTRUP, PROFESSOR,
OVERLÆGE, DR.MED.

Annonce indeholdende receptpligtig medicin

Ansvarshavende:

John Vabø, cand.polit.

Redaktionsudvalg:

Bidragsydere nr. 4/2007

Sten Madsbad, professor; overlæge,
dr. med.Poul Videbech, professor; ledende
overlæge, dr. med.

Finn Ursin Knudsen, overlæge, dr. med.

Kenneth Egstrup, professor; overlæge,
dr. med.

Ib Christensen, journalist

Artikler, pressemeddelelser, produkt-informationer m.v. modtages på cd i wordPerfect eller på e-mail: mj@scan-publisher.dk, og skal være redaktionen i hænde senest 3 uger før udgivelsestidspunktet. Illustrationer, fotos mv. skal leveres som originalmateriale eller elektronisk som PDF, JPG. Power Point filer kan ikke bruges. Citat tilladt med kildeangivelse.

Annoncer:

Kirsten Waaben

e-mail: kw@scanpublisher.dk

Layout:

Glumsø Bogtrykkeri A/S

Abonnement:

6 udgaver (incl. moms):

Kr. 370,-

e-mail:

abonnement@scanpublisher.dk

Redaktionens og udgiver adresse:

SCANPUBLISHER

Forlaget John Vabø A/S

Emiliekildevej 35,

2930 Klampenborg

Tlf.: 39 90 80 00

Fax: 39 90 82 80

www.scanpublisher.dk

ISSN Nr. 0902-1784

Administration

Direktør Tina Brage Vabø

tbv@scanpublisher.dk

Tryk:

Glumsø Bogtrykkeri A/S

INDHOLD 5/07

ADVANCE-studiet	4
<small>STEN MADSBAD, PROFESSOR, OVERLÆGE, DR. MED.</small>	
Tre professorer	8
<small>IB CHRISTENSEN, JOURNALIST</small>	
Moderne opfattelse og behandling af depression	10
<small>AF POUL VIDEBECH, LEDENDE OVERLÆGE, PROFESSOR, DR. MED.</small>	
Tourette syndrom hos børn er en underdiagnostiseret lidelse	19
<small>AF FINN URSIN KNUDSEN, OVERLÆGE, DR. MED.</small>	
Lipidsænkende behandling ved type 2 diabetes mellitus	26
<small>AF KENNETH EGSTRUP, PROFESSOR, OVERLÆGE, DR. MED.</small>	
Banebrydende resultater offentliggjort i The Lancet	28
Messe og udstillinger	30



STEN MADSBAD
PROFESSOR, OVERLÆGE,
DR.MED.

ENDOKRINOLOGISK
AFDELING
HVIDOVRE HOSPITAL

ADVANCE-STUDIET

Effekten af en fast kombination af perindopril og indapamid på makro- og mikrovaskulære komplikationer hos patienter med type 2 diabetes

Forklaringen på den øgede mortalitet og morbiditet ved type 2 diabetes er kardiovaskulær sygdom og udviklingen af de sendiabetiske komplikationer fra øjne, nyrer og nerver. Med henblik på at reducere risikoen for disse komplikationer, fokuserer behandlingen på optimal kontrol af hyperglykæmien, blodtrykket og dyslipidæmien. Det er relativt let at opnå behandlingsmålet, når det gælder dyslipidæmien, hvorimod det er betydeligt vanskeligere at opnå målene for blodtrykket og hyperglykæmien. En nylig undersøgelse fra almen praksis viste, at kun ca. 25 % af patienterne havde et systolisk blodtryk på 130 mm Hg eller derunder. I de klinisk kontrollerede studier er det sjældent, at det systoliske blodtryk, selv i den intensivt behandlede gruppe, er kommet ned på omkring 140 mm Hg i gennemsnit. Det store UK Prospective Diabetes Studie viste, at behandling af blodtrykket reducerer signifikant både forekomsten af hjertekarsygdom og de sendiabetiske komplikationer (figur 1).

Figur 1 viser effekten af 10 mm Hg reduktion i systolisk blodtryk over en 9 års periode. Bemærk at blodtrykskontrol også har en eklatant effekt på den diabetiske øjenssygdom.

Type 2 diabetespatienten har systolisk hypertension. Det terapeutiske mål er 130 mm Hg, uden der dog er stærk videnskabelig evidens for netop dette behandlingsmål. Således var det gennemsnitlige blodtryk i den intensivt behandlede gruppe i UK Prospective Diabetes Study 144 mm Hg, og i MICROHOPE studiet var det systoliske blodtryk 140 mm Hg i den intensivt behandlede gruppe. Epidemiologiske studier har underbygget, at jo lavere blodtryk desto færre kardiovaskulære og sendiabetiske komplikationer (se figur 5).

Konceptet bag ADVANCE studiet er simpelt, nemlig at en fast dosis af ACE-hæmmeren perindopril plus diuretikumet indapamid adderet til den antihypertensive behandling, uanset hvilken behandling der bliver givet i forvejen, også selv om patienten er i behandling med en ACE-hæmmer, vil sænke blodtrykket og reducere forekomsten af makro- og mikrovaskulære komplikationer. Studiet belyser også, om effekten af denne kombinationsbehandling afhænger af, om det systoliske blodtryk er over eller under 140 mm Hg, eller påvirkes af hvilken behandling patienten i øvrigt modtager for de kardiovaskulære risikofaktorer. ADVANCE studiet, der blev publiceret i the Lancet september 2007, er det største klinisk kontrollerede studie nogensinde indenfor diabetologien, og i det efterfølgende vil studiet blive resumeret og diskuteret.

Effekten af 10 mm Hg reduktion i systolisk blodtryk over en 9 års periode

risikoreduktion

- mortalitet	32 %
- apopleksia cerebri	44 %
- hjertesvigt	56 %
- mikrovaskulær sygdom	37 %
- retinopati progression	34 %
- forringelse af synet	47 %

METODER OG PATIENTER

ADVANCE er et randomiseret klinisk kontrolleret studie, hvor 11.140 type 2 diabetes patienter blev randomiseret til placebo eller perindopril plus indapamid, initialt 2 mg perindopril og 0.625 mg indapamid, stigende til 4 mg og 1.25 mg efter 3 måneder. Patienterne fortsatte deres sædvanlige antihypertensive behandling med to undtagelser. Behandling med thiazid var ikke tilladt og

perindopril i basisbehandling måtte ikke være over 4 mg. Hos 43 % af deltagerne indgik en ACE hæmmer i deres basisbehandling, og de patienter der ikke var i behandling med perindopril blev skiftet til perindopril 4 mg daglig. Patienter randomiseret til placebobehandling blev behandlet efter de enkelte lande retningslinier, hvilket varierede fra land til land.

Forud for randomiseringen var der en 6-ugers "run-in" periode, hvor alle patienterne blev behandlet med perindopril 2 mg og indapamid 0.625 mg. Kun patienter, der tolererede behandlingen kunne randomiseres. 1737 patienter blev ekskluderet efter denne periode, bl.a. 238 på grund af hoste, 99 patienter udviklede hypotension, 133 patienter tålte ikke behandlingen af andre årsager. Resten ønskede eller kunne ikke deltage i undersøgelsen, bl.a. fordi de ikke opfyldte inklusionskriterierne.

Patienter, der var over 55 år og som havde haft en makrovaskulær hændelse i form af apopleksia cerebri, AMI, været indlagt for TCI, angina pectoris, koronar eller perifer revaskularisering, amputation, eller havde en risikofaktor i form af mikro- eller makroalbuminuri, proliferativ diabetisk øjensygdom, tidligere laserbehandlet, macular ødem, blindhed, var ryger, total kolesterol > 6 mmol/l, HDL-kolesterol < 1.0 mmol/l, mere end 10 års diabetesvarighed, eller var over 65 år kunne randomiseres.

Gennemsnitalderen i studiet var 66 år, BMI var 28 kg/m², 39 % af patienterne havde haft en makrovaskulær hændelse, 10 % havde mikrovaskulære manifestationer, blodtrykket var 145/81 mm Hg, og 75 % var i antihypertensiv behandling på randomiseringstidspunktet. 41 % af patienterne havde et blodtryk under 140 mm Hg systolisk og 90 mm Hg diastolisk. Bortset fra den antihypertensive behandling var der ingen forskel mellem grupperne i den medicinske behandling.

PRIMÆRE ENDEPUNKTER

Var mortalitet, non-fatal AMI og apopleksia cerebri. Mikrovaskulære endepunkter var forværring i diabetisk nyresygdom, udvikling af mikroalbuminuri, udvikling af proliferativ retinopati, macular ødem, blindhed eller laserterapi.

RESULTATER

Blodtrykket

På randomiseringstidspunktet var blodtrykket 145/81 mm Hg. Blodtrykket under de 4.3 års opfølgning i den aktivt behandlede gruppe var 135/75 mm Hg og i placebogruppen 140/77 mm Hg, hvilket giver en forskel på 5.6 mm Hg i systolisk blodtryk og på 2.2 mm Hg i diastolisk blodtryk mellem de to grupper, figur 2. Der var ingen forskel mellem grupperne i HbA1c og lipoproteiner.

Vigtigste resultater (figur 3 og 4)

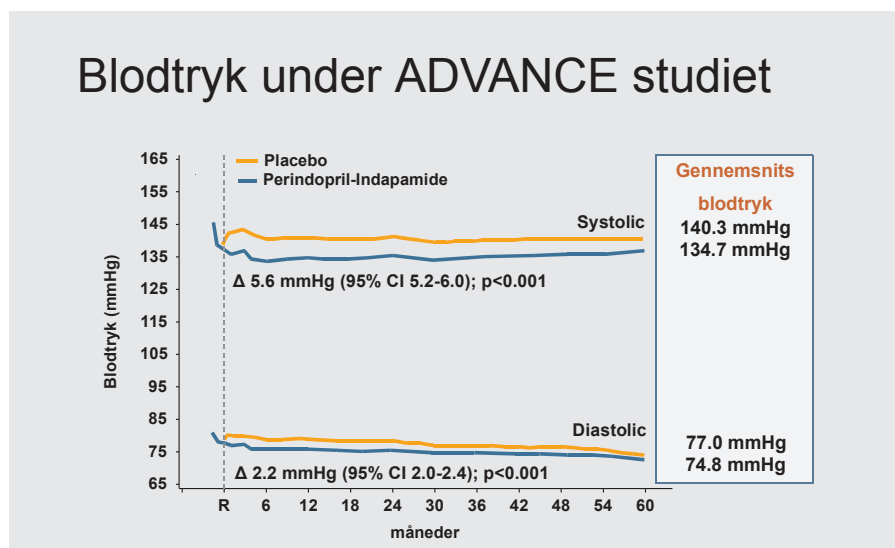
Der fandtes en signifikant forskel i det sammensatte endepunkt af makro-

plus mikrovaskulære endepunkter på 9 % (861 (15.5 %) versus 938 (16.8 %) hændelser, $p < 0.05$). 66 patienter skulle behandles i 5 år for at undgå en hændelse (NNT). Reduktionen var 8 % i makrovaskulære hændelser og 9 % i mikrovaskulære hændelser, hvilket ikke var signifikant.

Reduktionen i total mortalitet var 14 % (408 (7.3 %) versus 471 (8.5 %) døde, $p = 0.025$), hvilket betyder at 79 patienter skal behandles i 5 år for at undgå et dødsfald (NNT). Reduktionen i mortalitet var primært forklaret ved en reduktion på 18 % i kardiovaskulære dødsfald i den aktivt behandlede gruppe, figur 3. Der forekom også færre koronare hændelser i den aktivt behandlede gruppe (14 %). Overraskende var forekomsten af apopleksia cerebri og i hjertesvigt ikke forskellig mellem de to grupper (figur 3).

Kombinationsbehandlingen reducerede forekomsten af nyreproblemer, primært på grund af en reduktion i nye tilfælde af mikroalbuminuri med 21 %. Der

Figur 2. Blodtrykket på randomiseringstidspunktet var 145/81 mm Hg.



FIGUR 4

Antal patienter der skal behandles (NNT) i 5 år med perindopril og indapamid for at undgå én hændelse

NNT

En større vaskulære hændelse	66
Et dødsfald	79
En koronar hændelse	75
En nyrekomplikation	20

(Primær via reduktion i incidensen i mikroalbuminuri)

fandtes ingen forskel mellem grupperne i forværring af allerede eksisterende nyresygdom, figur 3. Forværringen i den diabetiske øjensygdom var heller ikke forskellig mellem grupperne, figur 3.

Figur 4 angiver antallet af patienter, der skal behandles i 5 år for at undgå én makro- eller mikrovaskulær hændelse.

Den relative gevinst ved behandling med perindopril plus andapamid var ikke forskellig, når følgende sub-grupper blev sammenlignet: ± ACE-hæmmer, køn, alder, og blodtryk over eller under 140 mm Hg.

I placebo gruppen, hvor blodtrykket blev reduceret fra 145 til 140 mm Hg, fandtes en stigning i forbruget af ACE-hæmmere (43 % til 60 %), angiotensin-2 receptor blokkere (6 % til 13 %), beta-blokkere (25 % til 35 %) og calciumblokkere (32 % til 43 %) under studiet.

Bivirkningerne var få. 184 mod 72 patienter måtte forlade studiet i den aktivt behandlede gruppe versus placebo-gruppen på grund af hoste. For hypotension var tallene 69 versus 22 patienter, "serious adverse events" 67 versus 66 patienter, bivirkninger relateret til behandlingen 47 versus 31 patienter, og 3 versus 2 patienter på grund af angioødem.

KOMMENTAR

ADVANCE studiet viser, at jo lavere blodtryk, desto bedre går det i relation til mortalitet, primært forklaret ud fra en reduktion i den kardiovaskulære mortalitet. Også de mikrovaskulære komplikationer blev reduceret specielt mikroalbuminuri. Studiet underbygger også, at behandling med en fast dosis af perindopril og andapamid er veltoleret, også selv om 43 % af patienterne var

i ACE-hæmmer behandling, da de blev randomiseret til behandlingen. Effekten af behandlingen er desuden uafhængig af blodtryksniveau, og anden behandling af kardiovaskulære risikofaktorer.

ADVANCE studiet bidrager med ny evidens til, at det gælder om at behandle blodtrykket ned til behandlingsmålet på 130 mm Hg. Tidligere studier har vist, at reduktion af blodtrykket reducerer forekomsten af makro- og mikrovaskulær komplikationer hos personer med type 2 diabetes. I UK Prospective Diabetes Study opnåede den intensivt behandlede gruppe et systolisk blodtryk på 144 mm Hg systolisk (figur 1 og 5) og i Micro-HOPE studiet nåede det systoliske blodtryk ned på 140 mm Hg i gennemsnit. I ADVANCE studiet havde den aktivt behandlede gruppe i gennemsnit et systolisk tryk på 135 mm Hg og en signifikant reduktion i makro- og mikrovaskulære komplikationer, sammenlignet med placebo-gruppen, der i gennemsnit havde et systolisk blodtryk på 140 mm Hg. De aktuelle rekommandationer, at det systoliske blodtryk optimalt skal ned på 130 mm Hg ved type 2 diabetes og hos patienten med mikro- eller makroalbuminuri ned på optimalt 120 mm Hg systolisk, er således blev yderligere underbygget af resultaterne fra ADVANCE studiet.

De fleste type 2 patienter behøver behandling med 3-4 antihypertensiva for at opnå en god regulation af blodtrykket. ADVANCE studiet illustrerer, at tillægges en fast kombination af perindopril og andapamid til en aktuell antihypertensiv behandling, reduceres det systoliske tryk med ca. 10 mm Hg. Studiet viser også, at det er sikkert at addere denne kombination til en antihypertensiv behandling, selv om behandlingen i forvejen består af en ACE-hæmmer. Endvidere kan det konkluderes, at det er sikkert at initiere en antihypertensiv behandling med kombinationen perindopril og andapamid. Som altid når

Figur 3 viser gevinsten ved at addere en fast dosis af perindopril plus indapamid på makro- og mikrovaskulære komplikationer hos patienter med type 2 diabetes over en 4.3 års periode.

Resultater ADVANCE studiet

	Aktiv behandling		Placebo		Reduktion i hændelser	P-værdi
	Antal	(%)	Antal	(%)		
Makro- og mikrovaskulære hændelser	861	(15.5)	938	(16.8)	9 %	0.041
Total mortalitet	408	(7.3)	471	(8.5)	14 %	0.025
CVD mortalitet	211	(3.8)	257	(4.6)	18 %	0.027
Koronare hændelser	468	(8.4)	535	(9.6)	14 %	0.020
Cerebrovaskulære hændelser	286	(5.1)	303	(5.4)	6 %	NS
Nyresygdom	1243	(22.3)	1500	(26.9)	21 %	0.001
Mikroalbuminuri	1094	(19.6)	1317	(23.6)	21 %	0.001
Synsforværring	2531	(45.4)	2611	(46.9)	1 %	NS

der benyttes en ACE-hæmmer skal se-kalium og se-kreatinin kontrolleres efter 1-2 ugers behandling.

Forskellen mellem placebo og den aktive behandling var kun 5-6 mm Hg i systolisk blodtryk, hvilket kan forklares ved, at den placebo behandlede gruppe fik øget deres antihypertensive behandling under studiet, og derved blev det systoliske blodtryk reduceret med 5-6 mm Hg.

Kun cirka 25 % af danske type 2 diabetespatienter opnår det terapeutiske mål for blodtrykket. Forklaringen herpå kan være barrierer fra patientens side imod at skulle tage de mange tabletter, som behandlingen medfører. Endvidere er behandlingen dyr. En anden barriere kan være modvilje fra den behandelende læges side til at bruge aggressiv farmakologisk behandling. Endvidere indledes den medicinske behandling ofte trinvis med for lange intervaller mellem de ambulante kontroller, hvilket medfører, at det tager for lang tid, inden behandlingsmålet er nået, eller at de aldrig nås. Disse barrierer kunne måske være forklaringen på, at forskellen mellem placebogruppen og den aktiv behandlede gruppe var på 5-6 mm. Placebogruppen var simpelt hen ikke blevet behandlet aggressivt nok. Derfor synes behandling med én tablet, der indeholder to lægemidler, at være mere effektiv end trinvis optitrering af dosis og brug af flere tabletter. Formentlig kan førstnævnte behandlingsstrategi også reducere antallet af ambulante kontroller sammenlignet med en trinvis optitrering af den antihypertensive terapi.

Det bliver interessant at få foretaget post-hoc analyser af ADVANCE studiet med hensyn til, om nogle kombinationer af antihypertensiva er mere effektive end andre. Endvidere bør der foretages en analyse af resultaterne opnået i asiater versus europæere. Cirka 50 % af deltagerne i studiet var europæere.

NØGLEBUDSKABER

Rutinebehandling af type 2 diabetespatienter med perindopril plus indapamid versus placebobehandling i 4-5 år resulterede i:

- 14% reduktion i total mortalitet
- 18% reduktion i kardiovaskular død
- 9% reduktion i større vaskulære hændelser
- 14% reduktion i koronare hændelser
- 21% reduktion i renale komplikationer, specielt mikroalbuminuri

Resultaterne var ikke forskellig ved sammenligning mellem undergrupper i

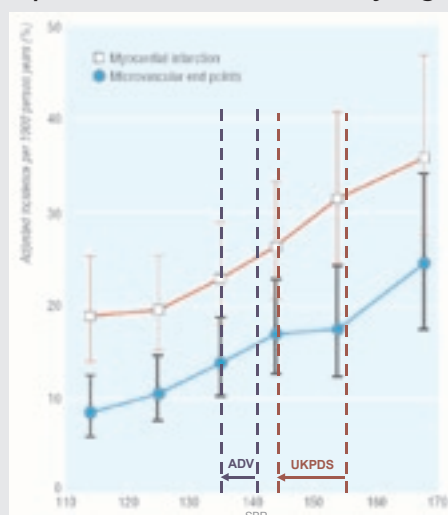
relation til alder, køn, anden medicinsk behandling herunder brug af ACE-hæmmer, eller blodtryk på randomiserings-tidspunktet. Behandlingen var veltolereret, med få bivirkninger og compliance var ikke forskellig fra placebo.

REFERENCE

Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. The Lancet. Published online September 2, 2007.

Figur 5 viser sammenhængen mellem blodtryk og blodprop i hjertet (rød kurve) og mikrovaskulære komplikationer (blå kurve) i UK Prospective Diabetes Study. Figuren illustrerer også, at forskellen mellem det systoliske blodtryk i den intensive og konventionel gruppe i UK Prospective Diabetes Study var 10 mm Hg. ADVANCE studiet dækker blodtryksintervallet fra 140 til 135 mm Hg. Det terapeutisk mål for det systoliske blodtryk er 130 mm Hg.

Gennemsnitsblodtrykreduktionen i UK Prospective Diabetes Study og ADVANCE



BMJ VOLUME 331 12 AUGUST 2007

UK Prospective Diabetes Study

TRE PROFESSORER

Efter mere end 30 års forskning i årsagerne til forhøjet blodtryk, hypertension, er overlæge Hans Ibsen nu blevet belønnet med et adjungeret professorat ved Århus Universitet. Hans Ibsen, der er beskæftiget ved Sygehus Vest, Holbæk Sygehus, er en af Danmarks mest anerkendte forskere på området. Han er speciallæge i intern medicin og kardiologi og vendte så sent som 1. juni tilbage til en overlægestilling på Holbæk Sygehus efter en årrække som overlæge på Glostrup Hospital. Hans Ibsen var i 1983-88 næstformand og formand for Dansk Hypertensionselskab og har beklædt bestyrelsesposter i the International Society of Hypertension og i the Executive Board of the World Hypertension League. Han har også fungeret som lektor ved Københavns Universitet og som professor ved University of Michigan Ann Arbor i USA. Professoratet ved Århus Universitet løber om 5 år. Som professor skal Hans Ibsen især bidrage til at stimulere blodstykforskningen på universitetet. Den nye professor har publiceret mere end 200 artikler i internationale, videnskabeligt anerkendte tidsskrifter og modtaget adskillige forskerpriser blandt andet fra Dansk Hypertensionselskab og Hagedorn Prisen fra Dansk Selskab for Intern Medicin.

Der er en tæt forbindelse mellem sjæl og krop. Det viste formanden for Dansk Psykiatrisk Selskab siden 2006, Poul Videbech, 50, da han for et par år siden i verdens største PET og MR-skanningsundersøgelse afslørede, at hjernen ændrer sig hos svært depressive. Det fjernede meget af omgivelsernes mistro mod depressive, og demonstrerede, at det åndelige og fysiske er forbundet. For sin store indsats er Poul Videbech nu er udnævnt til professor i klinisk psykiatri og ledende overlæge ved Center for Psykiatrisk Forskning på Århus Universitetshospital i Risskov. En doktordisputats om resultaterne gav ham i 2005 titlen

dr. med. og international anerkendelse. Videbech forsker nu i at finde årsagerne til depressioner. En del tyder på, at hjerte-karsygdomme og små blodpropper i hjernen kan fremkalde depression. I 2005 var Poul Videbech medstifter af Den Neuropsykiatriske Enhed på Århus Universitetshospital, som tilbyder grundige undersøgelser af depressive. Han udforsker også nye behandlingsprincipper mod depression som magnetstimulation og sidder for bordenden som formand for en arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen, som lægger nye retningslinjer for behandling af depression med medicin og samtaler. Han har i 15 år behandlet og forsket i fødselsdepressioner. Sideløbende har Poul Videbech været privatpraktiserende psykoterapeut, undervist studerende, kolleger og holdt foredrag.

Svendborg Sygehus har fået sin første professor. Efter 10-års intensiv forskning udnævnes overlæge dr. med. Kenneth Egstrup til professor i hjertesygdomme, kardiologi. Professoratet er knyttet til det regionale forskningscenter, som han har været primus motor i opbygningen af på Svendborg Sygehus. Der er her skabt et for et provinssygehus helt unikt forskermiljø i forbindelse med afdelingen, som Kenneth Egstrup har brændt for. I starten var forskningen et fritidsjob for ham, men da resultaterne indfandt sig, blev forskningen udvidet og ph.d. studerende tilknyttet. Hjerteforeningen og fonde har løbende bidraget økonomisk til forskerteamet. Kenneth Egstrup fik tre dage om ugen til at forske i og en del af tiden er brugt på at skaffe de 2-3 mill. kr. som afdelingens aktiviteter årligt behøver. I 1990 fik Kenneth Egstrup godkendt sin disputats og har siden publiceret en række artikler om kardiologi. Han har desuden forsket i ultralydsskanning af hjertet og sammenhængen mellem diabetes og hjerte-klar-sygdomme.



En af Danmarks førende eksperter i forhøjet blodtryk, overlæge Hans Ibsen, er udnævnt til adjungeret professor ved Århus Universitet.



Ekspert i depressioner, formand for dansk Psykiatrisk Selskab, Poul Videbech, er udnævnt til professor i klinisk psykiatri og ledende overlæge ved Center for Psykiatrisk forskning på Århus Universitetshospital.



Hjertelægen Kenneth Egstrup, som også har arbejdet på sygehuse i Sverige, har i Svendborg skabt et unikt forskermiljø. Ti års hjerteforskning har nu ført til udnævnelsen til professor.

Annonce indeholdende receptpligtig medicin



AF POUL VIDEBECH
LEDENDE OVERLÆGE,
PROFESSOR, DR.MED.

CENTER FOR PSYKIATRISK
FORSKNING, ÅRHUS
UNIVERSITETSHOSPITAL
RISSKOV

MODERNE OPFATTELSE OG BEHANDLING AF DEPRESSION

"De fleste mennesker betragter depression – hvis de da ikke har personlige erfaringer med sygdommen – som en relativt godartet og midlertidig tilstand"

MYTER OG FEJLOPFATTELSER

Alle mennesker kender til at være kede af det eller sørge fx i forbindelse med et dødsfald. På baggrund af oplevelser af sådanne tristhedsepisoder ekstrapolerer mange mennesker til det at have en depression. I befolkningen og i pressen møder man af og til synspunktet, at er man deprimeret, skal man snakke om årsagerne, så vil det altid medføre bedring. Samtidig finder man medicinsk behandling nærmest skadeligt og i modstrid med den nødvendige psykologiske bearbejdning af problemerne. Under alle omstændigheder er det "en nem løsning", og alle véd at nemme løsninger er af det onde. Alene navnet "lykkepiller", som de fleste seriøse dagblade dog har vedtaget med sig selv ikke at bruge, bibringer hele problematikken et skær af noget useriøst. Disse mennesker ønsker jo bare en nem udvej til at opnå lykken.

Man kunne trække på skuldrene af den holdning, hvis ikke den havde flere ubehagelige konsekvenser: Den får mennesker til at afstå fra at gå i behandling eller til at ophøre med den, og den øger den skamfølelse, som depressionsramte ofte føler. Derfor er det vigtigt, at alle læger kender argumenterne for, hvorfor de refererede holdninger er obsolete.

På den anden side er det også vigtigt ikke at gå i den modsatte grøft og for-

falde til mekanistiske og reduktionistiske forklaringer. Mange mennesker føler en dyb uvilje og ubehag, når deres lidelser beskrives som en kemisk ubalance i hjernen, fordi de føler, at det fratager dem muligheden for at forstå tilstanden og lære af den. Sandt er det imidlertid, at depression ikke udtømmende kan beskrives som en serotonin-mangelsygdom, hvilket ellers længe har været forsøgt ud fra den såkaldte monoaminhypotese om depression. Denne hypotese grundlagdes i 50'erne bl.a. ud fra iagttagelsen af virkningsmekanismerne ved de dengang nyopdagede tricykliske antidepressiva. Det er i dag klart, at denne teori er alt for forenklet til at forklare de meget komplekse symptomer, som indgår i depressionssyndromet. Hypotesen kan fx ikke forklare det faktum, at antidepressiv medicin i løbet af timer til dage øger koncentrationen af serotonin i synapsen, hvorimod der går uger, før den terapeutiske effekt indtræder. Yderligere har målinger af serotonin (og noradrenalin) og deres nedbrydningsprodukter i forskellige vævsvæsker (fx blod, urin og cerebrospinalvæske) hos ubehandlede deprimerede mennesker ikke givet entydige beviser for den oprindelige hypotese. De såkaldte depleteringsstudier, hvor man akut reducerer mængden af serotonin og noradrenalin i hjernen på forsøgspersoner, peger i samme retning. Så selvom monoaminhypotesen har været særde-

les frugtbar mht. udvikling af nye typer antidepressiv medicin, er der en række betydningsfulde forhold, den ikke kan forklare.

Det er også vigtigt at gøre sig klart, at selvom der utvivlsomt er forstyrrelser i hjernens biokemi ved depression, besvarer dette ikke spørgsmålet om, hvorledes sådanne forstyrrelser er opstået. Mange mennesker – også læger – forveksler således depressionens etiologi med dens patogenese. Som det vil fremgå af det følgende, ved vi en hel masse om depressionens etiologi, men ikke ret meget om patogenesen. Det er vigtigt at forstå, at på trods af årtiers påvisninger af uomtvistelige biologiske forstyrrelser ved depression, vil man aldrig kunne reducere denne sygdom til et rent biologisk fænomen. Selvfølgelig har symptomerne sæde i vores hjerner (hvor skulle de ellers sidde?), men en depression er meget mere end bare hjerneprocesser. Den er fx også en proces mellem mennesker. En depression påvirker pårørende, familie og venner dybt og deres reaktioner over for den syge vil igen påvirke sygdomsudviklingen. Muligvis vil reaktionerne forværre den, hvilket eksemplificeres af hele forskningen om de såkaldte expressed emotions. Men samme personers holdninger kan også bruges i kampen mod sygdommen, hvilket netop er formålet med såkaldt psykoedukation af pårørende. Kort sagt er det indlysende, at forholdet mellem den depressionsramte og hendes familie aldrig vil kunne reduceres til biokemiske processer. Det lader sig kun beskrive ud fra psykologiske og måske sociologiske termer. Tilsvarende kan depressionens betydning og mening for den enkelte heller ikke reduceres til kemiske og fysiske processer i hjernen. Man er derfor nødt til at inddrage andre videnskaber, som fx psykologien, for at kunne forstå sygdommen fuldt ud.

DEPRESSION: MERE ONDARTET END SOM SÅ

De fleste mennesker betragter depression – hvis de da ikke har personlige erfaringer med sygdommen – som en relativt godartet og midlertidig tilstand. Men der er imidlertid flere forhold, der forstyrrer dette billede. Nogle få skal nævnes her:

1. Depression er en sygdom, der oftest vender tilbage. Har man haft én depression, er der omkring 60 % risiko for at få en ny depressiv episode. Har man haft 2 depressioner, er risikoen for en ny depressiv episode omkring

80 %. Ydermere tyder undersøgelser på, at for hver gang depressionen vender tilbage, sker det for mange patienter i værre og værre skikkelse og med kortere og kortere intervaller. Denne udvikling er formentlig særlig sandsynlig, hvis depressionerne ikke behandles. Effektiv behandling og forebyggelse af nye episoder er derfor af meget stor betydning.

2. Depression kan medføre kronisk handicap. Dette kan dels være i form af vedvarende depressive symptomer og evt. kronisk depression, hvilket ses hos ca. 20 %, dels i form af blivende kognitive forstyrrelser, som hukommelsesbesvær og koncentrationsforstyrrelser. For hver ny depression kan man se forværring af disse symptomer og ligefrem udvikling af demens i visse tilfælde (Ownby et al. 2006).

Disse resultater kan tolkes på flere måder, men mere og mere forskning tyder på, at der ved langvarig ubehandlet depression – hos nogle mennesker – kan ske skade på strukturer i hjernen.

ÅRSAGER OG RISIKOFAKTORER

Forekomsten af unipolar depression hos 1. gradsslægtninge til mennesker med sygdommen er mere end 3 gange forhøjet i forhold til baggrundsbefolkningen. Dette kan principielt skyldes både miljøfaktorer samt genetiske forhold, men ud fra klassiske genetiske studier (familie-, tvillinge- og adoptionsstudier) er der solid dokumentation for, at genetiske forhold spiller en væsentlig rolle for såvel uni- som bipolar depression. Den individuelle sygdomsrisiko bestemmes således af et komplekst samspil mellem genetiske og ikke-genetiske risikofaktorer. I en metaanalyse fandt man en heritabilitet på omkring 40%, hvilket er et udtryk for, at omkring 40% af den fænotypiske variation skyldes arv (Sullivan et al. 2000). For recidiverende depression er tallet muligvis højere og for bipolar sygdom omkring 80%.

De ikke-genetiske risikofaktorer er mangfoldige. Det kan dreje sig om alt lige fra tilfældige fejl under nervesystemets udvikling til forhold i patientens personlighed, livsstil og omgivelser i øvrigt. Endelig tyder nyere undersøgelser på, at selv forhold, der traditionelt har været opfattet som værende udelukkende miljörisikofaktorer, er under genetisk indflydelse (Kendler et al. 2007). Det gælder fx, hvor ofte man udsættes for betydningsfulde livsbegivenheder (life events) og stressende omstæn-

digheder og hvordan de opleves. Med andre ord er den måde, vi habituel takler vanskeligheder på, den såkaldte attributionsstil, af stor betydning for om vi kan udvikle depression ved psykiske belastninger. Nogle gange er denne stil noget af det, man kan have glæde af at bearbejde i en psykoterapi og derved forhindre recidiver.

STRESS OG DEPRESSION

Epidemiologiske undersøgelser har fundet en klart større risiko for depression i voksenlivet, hvis man som barn har været udsat for det, der på engelsk kaldes early lifetime stress, såsom fx incest, anden svær vanrøgt eller tidlig død af en forælder. Sådanne forhold er korreleret til personlighedsafvigelser og til depression (Kendler et al. 2002, Kendler et al. 2006). Affektiv sygdom er i det hele taget påvirkelig af sociale forhold og belastninger i bred forstand, både som udløsende og som komplicerende faktorer. Det er således meget velundersøgt siden slutningen af 1970'erne, at sociale forhold, som fx arbejdsløshed, skilsmisse osv. samt langvarig oplevelse af stress, som fx dødsfald i familien, alvorlig sygdom og lignende (samlet under betegnelsen life events), er associeret til forekomst af affektiv sygdom (Paykel 2003). Tilsvarende er socioøkonomiske og uddannelsesmæssige forhold af stor betydning for forekomsten af affektiv sygdom. Generelt gælder således, at jo lavere socioøkonomisk status, jo højere risiko for depression. Årsagssammenhængen er dog på ingen måde enkel, fordi vanskelige sociale forhold både kan være en prædiktør for depression såvel som en konsekvens af denne.

Vi ved altså rigtigt meget om årsager til depression, men ikke ret meget om hvorfor de i samspil med en sårbar hjerne udmøntes i de plagsomme symptomer (*patogenese*). Igen er det enkelte individs tolkning af situationen (attributionsstil) og de copingstrategier, som den pågældende har til rådighed, af betydning for, om en specifik begivenhed eller særlige belastninger fremkalder depression. Der er næppe tvivl om at, andre langvarige psykiske belastninger, fx i forbindelse med stressende arbejdsmiljøpåvirkning, hos visse individer kan udløse depression. Muligvis sker dette gennem langvarig forhøjelse af stresshormonet cortisol. Hos ca. halvdelen af alle deprimerede patienter ses således forhøjet cortisol, som ikke lader sig undertrykke med fx dexametason, hvilket tyder på en svært forstyrret hypotha-

lamus-hypofyse-binyrebark akse. Det forhøjede kortisol og cortico releasing factor (CRF) fra hypothalamus kan i sig selv forklare visse af depressionens symptomer, hvilket man bl.a. ved fra patienter med Cushing's syndrom, som meget ofte har svære depressioner. Ydermere er et højt niveau af disse hormoner skadeligt for hjernen og kan bl.a. medføre svind af hippocampus, hvilket er omtalt andetsteds (Videbech & Petersen 2002). Der er et meget komplekst samspil mellem HPA-aksen og noradrenalin- og serotonin-systemerne, men dyreeksperimentel forskning tyder på, at langvarig kortisolforhøjelse medfører, at især serotonin systemet gradvist bliver udtrættet, hvilket formentlig forklarer en del af depressionens symptomer (van Praag 2004).

KONKLUSION VEDRØRENDE ETIOLOGI OG PATOGENESE

Der begynder således at tegne sig et billede af, hvorledes belastende livsomstændigheder, når individet er tiltrækkeligt følsomt og fortolker disse på en belastende måde, kan medføre neurokemiske ændringer bl.a. i serotonin og noradrenalin systemet. Nogle mennesker er af genetiske årsager særlig følsomme for disse ændringer og udvikler kliniske symptomer, som i samspil med omgivelserne kan holde sig selv ved lige. Fx er det nærliggende at forestille sig, at de kognitive symptomer ved depression, som omtales nedenfor, effektivt vil forhindre patienten i afgørende at kunne forbedre sin situation, simpelthen fordi det intellektuelle apparat, som skulle redde hende ud af vanskelighederne, ikke fungerer godt nok (Ravnkilde et al 2007). Sådanne forhold er afgørende, når man skal vælge behandling til den enkelte.

Ny forskning tyder på, at der for hver ubehandlet depression man oplever, kan ske permanente forandringer i hjernen, som så at sige baner vejen for nye depressioner, således at der skal mindre og mindre til at udløse nye episoder. På den måde forestiller man sig, at et sygdomsforløb kan starte med typiske psykogene depressioner, som så efterhånden som de gentager sig selv bliver endogene. Dvs. at man ikke mere kan konstatere nogen udløsende faktor (Corruble et al. 2006).

FORANDRINGER I HJERNEN VED BEHANDLING

Ud fra undersøgelser, som kæder funk-

tionen af HPA-aksen og hippocampus sammen med depression, er det fascinerende, at antidepressiva og ECT i dyreforsøg har vist sig at øge tætheden af kortisolreceptorer i hjernen. Herved bliver HPA-aksens feedback mekanisme mere følsom, hvilket tenderer til at hæmme kortisolproduktionen. Den skadelige effekt af kortisol på hjernen, herunder specielt på hippocampus (Videbech & Petersen 2001) kan også modvirkes via en anden mekanisme. Det har nemlig vist sig, at hjernen er i stand til at producere nye nerveceller i bl.a. hippocampus, og at antidepressiva og ECT kan stimulere denne proces (Drew & Hen 2007). Faktisk er ECT det kraftigste stimulus, vi kender, til at få stamcellerne til at dele sig og uddifferentiere sig til neuroner. Indtil for få år siden troede man, at neuron-nydannelse var en umulighed i den voksne menneskehjerne. Interessant nok fremmer motion også denne såkaldte neurogenese, og måske er det netop derfor motion har en effekt mod i hvert fald let til moderat depression.

Som det skal omtales nedenfor ved vi, at visse former for psykoterapi er effektive over for depression. Formentlig skyldes en stor del af effekten stressreduktion, idet patienten lærer nye copingstrategier eller gennem kognitiv restrukturering får en mere realistisk opfattelse af egne muligheder. De seneste år er der udført en del forskning i effekten af de forskellige former for behandling på hjernen. Det er således vist i flere PET-undersøgelser, at psykoterapi ændrer på blodtilstrømningen og glucosetofskiftet i forskellige hjernearnsnit (Kennedy et al. 2007). Det er i virkeligheden ikke underligt, at det er sådan, for sjæl og legeme hænger uløseligt sammen, som to sider af den samme mønt. Nogle af forandringerne ved psykoterapi og medicinsk behandling er identiske, men der er tilsyneladende også forskelle. Området er imidlertid så nyt, at det er svært at slutte noget sikkert om disse interessante spørgsmål endnu.

DIAGNOSTIK OG BEHANDLING

Diagnostik af depressioner

Diagnosen depression stilles ud fra ICD-10 kriterierne, hvor varigheden samt antallet og graden af disse symptomer er afgørende for diagnostik og behandling. Man inddeler således depressionssygdommene i lette, moderate og svære grader. Hovedreglen er, at ved lette depressioner er hverken

medikamentel eller psykologisk behandling nødvendig. Derimod anbefaler man såkaldt "watch-full waiting", hvor tilstanden følges relativt tæt. En vigtig undtagelse herfra er depression af lettere grad hos patienter, der tidligere har haft periodisk depression af moderat eller svær grad. I sådanne tilfælde bør antidepressiv behandling altid påbegyndes snarest mulig for at forhindre, at depressionen bliver værre. En anden årsag til, at man står sig ved at vente med behandling og se an ved lette depressioner, er, at disse kan være vanskelige at afgrænse over for normalpsykologiske oplevelser, som sorg, pessimisme og almindelig tristhed, som ikke kræver professionel hjælp.

For at sikre en korrekt vurdering af depressionens sværhedsgrad anbefales det at supplere diagnosen med en kvantitativ ratingskala. Mest anvendt er Hamiltons depressionsskala (HDS), hvor sværhedsgraden af symptomerne vurderes og scores inden for 17 punkter. Brugen af sådanne fagligt anerkendte psykometriske skalaer er i øvrigt nyttige til monitorering af behandlingseffekten og sikrer, at man får husket at spørge om alle de vigtigste symptomer.

Kognitive forstyrrelser er vigtige

Kognitive symptomer ved depression er traditionelt relativt upåagtede, men meget vigtige at undersøge for af diagnostiske, behandlingsmæssige og prognostiske grunde.

Når mange deprimerede patienter oplever, at de ikke længere kan fungere i hverdagen hjemme og på deres arbejde, skyldes det således ikke kun det forsænkede stemningsleje og energiløsheden, men kan også være pga. kognitive forstyrrelser, som gør det umuligt for dem at huske og tage beslutninger om selv de mindste ting. De kognitive forstyrrelser ved depressive tilstande rammer hukommelsen, koncentrationsevnen og eksekutivfunktionen (dvs. evnen til at planlægge og initiere handlinger) og er beskrevet nøjere andetsteds (Ravnkilde et al. 2007). Det lumske er, at deres tilstedeværelse er uafhængig af depressionens sværhedsgrad. Man kan således godt se ganske lette depressioner med meget svære kognitive deficits. Her kan differentialdiagnosen være meget svær, specielt i de ældre aldersgrupper.

De kognitive forstyrrelser 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. De er ofte de sidste symptomer, der forsvinder, når depressionen

behandles, og de kan fortsætte i måneder efter, at stemningslejet er normaliseret, hvilket har stor socialmedicinsk betydning. Neuropsykologiske deficits under depressionen kan således være en vigtig prædikator for prognosen mht. funktionsniveau efter depressionen.

Når man skal vælge behandling, taler tilstedeværelsen af svære kognitive symptomer for medicinsk behandling, fordi patienten vil have svært ved at profitere af psykologisk behandling, når hun ikke kan huske og koncentrere sig. Desuden skal man huske, at sådanne symptomer også kan gøre det så svært for patienten at klare sig selv, at indlæggelse er indiceret. Hertil kommer, at der er undersøgelser, der tyder på, at dårligere eksekutivfunktion kan øge selvmordsfaren. Dette skyldes formentlig, at der lettere opstår situationer, som den syge ikke kan overskue og derfor føle trang til at flygte fra gennem selvmord.

Angst og depression

Samtidig forekomst af angst og depression er vigtig at være opmærksom på, bl.a. fordi det er meget almindeligt at overse depressionen, hvis patienten primært klager over angstsymptomer, fordi disse er så markante. Risikoen for selvmord er vist at være væsentligt større, hvilket skal tages med i overvejelserne om, patienten kan behandles ambulant. Evt. kan den antidepressive behandling i en periode suppleres med et benzodiazepin, som dag-sedativum. Søvnløshed kan tilsvarende indicere brug af sovemidler som supplement til behandlingen eller valg af sederende antidepressivum. Et andet vigtigt forhold er, at der er undersøgelser, der viser, at deprimerede patienter med angstsymptomer responderer langsommere på antidepressiv medicin end andre deprimerede patienter. Det betyder, at det bliver særligt vigtigt ikke at opgive behandlingen for tidligt.

BEHANDLING AF DEPRESSION

I dag råder vi over en række psykologiske, medicinske og andre behandlingstyper mod depression. En del af dem er evidensbaserede, andre er endnu eksperimentelle og atter andre er ikke undersøgt mht. evt. effekt. Sundhedsstyrelsens referenceprogram for Unipolar depression (som kan downloades bl.a. fra www.dpsnet.dk i et udkast til høring) indeholder gennemgang af de fleste behandlingsprincipper og anbefalinger, samt omtale, af hvilke man skal vælge i

forskellige situationer. Der henvises til denne publikation for nøjere gennemgang samt, hvis man ønsker referencer til den videnskabelige litteratur.

Psykologisk behandling

Flere former for psykologisk behandling af depression er vurderet i klinisk kontrollerede undersøgelser. En del typer behandling er fundet ineffektive eller er ikke ordentligt undersøgt, men to typer psykoterapi skiller sig klart ud: kognitiv terapi og interpersonel psykoterapi.

Kognitiv adfærdsterapi (KAT) eller kognitiv terapi for depression blev udviklet af psykiateren Aaron Beck i sidste halvdel af forrige århundrede. Det er en korttidsterapi, som typiske består af ugentlige samtaler gennem 3-4 måneder. I modsætning til den psykoanalytisk inspirerede terapi er KAT meget struktureret og retter sig primært mod aktuelle forhold i patientens tilværelse.

Undervisning (psykoedukation) om depressionens natur og behandling indgår som en meget vigtig og integreret del af terapien, som uden problemer kan kombineres med medicinsk antidepressiv behandling. Tidligere tiders forestilling om en antagonisme mellem de to typer behandling er således forladt i dag. Enkelte undersøgelser viser endda en synergistisk effekt af kombinationsbehandlingen, i hvert fald til kroniske depressioner. Ved behandlingen af lette til moderate depressioner har de egentlige kognitive metoder, der fokuserer på identifikation og modifikation af urealistiske negative tanker og uhensigtsmæssige basale antagelser, stor betydning. Derimod anvendes især adfærdsinterventioner ved sværere depressioner. Arbejde med hjemmeopgaver indgår som en central del af KAT. I den afsluttende fase af terapien fokuseres på forebyggelse af tilbagefald, bl.a. gennem kortlægning af mulige risikosituationer, hvor det diskuteres, hvordan patienten skal forholde sig til disse.

KAT er overordentligt velundersøgt i klinisk kontrollerede studier og er de fleste andre former for psykoterapi overlegen. Enkelte undersøgelser tyder også på, at der er recidivforebyggende effekt af de ovennævnte psykoterapeutiske teknikker, men denne er mindre sikker end den forebyggende effekt af medicinen, der til gengæld kun virker, mens den tages.

Interpersonel terapi er en anden korttidsterapiform, der er udviklet i 1970'erne af ægteparret Klerman og Weissman til behandling af depres-

sion, og består af et forløb på ca. 12-14 ugentlige samtaler. Oprindeligt udspringer interpersonel terapi af psykodynamisk terapi, dvs. klassisk psykoanalytisk terapi, men i modsætning til denne er terapeuten aktiv og strukturerende. Undervisning om depressionens natur og behandling indgår ligesom i kognitiv terapi, som en meget vigtig del af terapien. Der fokuseres på patientens aktuelle livsomstændigheder og relationelle vanskeligheder snarere end intrapsykeiske problemer. I den indledende fase sættes patientens aktuelle depressive symptomer i forbindelse med 1 af 4 interpersonelle problemområder: sorg, interpersonel konflikt, problem-skabende rolleforandring (fx skilsmisse eller arbejdsløshed) eller manglende interpersonelle færdigheder. De terapeutiske interventioner varierer afhængigt af fokus, men et gennemgående mål er at bedre patientens evne til at håndtere det pågældende problemområde og derved reducere de depressive symptomer. I den afsluttende fase arbejdes der med forebyggelse af tilbagefald, bl.a. gennem kortlægning af fremtidige interpersonelle risikosituationer. Denne terapiform kan uden problemer kombineres med medicinsk behandling og er i relativt få randomiserede kontrollerede studier vist at være effektiv.

HVAD SKAL MAN SÅ VÆLGE: MEDICIN ELLER SAMTALETERAPI?

Man har i årtier forsøgt at finde symptomer eller symptomkomplekser, som kunne hjælpe én til at afgøre, hvilken behandling der skulle benyttes i hvilke situationer. Den gamle diskussion om reaktiv vs. endogen depression afspejler dette. Reaktive depressioner skulle behandles med psykoterapi og endogene med medicin, troede man. Imidlertid er der ikke ret god evidens for dette synspunkt. Derimod kan man i nogen grad lade sig vejlede i spørgsmålet om behandlingsmodalitet ud fra Hamilton score. Jo højere score, jo bedre effekt af medicinsk behandling og omvendt: jo lavere score, jo mindre er den farmakologiske effekt i forhold til placeboeffekten (Khan et al. 2005).

Begge de omtalte former for psykoterapi er generelt indicerede ved moderat depression og har nogenlunde den samme succesrate indbyrdes og i forhold til medicinsk behandling, nemlig omkring 50-60%. For den medicinske behandling kan man udtrykke det på en anden måde: En tredjedel oplever

et fuldt respons og slipper helt af med deres symptomer. En tredjedel har et såkaldt partielt respons, med mere eller mindre svær påvirkning af deres livskvalitet til følge, og en tredjedel responderer ikke umiddelbart, men kræver skift til anden type behandling eller særlige såkaldte augmenteringsteknikker.

Ved sværere former for depression tyder enkelte undersøgelser på, at de psykoterapeutiske teknikker faktisk også er effektive, men her er det klinisk betydningsfuldt, at effekten af de antidepressive lægemidler almindeligvis indtræder hurtigere end effekten af psykoterapi. Dette er selvfølgelig særligt vigtigt ved tilstedeværelsen af selvmordstanker. En række andre forhold har også betydning for valg af behandlingsmodalitet. Er patienten motiveret for den ene eller den anden type behandling? Har patienten ressourcer til fx psykoterapeutisk behandling og er en sådan behandlingsform tilgængelig? Symptomerne spiller også en vigtig rolle: Svære kognitive deficits eller psykomotorisk hæmning kan gøre psykoterapi meningsløs. Desuden kan angst og søvnløshed som led i depressionen også indicere medikamentel behandling, fordi disse symptomer er så plagsomme, at de kan gøre det umuligt for patienten at koncentrere sig om terapien. Egentlig panikangst uden depression kan derimod oftest udmærket behandles med kognitiv terapi alene. Dette spørgsmål er behandlet i Sundhedsstyrelsens referenceprogram om Angst (www.dpsnet.dk).

Uanset hvilken behandlingsmodalitet man vælger, er det vigtigt, at der indgår et element af psykoedukation. Dvs. interaktiv undervisning, der bl.a. har til formål at øge patienters og pårørendes viden om sygdommen, bedre samarbejdet om behandlingen og forebygge nye episoder. Den kan foregå individuelt eller i grupper bestående af patienter og evt. pårørende. De emner, som man kommer ind på, kan være: hvordan stilles diagnosen, hvordan er forløbet, risikofaktorer for nye udbud, sociale forholds betydning, samt forebyggelses- og behandlingsmuligheder. Der tages som regel udgangspunkt i patientens egne erfaringer med depressionssygdommen og ofte inddrages elementer af kognitiv terapi med særligt fokus på færdigheder, som er væsentlige for håndtering af sygdommen ikke mindst mht. forebyggelse af recidiv.

Hvad skal man vælge for et præparat?

Sundhedsstyrelsens referenceprogram for Unipolar depression indehol-

der retningslinjer for, hvilke præparater, man skal vælge og hvad man skal gøre, hvis de ikke virker som forventet. Det anbefales, at man som førstevalg anvender et SSRI-præparat, som ikke har interaktioner med anden medicin. Hvis patienten tidligere har haft en depression, er det dog vigtigt at lade sig vejlede af, hvordan evt. behandling hjælper den gang.

Opfølgning af institueret antidepressiv behandling

Når man har startet behandling med antidepressiva, er det meget vigtigt, at patienten følges tæt i de første uger. Hvad enten man behandler psykoterapeutisk og/eller medicinsk, er det vigtigt at sikre, at depressionen ikke forværres. En del praktiserende læger samarbejder med en psykolog, som står for den psykoterapeutiske indsats, men man skal være sikker på, at evt. forværring i tilstanden bliver erkendt og håndteret korrekt. Gentagne målinger med fx Hamilton depressionsskala er således hensigtsmæssigt.

Behandler man medicinsk, er det også vigtigt at følge patienten mindst med ugentlige samtaler i starten. Dette øger compliance, hvilket er vigtigt, fordi patienten behøver støtte til at fastholde behandlingen, indtil de initiale bivirkninger har fortaget sig eller forhåbentligt er faldet til et acceptabelt niveau efter nogle få uger. Begyndende virkning af den medicinske behandling kan først forventes efter 2-4 uger og fuld effekt kan endnu opnås efter 6 uger. Ved valg af sederende antidepressiv medicin (fx tricykliske antidepressiva eller mirtazepin) vil den sedative effekt indtræde med det samme og dermed sikre nattesøvnen.

De seneste år har der været en intens debat, om man i visse tilfælde kunne inducere eller forværre selvmordstanker og impulser med antidepressiv medicin. I meget store metaanalyser har man for nyligt ikke kunnet påvise nogen øget risiko for selvmord (Simon et al 2006), ligesom en ny dansk ph.d.-afhandling viser, at selvmordsrisikoen *falder*, når man starter medicinsk antidepressiv behandling (Søndergaard et al 2006). Man kan dog ikke hermed helt udelukke, at enkelte mennesker vil opleve en sådan meget ubehagelig effekt af medicinen. Fx kan det velbeskrevne kliniske fænomen, at den psykomotoriske hæmning aftager, før stemningslejet hæves, medvirke til, at patienten pludselig får energien til at effektuere eventuelle selvmordplaner, som tidligere ikke har været

så truende. Dette er endnu en grund til at følge patienter, som er startet på antidepressiva med mindst ugentlige samtaler i starten af behandlingen, således at en selv nok så sjælden komplikation, som den nævnte, opfanges.

Hvor længe skal man vente på effekt?

Dette spørgsmål er meget dårligt belyst i kontrollerede undersøgelser, på trods af at alle, der behandler deprimerede mennesker, ofte spørger sig selv om netop dette. Afgørelsen af, hvor længe man skal afvente effekt af en iværksat behandling, før man ændrer denne, er vanskelig og flere forhold skal tages i betragtning: Sygdommens sværhedsgrad, tidligere behandlingshistorie, forekomsten af bivirkninger, patientens og de pårørendes holdninger og forventninger etc. Undersøgelser tyder dog på, at begyndende effekt (partielt respons) inden for de første 2 ugers behandling er en stærk prædikator for et vellykket behandlingsresultat. Begyndende effekt er defineret som 20% reduktion på Hamiltons Depressionssskala. En grov tommelfingerregel siger, at en vis effekt af en påbegyndt behandling bør kunne spores inden for 4-6 uger, hvis man behandler psykoterapeutisk med ugentlige samtaler og inden for 2-4 uger for medicinsk behandlings vedkommende. Det er vigtigt for patientens fremtidige liv og for risikoen for tilbagefald, at målet er fuldt respons.

Har patienten omvendt gået 2-4 uger uden nogen som helst effekt af antidepressiv medicin kan jeg overveje præparatskift til stof fra en anden farmakologisk klasse (dvs. fra SSRI til Dual action til tricyklisk antidepressiva). Skift mellem præparater inden for samme klasse er ikke vist at være effektivt. Kan der derimod spores en effekt, overvejes dosisoptrapning op til maksimal dosis afhængigt af bivirkningerne.

Vanskeligt behandlelige depressioner

En stor del af de patienter, der behandles for en akut depressiv episode, responderer ikke tilfredsstillende på den givne behandling inden for de forventede måneder, så man må ofte regne med at skulle afprøve flere præparater til den enkelte patient. I sådanne tilfælde bør sygehistorien gennemgås på ny med henblik på, om depressionsdiagnosen er korrekt og for at sikre, at der ikke er tale om betydende legemlig sygdom (se fx Videbech & Tehrani 2007). Desuden skal man overveje non-compliance, anden psykisk sygdom eller

misbrugsproblemer, som man ofte bliver snydt af.

Man bør sikre sig, at en tilstrækkelig høj dosis af førstevalgspræparater har været givet i tilstrækkelig lang tid (samlet behandlingstid med førstevalgspræparat 4-8 uger) ved hjælp af serum-bestemmelse af medikamentet (se nedenfor).

I tilfælde af manglende respons kan man anvende en række farmakologiske strategier, som i klinikken har vist sig effektive. I princippet er der tale om 3 fremgangsmåder:

- Yderligere dosisøgning af igangværende antidepressiv behandling eller skift til andet antidepressivum jf. ovenstående.
- Kombination af to antidepressive lægemidler med forskellig virkningsmekanisme (fx SSRI og et noradrenerg og specifikt serotonerg antidepressivum (NaSSA)).
- "Augmentation", hvor et antidepressivt lægemiddels virkning potentielt øges af et andet lægemiddel, der ikke hører til gruppen af antidepressiva (fx SSRI og pindolol).

Behandlingen af behandlingsresistent depression kan med fordel ske i et samarbejde mellem den alment praktiserende læge og en psykiatrisk speciallæge. Ofte bør disse patienter henvises til sygehusindlæggelse.

Den bedst gennemprøvede og dokumenterede augmentationsbehandling er kombinationen af et antidepressivum og litium. Denne gennemføres ved, at der fortsættes med fuld dosis af det antidepressivum, der ikke har været tilstrækkelig virksom gennem 6-8 uger. Behandlingen suppleres med litium i en dosis, der medfører et serum-litiumniveau på mellem 0,5 og 0,8 mmol/l. Denne kombination fortsættes i 2-3 uger. Såfremt der ikke indtræder effekt inden for dette tidsrum, kan der ikke forventes effekt, og litium seponeres igen.

Rationalet for anvendelsen af litiumaugmentationen er, at litium øger serotonin-turnover og derved formentlig den serotonerge neurotransmission. Risikoen for udvikling af serotonergt syndrom ved samtidig anvendelse af SSRI og litium er øget, og det er vigtigt, at gennemføre en omhyggelig serummonitorering.

Mange af de antikonvulsiva, som anvendes i behandlingen af bipolar affektiv lidelse, har også været søgt anvendt som augmentering ved behandling af behandlingsrefraktær depression, men effekten er mindre sikkert belyst i viden-

skabelige undersøgelser sammenlignet med litiumaugmentering.

Det videre forløb

Efter at patientens symptomer er svundet, bør behandlingen fortsætte 6-12 måneder efter indtrådt bedring, hvis det drejer sig om patientens første depressive episode. Ved gentagne episoder tilrådes at fortsætte med behandlingen 6-12 måneder for hver depression, som patienten har haft. Særlige kliniske forhold hos den enkelte, som fx stor selvmordsfare i forbindelse med depressionerne eller hvis disse har været vanskelige at behandle, kan tale for at udstrække behandlingen i en endnu længere periode. For patienter med debut af depression efter 50 års alderen er recidivhyppigheden særlig stor, hvorfor livslang behandling skal overvejes. I alle tilfælde fortsætter vedligeholdelsesbehandlingen med uændret dosis.

Lægemiddelkoncentrationsbestemmelse af antidepressiva

Plasmamonitorering er mest brugt og mest anvendeligt for de tricykliske antidepressiva. Specielt for nortriptylin, imipramin, amitriptylin og clomipramin er der rimeligt veldefinerede terapeutiske intervaller. For de øvrige og specielt de nyere antidepressive medikamenter er de terapeutiske intervaller dårligere fastlagt, men alligevel kan lægemiddelkoncentrationsbestemmelse (Terapeutisk Drug Monitorering, TDM) være indiceret i nedennævnte tilfælde:

- Utilstrækkeligt klinisk respons på medicinen
- Uventede bivirkninger på trods af at anbefalede doser er anvendt
- Mistanke om interaktioner eller brug af kombination af medikamenter med interaktionspotentialer
- Forebyggelse af tilbagefald ved vedligeholdelsesbehandling
- Tilbagefald trods god compliance og tilstrækkelige doser
- Genetiske forhold, der kan påvirke metabolismen af lægemidlet
- Børn og unge samt ældre patienter (over 65)
- Patienter med farmakokinetisk betydende comorbiditet (fx leversygdom)
- Problemer ved skift fra én generisk form til en anden
- Mistanke om compliance problemer
- Gravide og ammende

Det er en forudsætning for pålidelige målinger, at patienten befinder sig i steady-state, dvs. som tommelfingerregel mindst én uge efter sidste dosisju-

stering. For at kunne fortolke resultatet konsistent skal prøven tages inden morgendosis eller mindst 8 timer efter sidste dosis ved et andet dosisregime.

SEPONERINGSSYMTOMER VED BEHANDLING MED ANTIDEPRESSIVA

Hos ca. 1/3 af alle patienter, der er behandlet med antidepressiv medicin, vil der ved brat seponering opstå ubehagelige symptomer. Disse er ofte fejlagtigt omtalt som abstinenssymptomer, men eftersom antidepressiva ikke giver anledning til tolerans eller craving, ligesom fx opiater eller alkohol gør det, er dette en misvisende betegnelse. I det følgende vil betegnelsen seponerings-symptomer derfor blive benyttet.

Et af problemerne ved disse symptomer er, at de kan være vanskelige at skelne fra symptomerne på den underliggende sygdom. De starter typisk 5 dage efter seponering, bl.a. afhængigt af stoffets halveringstid. Seponerings-symptomer er almindeligvis milde og selvlimiterende, men kan i enkelte tilfælde være alvorlige og stå på i lang tid.

Tricykliske antidepressive medikamenter (TCA). Symptomerne vil her være influenza lignende (kulderystelse, muskelsmerter, profus sveden, hovedpine, kvalme), samt søvnløshed eller mareridt. Også bevægeforstyrrelser, maniske symptomer og hjerterytmeforstyrrelser er beskrevet.

Selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI), Serotonin- og noradrenalinoptagshæmmere (SNRI). Man kan se de ovenfor nævnte seponeringssymptomer. Desuden kan ses fornemmelsen af elektriske stød i ekstremiteterne, svimmelhed forværret ved bevægelser, irritabilitet og grådanfald. I meget sjældne tilfælde kan ses bevægeforstyrrelser og kognitive forstyrrelser.

Monoaminoxidasehæmmere. Efter seponering kan ses agitation, irritabilitet, ataksi, bevægeforstyrrelser, søvnløshed, mareridt og kognitive forstyrrelser. Meget sjældent ses konfusionelle psykoser med hallucinationer og vrangforestillinger.

Forebyggelse og behandling af seponeringssymptomer

Generelt anbefales aftrapning af antidepressiv medicin over mindst en 4-8 ugers periode (dette er dog næppe nødvendigt for fluoxetin på grund af den lange halveringstid). Sidste del af perioden bør der aftrappes med særligt små ændringer ad gangen. Ved stoffer

med kort halveringstid (fx venlafaxin) er dette særligt vigtigt. Når man afslutter patienten, skal hun orienteres om at disse symptomer kan opstå, hvis hun seponerer medicinen brat. Skulle symptomerne opstå i mild form, behøver de ikke at blive behandlet, men orientering af patienten om deres godartede natur kan være tilstrækkeligt. I sværere tilfælde kan man overveje at genoptage det oprindelige antidepressive medikament i den dosis, som var effektiv i behandlingen, og så gradvist trappe ud. I svære tilfælde eller efter forgæves forsøg på gradvis udtrapning, kan man overveje at skifte til fluoxetin og så derefter gradvis udtrappe dette stof.

KONKLUSION

Der er sket store fremskridt i vores opfattelse og forståelse af depressionssygdommen. Forskellige risikofaktorer og årsager er efterhånden velundersøgte, men vores viden om hvorledes disse faktorer ændrer hjernens fysiologi og giver anledning til symptomer, er i sin vorden. I ca. halvdelen af alle tilfælde er en dysfunktion af HPA-aksen formentlig central.

Vi råder over særdeles velundersøgte og veldokumenterede behandlinger af både medikamentel og psykoterapeutisk art, men en del patienter har trods dette ikke tilstrækkelig effekt af de kendte behandlinger, så nye behandlingsprincipper og medikamenter er velkomne.

Følger man de her kort skitserede retningslinier for diagnostik og behandling kan betydeligt flere mennesker med depression hjælpes. Se i øvrigt Sundhedsstyrelsens referenceprogram om unipolar depression.

REFERENCER

Corruble E, Falissard B, Gorwood P. Life events exposure before a treated major depressive episode depends on the number of past episodes. *Eur Psychiatry*. 2006 Sep;21(6):364-6.

Drew MR, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis as target for the treatment of depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007 Jun;6(3):205-18.

Jans LAW, Riedel WJ, Markus CR and Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Molecular Psychiatry*. 2007; 12, 522-543.

Khan, A., Brodhead, A. E., Kolts, R. L. & Brown, W. A. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and

placebo in antidepressant trials. *J. Psychiatr. Res.* 2005;39, 145-150.

Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1133-45.

Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):115-24.

Kendler KS, Baker JH. Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. *Psychol Med*. 2007 May;37(5):615-26.

Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV, Lau MA, Bieling PJ, McIntyre RS, Mayberg HS. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007 May;164(5):778-88.

Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May;63(5):530-8.

Paykel ES. Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;(418):61-6.

van Praag HM. Abstract, Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Aug;28(5):891-907.

Ravnkilde B, Bruun LM, Videbech P. Kognitive symptomer ved depression-betydning for behandling og prognose. *Ugeskr Laeger*. 2007 Apr 16;169(16):1459-62.

Simon, G. E., Savarino, J., Operskalski, B. & Wang, P. S. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am. J. Psychiatry* 2006;163,41-47.

Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 2000;157, 1552-1562.

Søndergard, L., Kvist, K., Andersen, P. K. & Kessing, L. V. Do antidepressants prevent suicide? *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2006;21, 211-218.

Videbech P, Petersen TH. Depression, stress og hjernefunktion. *Ugeskr Laeger*. 2001 Nov 19;163(47):6568-72.

Announce indeholdende receptpligtig medicin

Annonce indeholdende receptpligtig medicin

Annonce indeholdende receptpligtig medicin

TOURETTE SYNDROM HOS BØRN ER EN UNDERDIAGNOSTISERET LIDELSE

Tourette syndrom er ikke nogen sjælden lidelse. Diagnosen er i mange tilfælde let og stilles uden særlige hjælpemidler

Tourette syndrom (TS) er ret hyppig, underdiagnostiseret, neurobiologisk lidelse med et meget polymorft sygdomsbillede og en omfattende komorbiditet, som hyppigt dominerer sygdomsbilledet.

Tilstanden ses både hos børn og voksne og debuterer i barnealderen. I typiske tilfælde er diagnosen særdeles let. Undertiden er den dog vanskelig, da tics og andre symptomer er stærkt svingende, ofte undertrykkes i konsultationen eller fordi tics kun udgør en lille del af et polymorft sygdomsbillede, hvor f.eks. ADHD, adfærdsproblemer, angst eller OCD med ritualer dominerer.

At sygdommen har mange facetter, kan illustreres af en mors beskrivelse af sin 10-årige søn med TS:

"Han er frygtelig stædig, det er aldrig hans fejl, han kan ikke klare kritik, i skolen er han urolig, kan ikke sidde stille, forstyrrer undervisningen og er et mareridt for læreren trods støttelærer. Han er godt begavet, men har endnu ikke lært at læse. Jeg tror, han er ordblind. Han snøfter, brummer, smasker og spytter. Ind i mellem hopper og danser han helt umotiveret, skærer ansigter, kniber øjnene sammen, spærrer dem op, gaber hele tiden, vrider hænder, laver møllesving eller sætter sig på hug flere hundrede gange om dagen. Han skal undersøge alting, checker ti gange, at lyset er slukket, inden han skal sove. Han tæller alting, og alt skal divideres med fire. I diktat skal hvert fjerde ord staves omvendt, og hver tredje bogstav skrives med stort. Han er hidsig og har et frygteligt temperament. Han er på grænsen af at være voldelig overfor mig, og jeg er faktisk lidt bange for ham. Ind i mellem er han sød og kærlig, men pludselig kan han blive ondskabsfuld. Jeg synes ikke, han er sød ved dyr".

DEFINITIONER

Er en lidelse med flere forskellige typer motoriske tics (ufrivillige bevægelser) og mindst en type vokale tics (ufrivillige lyde), der periodevist eller konstant er til stede gennem mindst et år og som debuterer i barnealderen. Man skelner i videnskabelig sammenhæng mellem sikker TS, hvor tics er vidnefaste, og sandsynlig TS, hvor de kun fremgår af anamnesen. I det kliniske arbejde skelner man mellem simpel Tourette (TS), hvor personen kun har tics, og kompliceret Tourette (TS+), hvor der udover tics er komorbiditet, det vil sige en eller flere typer ledsagesymptomer. Børn med TS+ er de mest syge, de har ofte dårlig livskvalitet, klarer sig dårligt i skolen trods god begavelse, har problemer med forældre, søskende, kammerater og lærere, har tit betydelige adfærdsproblemer, skal have ekstra støtte i skolen eller speciel skoleplacering, kræver medicinsk behandling og koster samfundet mange penge. Hvis der samtidig er ADHD, er risikoen for kriminalitet i ungdomsårene og senere ikke ubetydelig.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Er i praksis sjældne. Den eneste hyppige er ritalin-provokerede tics hos ADHD-børn. Forklaringen er her den simple, at børnene i virkeligheden har ADHD+TS, hvor TS-delen med tics demaskeres af ritalin.

I stærkt atypiske tilfælde kan man overveje Chorea minor, Huntington's chorea, forskellige dystoniformer, encefalitis og Creutzfeldt-Jacob sygdom, alle meget sjældne lidelser. I USA er cocainprovokerede tics hyppige, men så vidt vides ikke set her hjemme.

I praksis kan man regne med, at en dreng (sjældnere pige) i den tidlige skolealder, der har haft ufrivillige bevægelser og lyde i perioder gennem et år, har TS.

Diagnosen stilles ofte alt for sent. Barnet præsenteres mange steder i sundhedsvæsnet, hvor man måske ikke alle steder er fortrolig med diagnosen. De fleste TS-børn har været hos otolog på grund af vokale tics med hoste, rømmen og snøften, hos øjenlæge på grund af øjentic med blinken og konjunktival irritation, fordi de gnider øjne. Nogle går til allergolog på grund af dybe vejrtrækningstics, der kan ligne astma, til dermatolog med hudsymptomer på grund af uerkendt selvmutilerende adfærd, til skolepsykolog på grund af adfærds- eller indlæringsproblemer, til børnepsykiater på grund af OCD, depression eller autisme, til fysioterapeut på grund af problemer med hypermobile led, til talepædagog på grund af stammen eller til egen læge med en eller flere af disse symptomer. Også kommunelæger og tandlæger har gode muligheder for at stille diagnosen.

FORLØB

TS debuterer typisk i første-anden skoleklasse med tics omkring øjnene, efterfulgt af tics andre steder i ansigtet og krop. De vokale tics plejer at begynde lidt senere. TS+ med ADHD begynder i børnehaven med uro, koncentrationsproblemer og adfærdsproblemer. Barnet er typisk ressourcekrævende og må have støttepædagog. OCD med tvangstanker og tvangshandlinger debuterer hyppigt omkring 10-års alderen, men kan også begynde i voksenalderen. Forældrene har tit allerede fra neonatalperioden følt at barnet var "anderledes" og har søgt lægelig eller psykologisk assistance gentagne gange. Hos mindre TS-børn, hvor der endnu ikke er tics, er diagnosen af gode grunde vanskelig. Det samme gælder ADHD-barnet, som i den tidlige fase let kan forveksles med et normalt meget aktivt barn.

Ticsene tiltager typisk i løbet af barnealderen og når ofte maksimum omkring 12-års alderen, hvorefter de gradvist aftager. Hos ca. en tredjedel svinder tics helt, hos en tredjedel aftager de meget og hos den sidste tredjedel persisterer de ind i voksenalderen. Hos relativt få kan tics være voldsomme i resten af livet. ADHD er livslang hos mindst 50 pct., og voksen-ADHD opfattes af mange som en selvstændig sygdomsform. Den typiske personlighed er livslang medens OCD, depressionsten-

dens og angstsymptomer kan recidivere gennem livet.

TS er langt hyppigere hos drenge end piger. Sygdommen er arvelig. Trods den klare arvelige komponent har man endnu ikke identificeret genet/generne. Der er utvivlsomt tale om polygenetisk arv, med flere eller mange involverede gener.

KOMORBIDITET

Nogle ledsagesymptomer har karakter af sikker komorbiditet. Andre er baserede på klinisk erfaring. ADHD og OCD optræder hos ca. 50 pct. af personer med TS. Det er en klinisk erfaring at både depressionstendens, herunder vinterdepression, angstsymptomer, en typisk rigid personlighed med ledsagende voldsomt temperament og raserianfald, specifikke indlæringsproblemer, ordblindhed, gul-blå farveblindhed, lettere eller sværere autistiske symptomer evt. i form af Asperger syndrom (velbegavede autister) og hypermobile led optræder påfaldende hyppigt sammen med TS. Nogle mener, at spiseforstyrrelser og ludomani kan have relation til TS.

TICS

Tics deles typisk i simple og komplekse og kan desuden opdeles i motoriske, vokale sensoriske og kompulsive.

- *Simple motoriske tics*: Blinken med øjnene, spærren øjnene op, rynken på næsen, gaben.
- *Komplekse motoriske tics*: Drejning af halsen, rullen med skuldrene, rysten på hovedet, rokken, sidde på hug, møllesving, hoppen. Copropraksi er ufrivillige obscène bevægelser og ekkopraksi er ufrivillig efterligning af andres kropssprog.
- *Simple vokale tics*: Rømmen, hosten, snøften, hyggebrummen, fløjten, hvislen, skrigen, smasken, hylene eller dyrelignende lyde.
- *Komplekse vokale tics*: Meningsforstyrrende sprogbrokker: "åh, nej, nej, nej", "det kan godt være, det kan godt være", "ja vist, ja vist", "har man hørt, har man hørt" og så videre. Coprolali er ufrivillige obscène udtalelser, ekkolali er papegøjetale, palilali er gentagelse af det sidste man selv har sagt f. eks. sidste sætning, ord eller stavelse og coprografi er ufrivillige nedskrevne obsceniteter.
- *Sensoriske tics*: Dårligt definerede, ubehagelige fornemmelser forskellige steder i kroppen. Er forløbere for motoriske eller vokale tics. Hvis det

kilder i halsen, rømmer man sig. Hvis der sidder "et indre nys" i en skulder, bevæger man den for at slippe af med den ubehagelige følelse.

- *Kompulsive tics*: Er placerede i grænselandet mellem de klassiske tics og repetitive lyde eller bevægelser, der gentages tvangspræget som led i OCD. I sidstnævnte tilfælde er tics ledsagede eller forudgået af ængstelse, tension eller ubehag, der afhjælpes af ticsene.

Tics har i øvrigt følgende karakteristika: De kommer og går, det vil sige de veksler i antal, styrke, hyppighed, karakter, kompleksitet og lokalisation i løbet af ganske korte (timer) eller lange (uger, måneder, år) tidsforløb. Der er gode og dårlige perioder. Tics kan undertrykkes i en periode (typisk op til en halv til en time), f. eks. under læge- eller tandlægebesøg, i skoletimen, i biografen og så videre. De øges under stress og i afslapningsfasen efter stress, de aftager under dyb koncentration og når man distraheres og svinder ikke under søvn.

PATOFYSIOLOGI

I cerebrum er der mindst fem neuronale kredsløb, der forbinder basalganglierne med den præfrontale cortex. Det er de såkaldte cortico-striale baner, derfor forbinder den frontale cortex med corpus striatum og thalamus og tilbage igen. Hypotesen er, at TS er en hyperdopaminerg lidelse, således at dopamin i synapsekløften i disse kredsløb enten findes i for stor koncentration, eller neuronernes følsomhed for dopamin er abnormt øget. Sygdommens meget forskelligartede og undertiden bizarre symptomer, kan måske forstås ved, at både den mest primitive (basalganglier, også kaldet reptilhjernen) og mest sofistikerede del af hjernen (gyrus præfrontalis), er involverede i TS. Hypotesen passer med at de effektive medikamenter mod TS (dopamin D2-antagonister) og ADHD (dopamin reuptake inhibitorer) netop påvirker dopamin i synapsekløften. Både Serotonin noradrenalin og GABA kan også være indblandede, men dopamin menes at være hovedaktøren.

KOMORBIDITET TIL TS

ADHD

Ca. 50 pct. af TS-børn har ADHD. Der er tre former: Den vilde, den stille og den blandede form, også kaldet den overvejende hyperkinetiske, impulsive form, den overvejende uopmærksomme

form og den kombinerede form, som har omtrent lige meget af begge dele. Hertil kommer defekte eksekutive funktioner, der specielt dominerer voksen-ADHDs symptombillede (se nedenfor) og nedsat empati.

Den vilde form diagnostiseres lettest og hyppigst, da børnene er så forstyrrende i skolen og ødelæggende for undervisningen. De bliver derfor undersøgt hos egen læge, psykolog, pædiater eller børnepsykiater. Børnene er planløst motorisk urolige, er hid og

did og alle vegne, men aldrig hvor de skal være. De er ukoncentrerede, omkringfarende, impulsive, uorganiserede, rastløse, forstyrrende, larmende og utålmodige. De afbryder, kan ikke vente, til det er deres tur, blander sig hele tiden og hører ikke efter.

De stille ADHD-børn er præget af uopmærksomhed. De kan ikke koncentrere sig og de kan ikke fastholde fokus, er støjfølsomme og lette at distrahere og den mindste afbrydelse ødelægger deres koncentration. De sidder og drømmer i timerne og følger ikke med i undervisningen. Diagnosen stilles ofte væsentlig senere eller aldrig, da børnenes stille passivitet ikke opfattes som så påfaldende, at det kræver nærmere undersøgelse. Denne form ses hyppigere hos piger.

ADHD-børn er ofte B-mennesker. De har søvnproblemer, falder sent i søvn og er først rigtigt vågne ud på formiddagen, hvilket naturligvis yderligere forværrer indlæringen.

ADHD-børn har ofte empatiproblemer, det vil sige manglende eller nedsat evne til at afkode omverdenen og sætte sig i andres sted. De er meget konkrete, forstår ikke hentydninger, ironi, overført betydning, virker nørdede i leg, kan ikke klare drillerier og er lette ofte for mobning. Det er forhold, der i børnehøjde har stor betydning for deres magtkampe, hakkeorden, gruppepres og dermed skolefunktion og livskvalitet.

De måske mest invaliderende symptomer hos både børn og voksne med ADHD er de defekte eksekutive funktioner, en frontallaps dysfunktion, der medfører mangelfuldt overblik, planlægning, koordinering, organisering og prioritering af hverdagen, minut for minut, time for time og i et livslangt perspektiv. Man kan ikke overskue, strukturere og styre hverdagen, passe skolen, sit arbejde, komme til tiden, få påbegyndt en uddannelse, få gjort den færdig, klare job, familieliv og børn.

OCD

Betegner en tilstand med tvangstanke og tvangshandlinger (Obsessive Compulsive Disorder). Omkring 50 pct. af mennesker med TS har OCD, der i sværhedsgrad dækker hele spektret fra små komiske ritualer til invaliderende tanker og adfærd, der helt kan fylde personens liv og ødelægge hverdagen. Tvangshandlingerne udføres for at svække eller eliminere den angst tvangstanke medfører.

OCD er en transmitterlidelse, og

knytter sig især til transmitteren serotonin. Stærkt forenklet kan den opfattes som en defekt serotoninbremse, der normalt blokerer og sorterer impuls-transporten fra dybe dele af hjernen til cortex. Hvis bremsen er defekt, finder uønskede impulser vej til frontalcortex (tvangstanker) eller den motoriske cortex (tvangshandlinger). Serotoninhypotesen stemmer med at SSRI-præparater, der er effektive ved OCD, netop øger serotonin koncentrationen i synapsekløften.

Hos TS-børn handler tanker typisk om angst for snavs og smitte, alvorlige sygdomme og død, forvolde skade ved at handle forkert, døre og vinduer ikke er lukkede og el-apparater slukkede, ting ikke er placeret rigtigt, f.eks. symmetrisk. Bakterieskræk kan f.eks. medføre, at barnet tørrer toiletbrættet af 15 gange før brug, eller ikke tør bruge det og får obstipation, at barnet vasker hænder 100 gange dagligt, at det må skifte tøj i entreen efter skoletid for ikke at bringe baciller ind i huset og smitte mor og far med fugleinfluenza og så videre.

Nogle checker gentagne gange, at el-komfur og lys er slukket, hoveddør og vinduer lukket og låst, og hvis det ikke er gjort korrekt, må barnet måske gå hjem fra skole for at sikre sig mod ildebrand og tyveri. Ved "evening-up" forstås at ting skal balancere: Hvis man tygger maden tre gange i venstre side, skal det også gøres tre gange i højre side. Ved "just right" forstås, at tingene skal føles rigtige: De tre kartofler skal placeres korrekt i forhold til hinanden, sovsen og frikadellerne, bogstavet S skal have det rette sving og viskes ud indtil det ser rigtigt ud eller der er hul i papiret, en melodilinie gentages i det uendelige indtil det føles rigtigt.

OCD har tit med tal at gøre: Gode og dårlige tal, ting der skal gentages et vist antal gange. En dreng talte "sta-vel-ser med tæ-er-ne" (ikke fingrene) når folk talte til ham. En Canadisk kirurg (og amatørpilot) med TS skulle før han fløj til en operation, tælle alle instrumenter i cockpittet to gange i samme rækkefølge. Varighed ca. halvanden time, hvis det var fejlfrit, ellers tre. Nogle har symptomer indenfor mange områder, andre er selektive. En 10-årig dreng med OCD fokuserede udelukkende på sine briller, og dagen gik med bekymringer om de ville knække, om de kunne fås igen, om forsikringen dækkede, om han kunne få glassplinter i øjnene, om stellet gav ham eksem og så videre.

Har man OCD symptomer mere end ca. tre timer dagligt, må man overveje

Tourette syndrom – dokumenteret og formodet komorbiditet

ADHD

- Den vilde form
- Den stille form
- Den blandede form

OCD

- Tvangshandlinger
- Tvangstanker

DEPRESSIONSTENDENS

- Vinterdepression
- Melankoli
- Andre

ANGST OG FOBIER

- Panikangst
- Generaliseret angst

KARAKTERISTISK PERSONLIGHED

ADFÆRDSPROBLEMER

- Raserianfald

INDLÆRINGSPROBLEMER

- Almene
 - Dysleksi
 - Dysleksi-lignende

AUTISME

- Asperger syndrom

HYPERMOBILE LED

ANDRE MULIGE

- Farveblindhed
- Ludomani,
- Spiseforstyrrelser

SSRI behandling og/eller kognitiv terapi, der begge er lige effektive.

INDLÆRINGSPROBLEMER

Er hyppige hos TS-børn, også hos de godt begavede. Indlæringsproblemerne kan skyldes ofte konkurrerende faktorer: Koncentrationsproblemer, overfølsomhed over for lyd, uro i klassen, høj klassekvotient og andre distraherende forhold, uro i kroppen, manglende mulighed for bevægelse, tics, ordblindhed eller andre specifikke indlæringsproblemer, problemer med at planlægge, organisere og strukturere hverdagen i skolen på grund af defekte eksekutive funktioner, dårlig korttidshukommelse, manglende interesse for skolearbejdet, der opfattes som kedeligt og uinspirerende.

Børnene har ikke styr på tingene, arbejder springende, får ikke gjort opgaverne færdige og glemmer hvad de har for. Nogle har distraherende ritualer (OCD).

ADFÆRD OG EMOTIONER

TS-børn har ofte kort lunte og får voldsomme raserianfald med kontroltab, hvor de knap nok ved, hvad de foretager sig. Det er ofte familiens og skolens største problem med barnet. Anfaldene opfattes i dag som et TS-relateret symptom og ikke som almindelig hidsighed. Anfaldene kommer fuldstændigt uventede og ud af den blå luft og trigges af de rene bagateller, et forkert tonefald, en for lille hakkebøf eller en lillebror, der siger noget på det forkerte tidspunkt.

De uforudsigelige eksplosioner er belastende for både barn og omgivelser. Efter anfaldet har barnet dårlig samvittighed, skyldfølelse og er forvirret over sin adfærd, der føles jeg-fremmed. Omgivelserne har svært ved at tackle den uforudsigelige adfærd. Af angst for at barnet pludselig skal eksplodere, tør forældrene ikke tage det med på indkøb, familiebesøg eller sommerferie. I skolen er både lærere og elever utrygge ved barnets uforudsigelighed.

TS-personers stædighed er legendarisk. De holder på deres ret, næsten uanset om de har ret eller uret, kan diskutere i timevis og lider af en næsten overdreven retfærdighedssans. De kan ikke udstå uretfærdighed, hverken mod dem selv eller mod andre. Nogle TS-børn kan være dominerende, styrende og krævende, men også meget sårbare. Da der ofte er flere i samme familie med TS, f.eks. far og søn, kan det medføre evindelige diskussioner.

AFFEKTIVE SYMPTOMER

Depressive symptomer er hyppige. Især hos børn ses kamoufleret depression, hvor de i stedet for de klassiske symptomer er irritable, sure, tvære, uoplagte eller præget af adfærdsproblemer.

Den såkaldte vinterdepression (SAD: *Seasonal affective disorder*) skal kort nævnes, da der er tale om en meget hyppig lidelse, også i baggrundsbefolkningen, i Danmark omkring syv pct.. Det er en noget overset tilstand, for hvilken der findes en effektiv, ikke-medikamentel behandling, nemlig lys. Tilstanden optræder i den mørke årstid og svinder når lyset tager til. Lys påvirker hjernens biologiske ur, en struktur, der styrer produktionen af melatonin, "mørkets hormon". Tilstanden skyldes formentlig nedsat produktion i corpus pineale af melatonin, der aftager når lysmængden på retinas fotoreceptorer aftager i den mørke tid.

Symptomerne er nedsat humør, energi, arbejdsindsats og lyst til fællesskab med betydelig træthed og tristhed samt kulhydrathunger, det vil sige en uimodståelig lyst til søde sager, vægtstigning og søvnproblemer. Hos børn ses mest den inkomplette form for vinterdepression, det vil sige uden sukkertrang og vægtstigning. Tilstanden ses helt overvejende hos piger og kvinder.

Behandlingen er fototerapi, enten i form af mindst 14 dages rejse til lysere himmelstrøg eller lysbehandling foran lysskærm. Den købes eller lejes. Man sætter sig foran skærmen i 30 minutter hver morgen i 14 dage. Lys om aftenen kan give indsovningsbesvær. Der anvendes en skærm med lysstyrke på 10.000 lux (mindst 2500 lux). Afstand fra øjne til skærm må højst være 40-50cm. Man behøver ikke se ind i skærmen hele tiden, men må gerne læse eller spise morgenmad. Solbriller må naturligvis ikke anvendes. Behandlingen påbegyndes her hjemme oktober-november, og kan gentages i januar-februar. Behandlingen er praktisk taget uden bivirkninger og mængden af UV stråler fra anerkendte skærme er forsvindende lille.

AUTISME

Autistiske symptomer, f.eks. i form af Asperger syndrom er ikke sjældne ved TS. Ved Asperger forstås en velbegavet person med autistiske symptomer. Man får mistanke herom, hvis barnet har nedsat evne til og interesse for kontakt til andre børn og dermed manglende evne til eller interesse for at lege. Børnene

har empatiproblemer, det vil sige kender ikke de uskrevne regler, der er for menneskeligt samvær og som er selvfølgelig for de fleste børn. De virker derfor "nørdede" og klodsede i deres kontakt. De siger og gør de forkerte ting, de forstår ikke ironi og overført betydning, de kan ikke afkode deres omverden og ikke aflæse ansigtsudtryk. De er "følelsesordblinde" og forstår ikke og kan ikke aflæse følelser hos sig selv og andre. De kan ikke se, hvornår man er ked af det eller glad og skal lære udenad, hvad disse følelser repræsenterer, og hvordan glade og triste personer ser ud.

I konsultationen får man mistanke om Asperger, hvis man næsten ikke kan få øjenkontakt med barnet, hvis det kun svarer med enstavellesord, har et kejtet kropssprog og en påfaldende prosodi, det vil sige sprogmelodi, f.eks. fistelstemme eller robottale. Børn med lettere autisme har symptomer til fælles med svær ADHD, og undertiden kan man være i tvivl om det er ADHD eller Asperger. En simpel, principiel forskel er, at ADHD-børn gerne vil lege med andre, men ikke kan, medens autistiske børn ikke vil og ikke kan. Voksne med Asperger klarer de sig ofte fint intellektuelt, men har fortsat kontaktproblemer. Nogle er højtbegavede og f.eks. nobelpristagere.

ANGST, SØVNFORSTYRELSE OG HYPERMOBILE LED

Det er en klinisk erfaring, at disse er hyppige ledsagesymptomer til TS. Mange børn med TS er generelt ængstelige og tør f.eks. ikke bruge offentlige transportmidler, melde sig ind i sportsklubber, tage med på skolekoloni og så videre. Søvnforstyrrelserne omfatter hyppigt søvnrædsel eller forskydning af det biologiske ur med indsovningsbesvær. TS børn er ofte B-mennesker og er derfor uoplagte det meste af formiddagen, så indlæringen i skolen forringes. Samfundet burde indrette B-skoler og arbejdspladser til de fem pct. af befolkningen, der har det sådan. Tics forsvinder ikke under søvn.

Det er min erfaring, at de her beskrevne transmitterlidelser ganske ofte er kombineret med hypermobile led, hvor man så må tilråde ikke ledbelastende sport som svømning og cykling.

BEHANDLING AF TS OG KOMORBIDITET

Behandlingen omfatter følgende elementer:

- Psykoedukation, det vil sige grundig information til barn, forældre og pædagoger, skolelærere med videre om sygdommens symptomer, dens ledsagesymptomer og forløb, årsagen til den, og hvad der kan gøres pædagogisk og medicinsk. Til barnet kan man sige, at han/hun har "en lille kemisk skønhedsfejl i hjernen", en formulering, der både fortæller barnet, at der er noget kemisk galt i dets hjerne, der giver problemerne, og at der ikke er tale om "hjerneskade", "knald i låget", "spasser" eller hvad barnet ellers forestiller sig. Mange af TSs mere bizarre symptomer er helt uforståelige for børnene og deres omgivelser, før de har fået en diagnose og forklaring.
- Det vigtigste budskab til forældrene er, at TS skyldes arvelige og ikke psykosociale forhold. Barnets tics, ritualer eller problematiske adfærd og så videre er altså ikke forældrenes skyld og f.eks. ikke betinget af forkert opdragelse. Det understreges overfor forældrene, at de ikke er dårlige forældre, hvad de ofte er blevet beskyldt for, men været kompetente forældre til et barn, der stillede store pædagogiske krav.
- I nogle tilfælde er forældrenes forhold til barnet præget af deres egen ADHD eller TS. Forældrenes erkendelse heraf er et vigtigt skridt mod en mere hensigtsmæssig pædagogik.
- Undervisning og pædagogisk vejledning af forældre, pædagoger, skolelærere. En fornuftig dialog med skolen kan lette barnets hverdag og lærerens arbejde betydeligt. Erkendelsen af, at barnet ikke er frækt, uopdraget, destruktivt og dovent, men skyldes sygdom, er vigtig for lærerens fremtidige pædagogiske arbejde.
- Behandlingen sker bedst som teamarbejde i specielt regi med børne-neurolog eller børnepsykiater som ankermand enten i hospitalsregi eller speciallægeregi og i samarbejde med den praktiserende læge, PPR-psykolog (skolepsykolog), skole, specialskole, kommunelæge, socialforvaltning og talepædagog.
- Udlevering af skriftligt materiale.
- Årelang ambulant kontrol med løbende stillingtagen til og follow-up af evt. medicinsk behandling.

MEDICINSK BEHANDLING

Medicinsk langtidsbehandling bør selv sagt kun anvendes til børn med svære, vedvarende TS-symptomer, der ikke kan håndteres tilfredsstillende pædagogisk.

Forældres holdning til medicinering af deres barn er meget forskellig, det vil sige fra sund skepsis til en emotionel holdning. Ganske mange har en næsten panisk angst for medicin og kan knap nok overbevises om værdien heraf. Det kan medføre årelang forsinkelse af en i øvrigt velindiceret behandling. En lille gruppe forældre ønsker medicin for næsten for enhver pris.

I praksis kan man regne med, at medicinsk behandling er indiceret, hvis både forældre, barnet og behandler teamet er enige herom. En rationel tilgang er den såkaldte "target treatment", hvor man identificerer det for barn og omgivelser mest belastende symptom eller symptomkompleks. Det kan være tics, raserianfald, indlæringsproblemer, koncentrations- og opmærksomhedsproblemer, ritualer, angst, depression, tics og så videre.

BEHANDLING AF TICS

De fleste børn kan acceptere selv generende tics, hvis omgivelserne har et afslappet forhold til dem, og børnene ikke bliver drillet. En pædagogisk indsats kan medføre, at medicin helt kan undværes.

Man har forsøgt talrige non-medicamentelle behandlinger af tics, men indtil nu uden den store succes, og der er desværre ingen mirakelkure. Den såkaldte Habit Reversal Therapy (HTR) kan måske anvendes med held hos nogle. Princippet er, at man træner modbevægelserne til den generende tics. Hvis man f.eks. har fleksions tics i armene, træner man ekstension, der så kan aktiveres, når man mærker optræk til tics. Metoden lyder enkel, men har klare ulemper. Den er tidskrævende, kræver en kyndig terapeut, virker ikke hos alle og kun på den ene ticstype der fortsat pædagogik og medicin.

Neuroleptika af typen D2-antagonister (dopaminreceptor-antagonister) er hovedmidlerne ved medicinsk behandling af tics ved TS. Hyppigst anvendes i dag risperidon (Risperdal) som synes noget mere effektivt end pimozide (Orap), der i mange år har været hovedmidlet mod tics. Nyere neuroleptika kan også anvendes. Den ældre D2-antagonist haloperidol (Serenase) er lige så effektiv, men har flere neurologiske bivirkninger og bruges mindre. I Tyskland og USA anvendes ofte tetrabenazin (Nitoman), i Storbritannien sulpiride (Sulpril). Sammenlignende undersøgelser findes ikke og lokalt valg af behandling er ofte traditionsbestemt. Generelt gælder princippet "start low, go slow".

Hvis behandlingen ikke virker i større doser eller der kommer bivirkninger, aftrappes medicinen, og man skifter til et andet præparat. Man må undertiden prøve flere neuroleptika, før man finder et effektivt med tolerable bivirkninger. Ofte trappes ud af behandlingen efter f.eks. et til to år, da ticsene kan være aftaget spontant.

Ved behandling med Risperdal starter man med 1/2 mg daglig og stiger ugentligt med 1/2 mg til fx 1/2 + 1 mg dgl., som ofte er en passende dosis til børn uden de store bivirkninger. Behandlingen virker godt hos ca. 50 pct., har nogen virkning på 25 pct. og er uden virkning hos resten. Maksimum dosis i barnealderen er 3-4 mg i døgnet. De hyppigste bivirkninger er vægtstigning og træthed, specielt ved store doser. Alvorlige bivirkninger er sjældne. Sjældent kan ses reversibel gynækomasti betinget af prolactinforhøjelse. Årelang neuroleptisk behandling af børn bør kun gives ved svære, vedvarende symptomer og i lavest mulig dosering, da systematiske langtidsstudier ikke foreligger. Den kliniske erfaring i ind- og udland er dog, at børnene tåler årelang behandling godt. Tardive dyskinesier ses meget sjældent.

Hvis Risperdal ikke virker, kan man forsøge Orap i dosis 1-4 (6) mg dgl. Pga. en lille risiko for langt QT-syndrom tages EKG ved større doser eller evt. før behandlingsstart.

Man kan supplere Risperdal eller Orap med Klonidin (et alfa-adrenergt stof) hos børn eller med nikotinplaster hos voksne, der begge har additiv effekt på tics. Klonidin er stadig et meget benyttet ticsmiddel i USA bl.a. på grund af de milde bivirkninger. Man starter med 25-50 mikrog. dgl., stigende gradvist til 100-200 mikrog. dgl. Det virker kun hos ca. 50 pct. af børnene og effekten indsætter ofte først efter to-tre måneder. Nogle bør har dog glæde af behandlingen og klonidin virker på både tics, ADHD, raserianfald og søvnproblemer, hvor det synes særligt effektivt.

Ved meget svære fokale motoriske tics og svære vokale tics er man begyndt at anvende botox injektioner i de afficerede muskler eller i stemmelæber. Der er tale om specialbehandling. Effekten er op til otte til 12 uger.

Hos 10-25 pct. af TS-børn synes tics terapieresistente.

MEDICINSK BEHANDLING AF ADHD

Her i landet er første valg methylphenidat, enten som Ritalin eller som præpa-

rater med langtidsvirkning f.eks. Ritalin Uno eller Concerta. Man har stor erfaring med methylphenidat, der har været anvendt siden 1965. Det er effektivt ved alle tre former for ADHD. Virkningen på koncentration og opmærksomhed starter 15-30 minutter efter første Ritalin-tablet, medens den sociale kompetence ofte først bedres efter en måneds tid. Er effektivt i 70-80 pct. af tilfældene.

Behandlingen har ofte en meget markant positiv effekt på barnets og familiens liv. Nogle forældre oplever det som om, de har fået et nyt barn. Hvis man starter med almindelig Ritalin, kan man efter nogen tid evt. overgå til et præparat med langtidsvirkning, f.eks. Ritalin Uno eller Concerta. Disse bør specielt overvejes, hvis der er problemer med at give medicinen i skolen, hvis behandlingen i øvrigt ikke overholdes eller barnet får "nedture" mellem to doser. Stimulerende behandling tåles godt og må kun ret sjældent seponeres på grund af bivirkninger. Den hyppigste er nedsat appetit.

Hvis methylphenidat ikke er effektivt, bør man forsøge et amfetaminpræparat. Klonidin kan også anvendes, men er kun effektivt i ca. 50 pct. af tilfældene. Det er sjældent lige så effektivt som stimulerende behandling og effekten sætter først ind efter to-tre måneders behandling. Et nyere medikament, der ikke hører til gruppen af stimulerende stoffer er atomoxetin (Strattera). Flere dobbeltblinde, randomiserede studier har fundet samme effektivitet som af methylphenidat. Stoffets endelige placering i behandlingen af ADHD er endnu ikke afklaret. Det samme gælder modafinil (Modiodal).

MEDICINSK BEHANDLING AF RASERIANFALD

I nogle tilfælde er medicinsk behandling af børn med ukontrollable raserianfald og andre sværere adfærdsforstyrrelser nødvendig. Problemet kan f.eks. være, at de er ved at blive smidt ud af skolen eller forældrene er ved at give op. Hvis adfærden er knyttet til ADHD, er methylphenidat eller klonidin første valg. Neuroleptika kan også være meget effektive og hjælper også på ticsene.

Hvis barnet har en kamoufleret depression, vil man forsøge SSRI præparater. Vinterdepression hos børn kan ytre sig ved adfærdsproblemer og her er lysbehandling løsningen. Mange ældre og nyere antiepileptika har en udtalt specifik antiaggressiv effekt, der ikke baserer sig på den sedative effekt. Både

valproat, carbamazepin, topiramat, gabapentin og flere andre kan anvendes.

MEDICINSK BEHANDLING AF OCD

De to principielle behandlingsformer af OCD er kognitiv terapi og SSRI præparater. Begge former er lige effektive og begge har fordele og ulemper. En fordel ved kognitiv terapi er, at den er non-medikamentel, hvilket for mange forældre er afgørende. Ulemperne er, at den

kun sjældent tilbydes i det offentlige hospitalsvæsen og at den er ressourcekrævende og dyr. SSRI præparaterne er ofte effektive. OCD ved TS synes mere behandlingsresistent end OCD i øvrigt. De gængse SSRI-præparater har stort set samme effektivitet, men responset kan være individuelt. I de fleste tilfælde er store eller meget store doser nødvendige. Dette gælder både børn og voksne.

KONKLUSION

TS er ikke nogen sjælden lidelse og er stadig underdiagnostiseret. Diagnosen er i mange tilfælde let, blot man tænker på tilstanden og stilles uden særlige hjælpemidler. Hvis en dreng i skolealderen gennem længere tid har haft ufrivillige grimasser og lyde er diagnosen næsten sikker.

Diagnosen er noget vanskeligere, hvis tics ikke er fremtrædende eller er forsvundet og det f.eks. er ADHD, OCD, adfærdsproblemer, angst eller depression eller andre ledsagesymptomer, der præger sygdomsbilledet. Ved disse tilstande bør man altid tænke på TS.

Tidlig diagnose er vigtig for vellykket behandling og dermed for barnets og familiens livskvalitet, barnets trivsel og skole- og uddannelsesforløb.

REFERENCER:

1. Jankovic J (ed) (1997): Tourette Syndrome. *Neurologic clinics*; 15: 239-480.

Medicinsk behandling af Tourette syndrom og komorbiditet

BEHANDLING AF TICS

- Risperidon
- Pimozide
- Klonidin
- Nikotinplaster (voksne)
- Tetrabenazin
- Sulpirid
- (Haloperidol)

BEHANDLING AF ADHD

- Methylphenidat
 - Ritalin
 - Ritalin Uno
 - Concerta
- Dexamfetamin
- Klonidin
- Atomoxetine

BEHANDLING AF OCD, DEPRESSION, ANGST

- SSRI

BEHANDLING AF VINTERDEPRESSION

- Lys (10.000 lux)

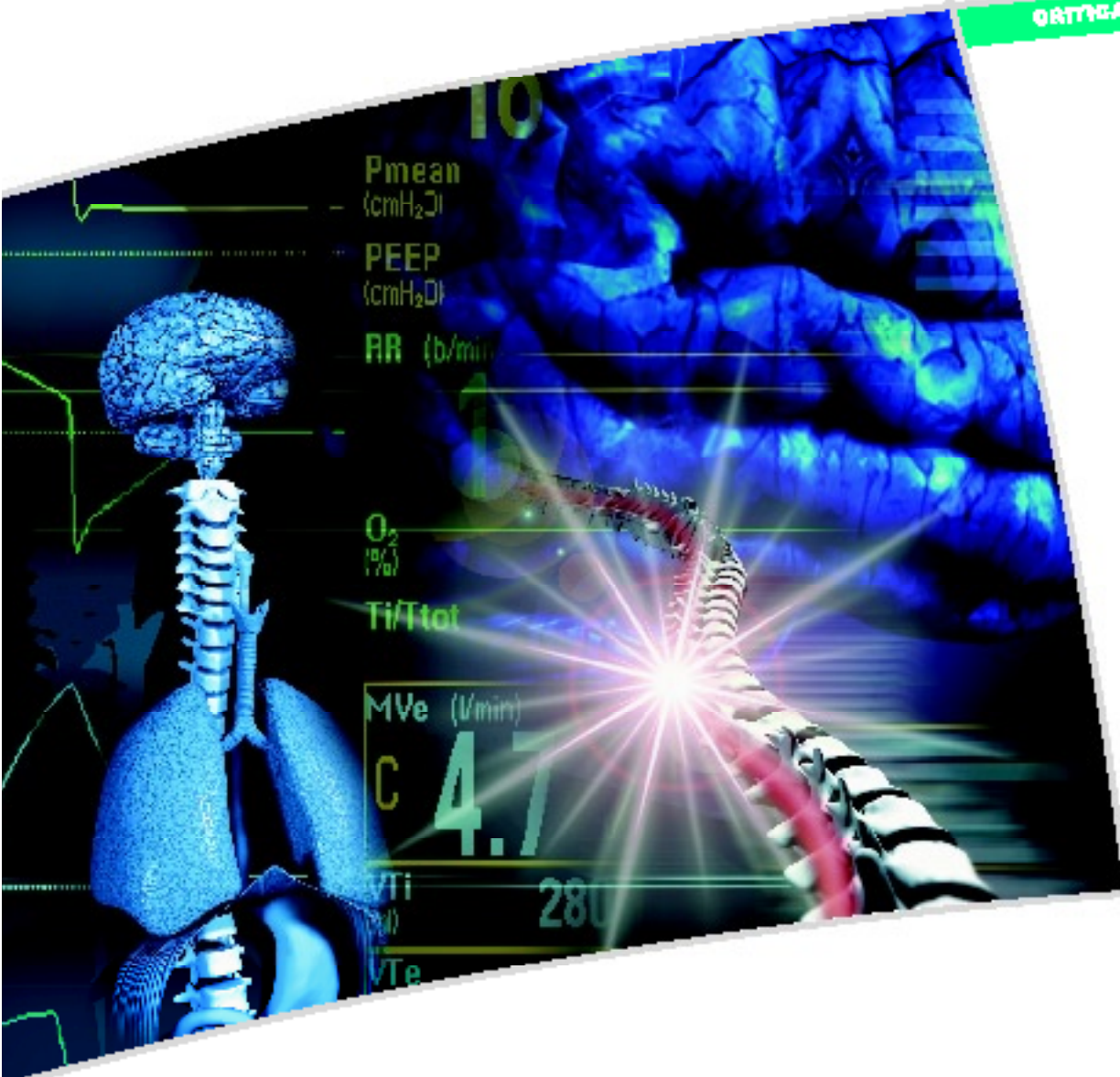
BEHANDLING AF RASERIANFALD

- Methylphenidat mv. (ved ADHD)
- SSRI (v. OCD/depression)
- Risperidon
- Klonidin
- Antiepileptika
 - Valproat
 - Carbamazepin/oxcarbazepin
 - Topiramat
 - Andre

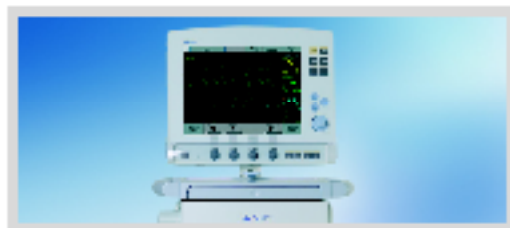
MAQUET

IMPROVED SYNCHRONY INTRODUCING SERVO-I WITH NAVA

CRITICAL CARE



MAQUET is proud to announce a revolutionary ventilation application: NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) – a new option for SERVO-I.



The product may be pending regulatory approvals to be marketed in your country. Contact your MAQUET representative for more information about SERVO-I with NAVA, or go to: www.maquet.com/nava

This breakthrough technology employs Neurally Controlled Ventilation that allows the patient to control breathing patterns and tidal volumes. By using the same input signal as the diaphragm, SERVO-I provides respiratory unloading in synchrony with the patient's respiratory efforts.

Experience the predictive power of neural monitoring. Obtain enhanced knowledge for informed clinical decisions to achieve optimal conditions for the patient.

SERVO-I with NAVA – Empowering human effort

MAQUET – The Gold Standard.

Maquet Nordic AB
Sweden: +46 8 750 72 72
Finland: +358 9 66 24 12 00
Denmark: +45 45 93 27 27
Norway: (PULS AS) +47 2 35 23 000
www.maquet.com

MEMBER OF THE GETINGE GROUP



AF KENNETH EGSTRUP
PROFESSOR, OVERLÆGE,
DR.MED.

MEDICINSK AFDELING SHF

LIPIDSÆNKENDE BEHANDLING VED TYPE 2 DIABETES MELLITUS

DIABETES OG HJERTE- KARSYGDOM:

Der er en betydelig sammenhæng mellem diabetes og hjerte-karsygdomme, idet det længe har været kendt, at patienter med sukkersyge har en 2-3 gange så høj risiko for koronar sygdom (1), og den hyppigste dødsårsag blandt diabetikere er kardiovaskulær sygdom. Særligt kvinder har en højere risiko, og den risikoreduktion, som er sket i form af en forbedret behandling ved iskæmisk hjertesygdom, er ikke slået igennem hos diabetikerne. Desuden har vi også i lang tid vidst, at prognosen for patienter med myokardieinfarkt og samtidig diabetes er langt dårligere, end hvis der ikke foreligger diabetes.

Denne viden er blevet yderligere udbygget. Hvis man aktivt søger for sukkersyge eller latent sukkersyge ved hjælp af en oral glukosebelastning hos patienter med akut myokardieinfarkt, har man i en dansk undersøgelse kunnet påvise, at knap 20% af patienterne med akut myokardieinfarkt havde kendt diabetes, yderligere ca. 20% blev diagnosticeret med diabetes og 20-30% havde nedsat glukosetolerance. I dette materiale var der en tydelig sammenhæng mellem den glykometaboliske kontrol og prognose i form af død eller indlæggelse for hjertesvigt. Vi må derfor på nuværende tidspunkt konstatere, at forekomsten af diabetes vokser kraftigt i samfundet, samtidig med at der er en stor gruppe udiagnostiserede diabetes patienter.

KOLESTEROL OG DIABETES:

Dyslipidæmi er en af de væsentligste

risikofaktorer for udvikling af kardiovaskulær sygdom hos diabetikere. Det er beskrevet, at den klassiske dyslipidæmi ved diabetes består i triglyceridforhøjelse og forhøjelse af LDL samt lavt HDL, samtidig med at LDL partiklerne er specielt aterogene (small LDL). I det danske STENO II-studie (2), som var en multifaktoriel intervention hos type 2 diabetikere uden kendt kardiovaskulær sygdom, men med proteinuri, var en af de væsentligste komponenter sænkning af LDL, som stod for en stor del af den observerede behandlingseffekt.

LIPIDSÆNKENDE BEHANDLING:

Traditionelt skelner man mellem primær profylakse med lipidsænkende behandling til patienter uden kendt kardiovaskulær sygdom eller sekundær profylakse hos patienter, som har kendt sygdom. Denne skelnen har for øjeblikket ingen sikker relevans hos patienter med type 2 diabetes, idet type 2 diabetes anses for ækvivalent til iskæmisk hjertesygdom. I denne gennemgang er det dog valgt at dele behandlingen op i relation til type 2 diabetes uden hjerte-karsygdom og type 2 diabetes med hjerte-karsygdom, da man må forvente, at kommende guidelines vil anbefale en mere intensiv lipidsænkende behandling hos type 2 diabetikere med hjerte-karsygdom.

PRIMÆR PRÆVENTION:

Der findes flere store studier med statin behandling og effekten hos type 2 diabetes uden kardiovaskulær sygdom. I CARDS-studiet (3) blev 10 mg Ator-

- Dyslipidæmi er en betydelig risikofaktor hos patienter med type 2 diabetes mellitus.
- Statiner er førstevalgs præparat.
- Ved primær prævention hos type 2 diabetikere (uden kardiovaskulær sygdom) skal LDL-kolesterol sænkes til < 2,5 mmol/l.
- Type 2 diabetikere med kendt kardiovaskulær sygdom skal have sænket deres LDL-kolesterol til < 2,5 mmol/l. De europæiske guidelines anbefaler en sænkning til ≤ 1,8 mmol/l.

vastatin versus placebo undersøgt hos en gruppe type 2 diabetikere med et normalt LDL på 3,0 mmol/l ved inklusion. Efter knapt 4 års behandling var der en risikoreduktion på 37% i Atorvastatin gruppen. I ASCOT-LLA (4) studiet blev 2532 type 2 diabetikere behandlet med 10 mg Atorvastatin. Man fandt her en 36% reduktion i det primære endepunkt, ikke-fatalt myokardieinfarkt og fatal koronar sygdom. I HPS-studiet (5) var der 2912 diabetikere og her gav Simvastatin 40 mg dgl. en risikoreduktion på 33%. Der er således klar evidens for, at statinbehandling til type 2 diabetikere uden kardiovaskulær sygdom reducerer den fremtidige risiko for at dø eller udvikle sygdom signifikant. De danske og europæiske guidelines anbefaler et S-kolesterol på < 4,5 mmol/l og LDL på < 2,5 mmol/l.

Der er generelt væsentligt mindre information vedrørende andre lipidsænkende farmaka. I FIELD-studiet (6) blev Fenofibrat versus placebo undersøgt hos 7664 patienter uden tidligere kardiovaskulær sygdom, og der fandtes ikke nogen sikker effekt på det primære endepunkt: kardiovaskulær død og non-fatalt myokardieinfarkt.

SEKUNDÆR PRÆVENTION:

I en lang række studier er det blevet vist, at statin behandling ved iskæmisk hjertesygdom reducerer den efterfølgende dødelighed og sygelighed. Disse studier har også inkluderet diabetikere, som alle har vist en signifikant effekt. I 4S-studiet (7) fandtes en relativ risikoreduktion på 55% og i HPS-studiet (5), som inkluderede 3050 patienter med iskæmisk hjertesygdom og diabetes, var der en risikoreduktion på 18%. Generelt

i studierne har patienter med diabetes haft en mindst lige så stor eller større risikoreduktion sammenlignet med patienter uden diabetes. Statinstudierne har også vist en stort set lineær sammenhæng mellem risikoreduktion og LDL-reduktion. I Danmark anbefales til sekundær prævention at bringe S-kolesterolen ned under 4,5 mmol/l og LDL under 2,5 mmol/l, altså samme mål som ved primær prævention. I de nyligt udkomne guidelines fra Det Europæiske Kardiologiske Selskab anbefaler man at LDL kolesterol reduceres til eller under 1,8 mmol/l.

ANBEFALINGER:

Antallet af patienter med type 2 diabetes er stigende, ikke bare internationalt, men også nationalt. Diabetes er forbundet med en forøget risiko for kardiovaskulær sygdom, og type 2 diabetikere med kardiovaskulær sygdom har en ekstra høj risiko. Intensiv multifaktoriel behandling anbefales derfor. Din patient med type 2 diabetes bør derfor være velbehandlet, dvs. S-kolesterol skal være < 4,5 og LDL < 2,5. Start med Simvastatin 40 mg dgl., og hvis du ikke når behandlingsmålene skift da til et mere potent statin (Atorvastatin eller Rosuvastatin) eller kombiner med Ezetimibe. Hvis din patient med type 2 diabetes også har kardiovaskulær sygdom, overvej da at bringe LDL kolesterol yderligere ned. Internationale guidelines anbefaler et LDL kolesterol ≤ 1,8 mmol/l. For øjeblikket kan Fenofibrat generelt ikke anbefales. Ved forhøjede triglyceridværdier (> 2 mmol/l) trods statinbehandling, kan behandling med nicotinsyre eller fibrat dog forsøges.

REFERENCER:

1. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-42.
2. Gaede P, Vedel P, Larsen L et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
4. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al., For the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
5. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. Koskinen P, Manttari M, Manninen V et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820-5.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383-9.

BANEBRYDENDE RESULTATER OFFENTLIGGJORT I THE LANCET:

Tidlig behandling efter første symptom på MS forsinket sygdomsforværring på sigt

Det medicinske tidsskrift The Lancet offentliggør nu nye studieresultater, som viser, at patienter, som allerede ved første symptom på MS (efter første attack/sygdomsangreb) behandles med interferon beta-1b (Betaferon), efter 3 år har 40 procent mindre risiko for at få forværret sygdommen sammenlignet med patienter, hvis behandling påbegyndes på et senere stadie.

BANEBRYDENDE RESULTATER

I maj i år offentliggjorde Bayer Schering

Pharma nye banebrydende resultater, som viste, at en umiddelbar behandling med interferon beta-1b på patienter med første kliniske symptom på MS reducerede risikoen for sygdomsforværring med 40 procent i løbet af 3 år sammenlignet med senere påbegyndt behandling (efter andet attack eller efter 2 år). Sygdomsforværring måles i form af funktionsnedsættelse og handicapgrad. Disse resultater er nu blevet offentliggjort i det ansete britiske medicinske tidsskrift The Lancet (1). Ingen anden immunmodulerende MS-behandling har

kunnet påvise effekten at forsinke handicapudviklingen på denne måde.

Resultatet af studiet har stor betydning for behandlingen af MS, eftersom vi nu har data, der påviser vigtigheden af at begynde umiddelbar behandling med effektivt immunmodulerende lægemiddel allerede efter første kliniske symptom på MS. Det er et vigtigt fund, at tidlig behandling ikke alene påvirker fremtidige attacke, men også kan forsinke udviklingen af sygdommens handicapudvikling, siger overlæge, dr.med. Jette Frederiksen, leder af scleroseklinikken på Glostrup Universitetshospital.

Resultaterne stammer fra det såkaldte BENEFIT-studie, og de blev første gang fremlagt den 1. maj ved American Academy of Neurologys 59. årsmøde i Boston, USA.

Yderligere oplysninger fås hos:
Anna Björlin, Communication Officer
Bayer Schering Pharma
Telefon: +46 8 580 223 91
E-mail:
anna.bjoerlin@bayerhealthcare.com

1 Kappos et al. Lancet 2007; 370:389-97

Annonce indeholdende receptpligtig medicin

Annonce indeholdende receptpligtig medicin

MESSE OG Udstillinger

REHACARE INTERNATIONAL 2007

As the world's top international event for its industry, REHACARE INTERNATIONAL 2007 will open its doors to visitors in Düsseldorf, Germany from 3 to 6 October 2007 with a 30-country showcase. Messe Düsseldorf expects 750 exhibitors from 30 countries to participate in the 18th edition of the world's premier event for the rehabilitation and care industry. One in three presentations will stem from businesses outside Germany. Numerous countries including Denmark, France, the UK and Taiwan will again fly their flags at joint national stands in Düsseldorf this year and use REHACARE as the gateway to the European markets.

Six halls adding up to a total of 70,000 square metres of exhibition space will provide a representative overview of assistive devices and services intended to help retain independence, promote integration and make everyday life easier for people with special needs and requiring care. The spectrum of offerings will range from assistive devices for daily living through aids for in-patient or out-patient care, communication technologies and barrier-free home design to ideas and products for recreation, travel, sport and mobility.

Some 250 exhibitors will feature vehicles, walking aids, wheelchairs, adapted motor vehicles and accompanying services at REHACARE INTERNATIONAL 2007. This year, in particular, individuals with special needs who have a driving licence can look forward to a wealth of new developments. Leading carmakers such as Audi, BMW, Opel, Daimler Chrysler, Toyota, Mitsubishi and VW will step out at Düsseldorf with their latest models. Rounding out this segment will be specialist suppliers offering customised adaptations and installations.

The major carmakers have long since cottoned on to the special requirements of this target group and cater to them with works-modified versions of their major model series. On request, indicator controls can be moved to the right-hand side of the steering wheel and pedal guards, exceptionally easy-to-operate power steering and wheelchair lift systems integrated. As disabilities and physical limitations are particularly

prevalent among the elderly, carmakers are now focusing on designing vehicles that are easier to access. Large doors, raised seating positions for occupants and clearly legible instruments take into account the aging population.

One of the focal themes at REHACARE INTERNATIONAL 2007 will be transgenerational and barrier-free building and living. A new theme park entitled "Wohn(t)räume" (dream homes) in Hall 6 will boast a bungalow for a family and one for seniors illustrating homes optimised for the needs of people at different stages in life. The winning designs in an architecture competition organised by Messe Düsseldorf in search of the best in turnkey, multifunctional, barrier-free houses will round out the theme park with planners' solutions. "As a result, the theme park will not only offer fresh stimulus and ideas for people with disabilities and their families but also for all individuals interested in innovative and forward-looking designs, whether they're multi-generational families, seniors, architects, or homeowners," pointed out Wilhelm Niedergöker, Managing Director of Messe Düsseldorf.

In addition to home concepts and products, the special presentation will also serve up information and advice. Experts such as architects, housing consultants and tradesmen's associations will be at hand to answer visitors' questions.

The REHACARE Congress, with its two half-day events held in the CCD. South on 4 and 5 October 2007, will further explore this subject from a theoretical and practical point of view. What's more, pilot projects and their resulting findings will also be introduced. The psychological aspects of home design will be tackled together with medical, legal and financial issues.

The market for assistive devices dedicated to the blind and visually impaired is a mine of innovative potential. For those with little or no sight, the computer has become an indispensable companion. Increasing performance and greater convenience are the trends in this area. Operating Braille displays and electronic notepads is becoming ever easier, screen readers and magnifying software work with increasing efficiency, plus the possibilities for networking de-

vices and functions are constantly growing. At REHACARE INTERNATIONAL, some 15 exhibitors from the industry and associations will raise the curtain on their latest products and developments in a separate exhibition area in Hall 5. A special floor guide system, developed especially with this visitor group in mind, leads to all the stands.

Everything in Hall 4 revolves around children with disabilities and their needs. Here, parents and those closest to these little ones will find everything from assistive devices, advice, information and professional day care available for the duration of the fair under one roof.

Once again many tried-and-trusted facilities and themes will retain their place on the REHACARE INTERNATIONAL programme. For instance "Marktplatz Gehirn", the information and communications platform associated with all things acquired brain damage will be at home in Hall 3.

For barrier-free travel offers, head to Hall 6. Rehabilitation, prevention and sport therapy will come under spotlight in Hall 7a. The Behindertensportverband Nordrhein-Westfalen e.V. (North Rhine-Westphalian disabled sport association – BSNW) will be on site demonstrating the wealth of sporting activities open to people with special needs and chronic illnesses. This year, the programme is also being expanded to include special offers for seniors.

REHACARE INTERNATIONAL will open its doors between 10am and 6pm from 3 to 5 October and from 10am to 5pm on Saturday, 6 October. Admission tickets cost EUR 11. The disabled, students and trainees will be admitted for EUR 6. Individuals escorting holders of disabled identity cards indicating the need for permanent accompaniment will be admitted free of charge.

For up-to-the-minute information on REHACARE INTERNATIONAL 2007, please visit the Internet portal www.rehacare.de.



39. verdensforum for medicin

International fagmesse med kongres

www.medica.de

Düsseldorf, Tyskland
14.-17. november 2007

REHACARE[®]
INTERNATIONAL



Rehabilitering
Forebyggelse
Integrering
Pleje

18. Internationale
fagmesse og kongres

www.rehacare.de



Düsseldorf, Tyskland
3.-6. oktober 2007

For adgangskort
og kataloger i forsalg samt
yderligere information:
Intermess ApS
Rådhusvej 2
2920 Charlottenlund
Tlf. 45 50 56 55
Fax 45 50 50 27
info@intermess.dk
www.intermess.dk

[®]
Messe
Düsseldorf



PP DANMARK

Magasinpost B
ID-nr. 46556

Annonce indeholdende receptpligtig medicin

Al henvendelse til:
SCANPUBLISHER
Forlaget John Vabø AVS
Emiliekildevej 35,
2930 Klampenborg
www.scanpublisher.dk

HOSPITAL
HEALTH CARE

MAGASIN FOR OVERLÆGER OG PRAKTISERENDE SPECIALLÆGER