



En introduktion til

SURVIVE

– lad de døde gavne de levende

*Obduktionssbaseret strategi for kortlægning
af risikomarkører for dødsfald blandt psykisk syge.*

1. Indledning

Psykisk syge er en udsat gruppe, som har en markant øget risiko for sygdom og tidlig død. Fx lever skizofrene op mod 20-25 år kortere end ikke-skizofrene. Projektets udgangspunkt er, at de døde har en "historie", som kan afdækkes gennem obduktion og derved danne grundlag for målrettet forskning i årsagerne til den øgede sygelighed og dødelighed blandt psykisk syge. Det forventes, at projektet bidrager til en øget viden om betydningen af fedme, livsstil og medicinering, ligesom projektet vil kunne identificere de væsentligste genetiske risikomarkører for gruppen af psykisk syge.

SURVIVE repræsenterer en markant anderledes tilgang til forskning: Normalt følges en gruppe fremad i tid i forhold til forebyggende eller behandlende tiltag. SURVIVE tager udgangspunkt i dødsfaldet og går bagud i tid. Ved en retsmedicinsk obduktion tages en lang række biologiske prøver, og der kan udføres undersøgelser, som det aldrig ville være muligt at udføre hos levende.

Med baggrund i systematiske retsmedicinske obduktioner undersøges risikofaktorer for pludselig og tidlig død i en række delprojekter. De forskningsmæssige perspektiver er mange, idet nye hypoteser og ny viden vil kunne inddrages og undersøges, også med tilbagevirkende kraft, hvad der ellers kun sjældent er muligt i traditionelle undersøgelser. Håbet er at kunne udvide projektet fremadrettet med materiale fra obduktioner af ikke-psykisk syge, hvilket vil mangedoble de forskningsmæssige muligheder.

Projektet gennemføres i samarbejde mellem de tre retsmedicinske institutter og talrige eksterne samarbejdspartnere i sundhedsvæsenet i Danmark.

Organisation og forskningsmæssig forankring

Forskningsleder og kontaktperson

Professor Jytte Banner, læge, ph.d., vicesstatsobducent, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet

Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet

Frederik V's Vej 11, 2100 København Ø

Tlf. +45 35 32 61 74

Mobiltlf: +45 23 81 14 64

Styregruppe

Forskningsleder Jytte Banner

Jørgen Lange Thomsen, professor, læge, dr.med., statsobducent, institutleder, Retsmedicinsk Institut, Syddansk Universitet

Gyda Lolk Ottesen, læge, dr.med., vicesstatsobducent, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet

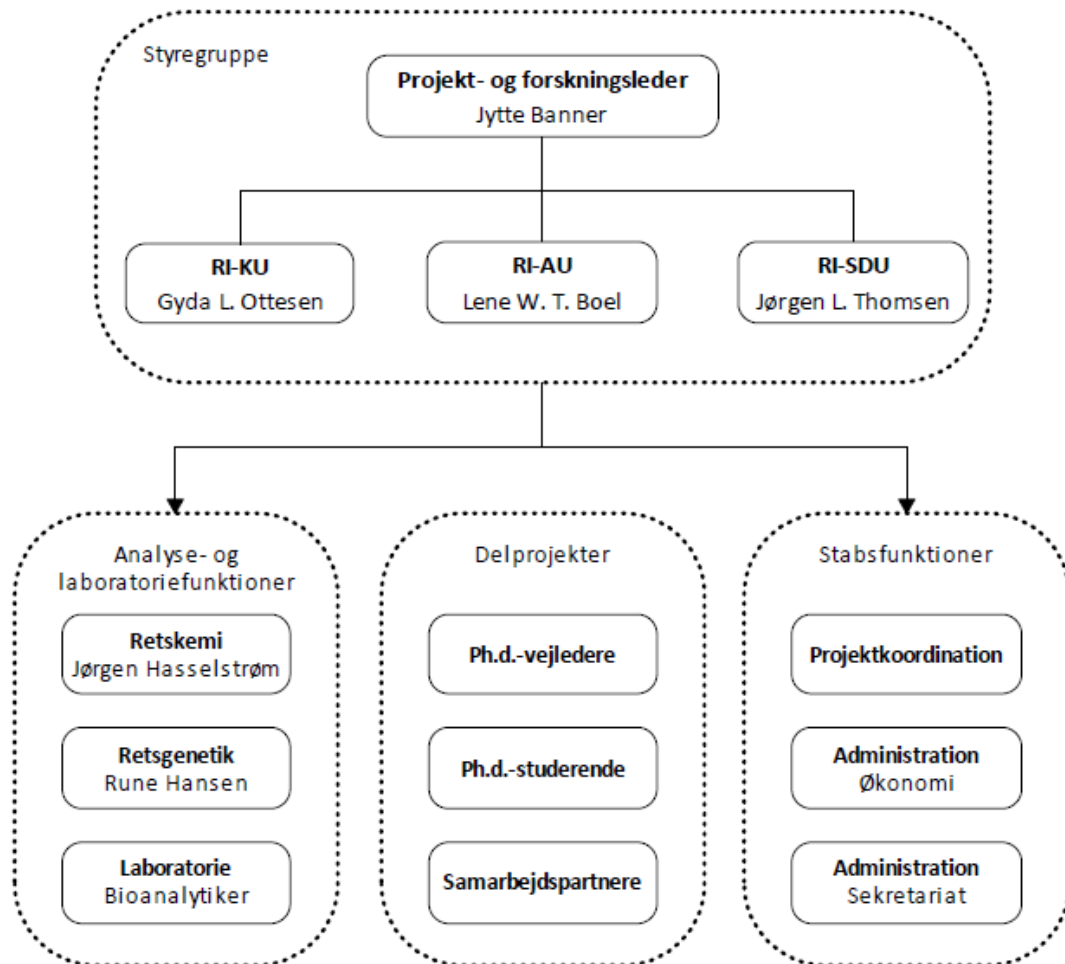
Lene Warner Thorup Boel, læge, ph.d., vicesstatsobducent, Institut for Retsmedicin, Aarhus Universitet

SURVIVE - Organisation

**Retsmedicinsk Institut
Københavns Universitet**
Niels Morling / Hans-Petter Hougen

**Retsmedicinsk Institut
Syddansk Universitet**
Jørgen L. Thomsen

**Institut for Retsmedicin
Aarhus Universitet**
Christian Lindholst / Annie Vesterby



2. Beskrivelse af projektet

Hverken nationalt eller internationalt er der hidtil iværksat forskningsprojekter af denne kaliber. SURVIVE er forankret i et samarbejde mellem landets tre retsmedicinske institutter og mange eksterne samarbejdspartnere på sundhedsområdet. Der er på nuværende tidspunkt iværksat 11 delprojekter, heraf flere ph.d.-projekter. Flere er beskrevet og kan iværksættes, når den fornødne finansiering er på plads.

Baggrunden for SURVIVE er, at:

- Psykisk syge er en udsat og overset gruppe
- Psykisk syge har en markant øget risiko for sygdom og død
- Skizofrenes levetid er reduceret med op mod 20-25 år sammenlignet med ikke-skizofrene
- Selvmord og ulykker er blandt de hyppigste dødsårsager
- Forgiftninger med to eller flere slags medicin forekommer forholdsvist hyppigt
- Mange dør af hjerte- og hjertekarsygdom
- Retsmedicinsk obduktion afklarer ikke dødsårsagen hos 15,5% mod 6% af afdøde i andre grupper.

Mens det i gruppen af psykisk syge, som er blevet retsmedicinsk obduceret, kun er muligt at afklare dødsårsagen i 84,5 % af tilfældene, så er det for den resterende del af de retsmedicinsk obducerede muligt i ca. 94 % af tilfældene. Denne forskel viser, at der er et betydeligt behov for at opnå yderligere viden om årsager til dødsfald blandt psykisk syge.

2.1 Formål og perspektiver

Formålet med SURVIVE er at undersøge årsagerne til den markant forhøjede sygelighed og dødelighed blandt psykisk syge, særligt skizofrene.

Med dette studie vil vi komme dødsårsagerne nærmere, såvel de medicinrelaterede som de ikke-medicinrelaterede. De forventede resultater er at kunne forbedre mulighederne for at udpege de psykisk syge, som er i risiko for at dø uventet og for tidligt. Resultaterne vil forholdsvis nemt kunne indføres i eksisterende diagnostiske, behandlings- og forebyggelsesmæssige tiltag blandt levende med psykisk sygdom. De forventede resultater ventes at bidrage til øget livskvalitet og forlænget levealder hos psykisk syge.

Blandt de afledte gevinster af projektet forventes det, at den nye og bedre viden kan udnyttes, fx ved at få en forklaring på dødsfaldet, og ved at den opnåede viden kan bruges til forebyggelse af tilsvarende dødsfald i andre familier. Yderligere vil projektets resultater på sigt kunne nedsætte belastningen af sundhedssektoren og dermed samfundet.

2.2 Metode

SURVIVE er et fremadrettet, obduktionsbaseret studie som omhandler psykisk syge, som ved deres død er omfattet af den gældende lovgivning om retslægeligt ligsyn, og hvor der efterfølgende udføres en retsmedicinsk obduktion.

Hvis et dødsfald er omfattet af Sundhedslovens regler for, hvornår politiet skal underrettes om et dødsfald, vil der, hvis politiet finder dette relevant, blive afholdt et retslægeligt ligsyn sammen med embedslægen. Hvis politi og embedslæge i samarbejde vurderer, at der bør foretages en retsmedicinsk obduktion, så vil politiet indhente tilladelse fra de pårørende og rekvirere en retsmedicinsk obduktion hos et af de tre retsmedicinske institutter. Herefter vil man på det retsmedicinske institut ud fra oplysningerne i sagen afgøre, om der er tale om en person med kendt psykisk sygdom eller mistanke herom.

Den undersøgte gruppe er således obduceret retsmedicinsk efter gældende lovgivning. Analyser eller databehandling prøver udtaget ved obduktionen vil dog først blive igangsat, når de pårørende har givet informeret samtykke om deltagelse i projektet.

Landets tre retsmedicinske institutter har for nyligt og som led i projektet indført en ny og omfattende standard for obduktion af psykisk syge; en standard som lever op til de nyeste internationale anbefalinger. Denne nye standardprocedure afviger fra den hidtidige retsmedicinske obduktion, idet der fokuseres på registrering af flere og mere målrettede parametre, og ved at der udføres et mere systematisk undersøgelsesprogram på det materiale, som udtages i forbindelse med en obduktion (blod, urin, øjenvæske, rygmarvsvæske, hår og vævsprøver). Ligeledes inddrages eksisterende viden om sygdomme og dødsårsager hos psykisk syge. Der vil således ikke blive udtaget andre eller større prøver end normalt. Alle resultater vil indgå i den samlede vurdering af det enkelte dødsfald.

I projektet inkluderes alle med erkendt eller mistænkt psykisk sygdom, der kommer til obduktion på landets tre retsmedicinske institutter over en periode på to år. Antallet vil, baseret på en tidligere opgørelse fra 2004 og 2006, udgøre ca. 500 retsmedicinske obduktioner.

2.3 Indsamling og kvalitetssikring af data

Den landsdækkende standard for obduktion af psykisk syge sikrer, at alle relevante data registreres i de enkelte sager, at data verificeres løbende og at de enkelte obduktioners resultater er direkte sammenlignelige. Der er udformet og præfabrikeret prøvetagnings sæt, som indeholder fx prøverør, registreringsark, forsendelsesæsker og forbrugsstoffer. Der foreligger ensartede CT-scanningsprotokoller på de tre retsmedicinske institutter, som sikrer ensartet registrering af billeddata.

De indsamlede data i SURVIVE vil blive indtastet i en database. Der vil sammen med de relevante oplysninger og analysesvar fra obduktionen blive indtastet oplysninger indhentet fra bl.a. Landspatientregistret og Sundhedsstyrelsen, som inkluderer oplysninger om fx køn, alder, oplysninger om fysisk såvel som psykisk sygdom samt diagnostik og behandling.

3. Vidensformidling

Resultater fra SURVIVE vil blive publiceret i anerkendte, primært internationale, videnskabelige, peer-reviewede tidsskrifter og i ph.d.-afhandlinger, forskningsårsopgaver, bachelor- og kandidatspecialer og lignende. Herudover vil der blive lagt vægt på, at resultater løbende formidles til fagfolk inden for både lægeverden og psykiatri og til relevante myndigheder, politikere og patientforeninger. Der vil også blive formidlet til den brede befolkning i det omfang, det vurderes at være relevant.

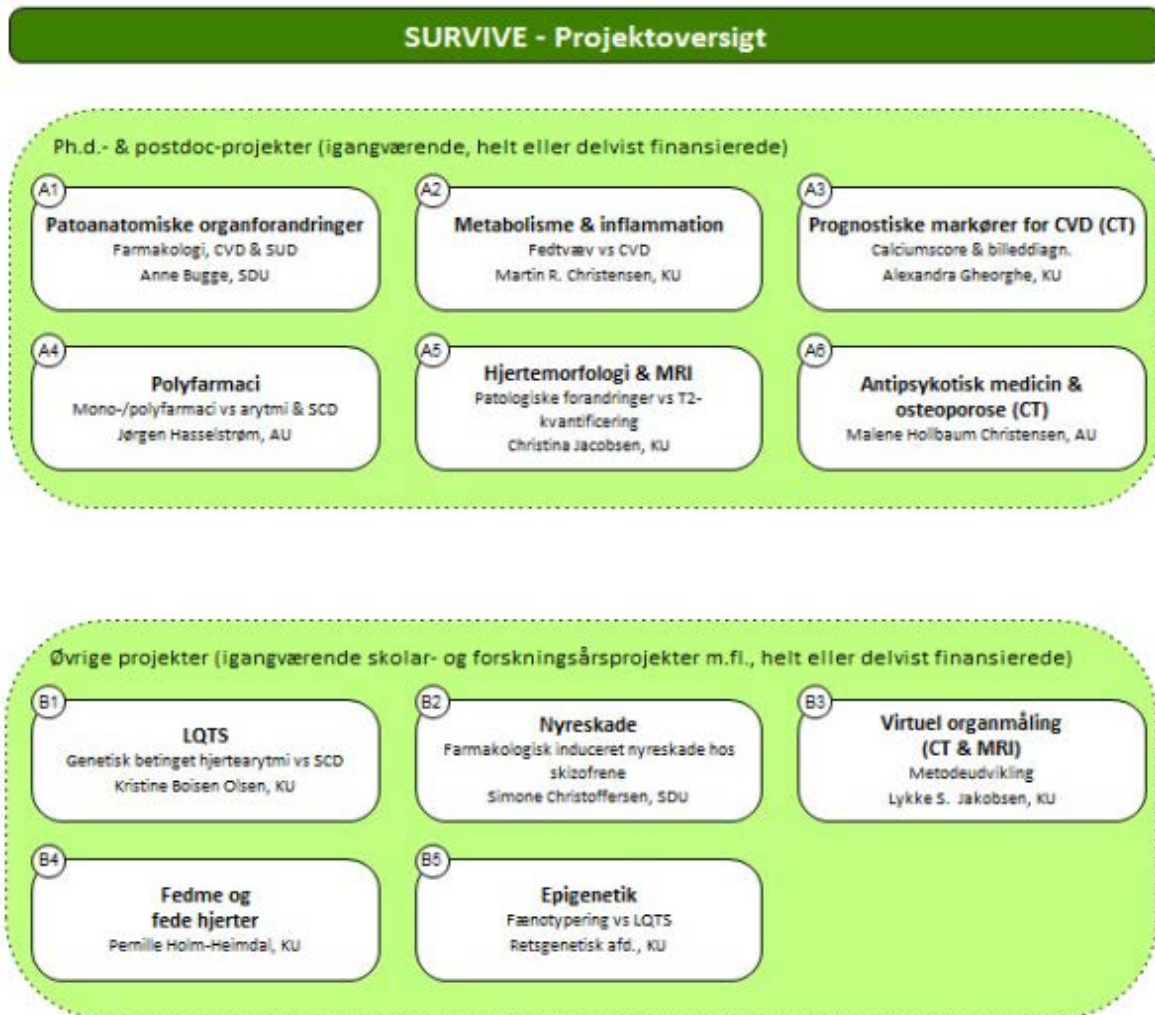
4. Etisk forankring

Den afdødes integritet beskyttes jf. Persondatalovens regler og Sundhedslovens kapitel 9 om sundhedspersoners iagttagelse af tavshedspligt. Prøverne udtaget ved den retsmedicinske obduktion vil indgå i forskningsbiobanker, som er godkendt af Datatilsynet. Formålet med disse biobanker er dels sikring af væv til den politimæssige efterforskning af enkeltsager, dels fremtidig forskning og metodeudvikling.

Der vil ikke blive iværksat analyser eller lavet databehandling, medmindre de pårørende har givet informeret samtykke hertil, jf. Lov om videnskabsetisk komite. Personfølsomme oplysninger anvendes kun i anonymiseret form ved den videre databehandling.

5. Oversigt over igangsatte delprojekter

Der er nu iværksat 11 projekter, som indgår i SURVIVE. Baggrund og overordnet formål for hvert af disse projekter er beskrevet kort nedenfor.



A1: Pato-anatomiske organforandringer

I dag forsøger man at forudsige risikoen for pludselig hjerthedød ved at se på livsstilsmarkører som højde, vægt, kolesteroltal og blodsukker, men mange andre faktorer spiller ind, fx fedtlever og den medicin der bruges ved behandling af psykisk sygdom.

Målet med dette delprojekt er at finde nye metoder til at forudsige risikoen for hjertesygdom og død blandt psykisk syge: Er der sammenhæng mellem forandringer i bestemte af kroppens organer, især hjertet, og brugen af medicin til behandling af psykisk sygdom såvel som følgesygdomme, der er uafhængige af brugen af medicin. Resultaterne vil kunne bruges generelt på alle patientgrupper.



A2: Metabolisme og inflammation

Kroppens fedtvæv har formentlig en væsentlig betydning for udviklingen af hjertekarsygdom. Fedtvæv er forskelligt, alt afhængigt af, hvor i kroppen det findes (fx omkring bugens organer eller på hofterne). Blandt forskellene er, hvor aktivt fedtcellerne deltager i kroppens stofskifte og kroppens sygdomsforsvar. Målet med dette delprojekt er at afklare betydningen af dels fedtvævetts placering og dels fedtvævetts deltagelse i kroppens stofskifte og immunforsvar for udviklingen af hjertekarforandringer. I projektet indgår data fra CT-skanninger, fund fra selve obduktionen og fra vævsmikroskopiske undersøgelser. Der vil blive lavet specialundersøgelser af fedtvævetts deltagelse i immunforsvaret samt undersøgelser af fedtvævetts stofskifteaktivitet. Perspektivet er, at tilsvarende undersøgelser af simple fedtvævsprøver fra levende kan bruges i udredningen af risiko for udvikling af hjertekarsygdom og mulig tidlig død.

A3: Prognostiske markører for CVD

Der er kun begrænsede muligheder for at undersøge, om levende har åreforkalkning og, hvis de har, hvor meget. På grund af risikoen for komplikationer bruger man kun operative indgreb til patienter med alvorlige symptomer på svær åreforkalkning. CT-skanning er en udvendig undersøgelse, der i et vist omfang kan bruges til at måle, om der sidder kalk i kranspulsårerne, men det er nødvendigt at udvikle metoden yderligere, så man nemmere kan vurdere typen, omfanget og dermed betydningen af åreforkalkningen.

CT-skanningsfundene fra obduktionen sammenlignes med øvrige fund ved obduktionen og den mikroskopiske undersøgelse af karrene, men også med CT-skanningsfundene fra et stort samarbejdsprojekt (Cardiac-CT - Copenhagen General Population Study (CGPS)), der undersøger raske levende.

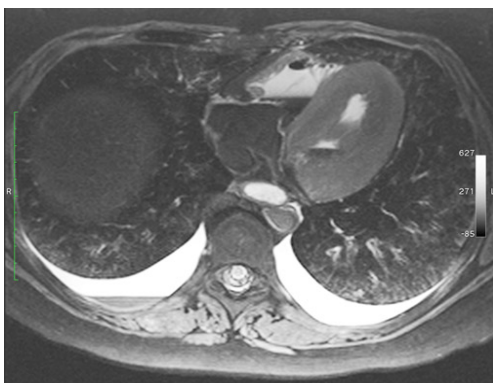
Perspektiverne er, at dette delprojekt kan bidrage med oplysninger om hvor aflukkede og forkalkede karrene er i virkeligheden, og hvilken effekt det har haft på hjertemuskulaturen.

A4: Polyfarmaci

Behandlingen af patienter med psykiatriske sindslidelser omfatter ofte flere forskellige slags medicin på én gang. En del af den anvendte medicin kan påvirke hjerterytmen i et sådant omfang, at patienten kan få hjertestop. Selv med en retsmedicinsk obduktion kan det være vanskeligt at sandsynliggøre, at et dødsfald skyldes en dødelig hjerterytmeforstyrrelse. Med retskemiske analyser kan man påvise, om afdøde havde medicin i kroppen, som kunne medføre en dødelig forstyrrelse i hjerterytmen.

Delprojektet skal undersøge, om der er et mønster i hvilke typer medicin der er påvist, i de tilfælde hvor dødsfaldet ikke har kunnet forklares på anden vis. Særligt vil der blive kigget på tilfælde, hvor der er fundet flere slags medicin samtidig.

A5: Hjertemorfologi og MRI



Ved en akut blodprop i hjertet ophører blodforsyningen til det hjertevæv, som pulsåren forsyner med blod. Hurtigt opstår der iltmangel i det ramte område af hjertet, og hjertemuskelceller vil dø. Et af de første tegn på hjertemuskelcellernes død er hævelse i det ramte område (ødem). Denne hævelse kan være vanskelig at påvise ved obduktion, såvel med det blotte øje som ved vævsmikroskopisk undersøgelse. Hos levende kan denne form for hævelse ses ved MR-scanning, omend uden at det med sikkerhed kan afgøres, om der er tale om ødem.

Formålet med dette delprojekt er ved obduktionen at udtage

vævsprøver fra de områder i hjertet, der ved en forudgående MR-skanningen viser forandringer, der kan skyldes ødem. Med specialundersøgelser vil tegn på tidlig vævshenfald blive forsøgt bekræftet. Perspektiverne er at udvikle en mere sikker MR-skanningsteknik, der kan bruges i vurderingen af omfanget af skader i hjertemuskulaturen ved evt. blodprop hos levende mhp. prognose og behandling.

A6: Antipsykotisk medicin og osteoporose

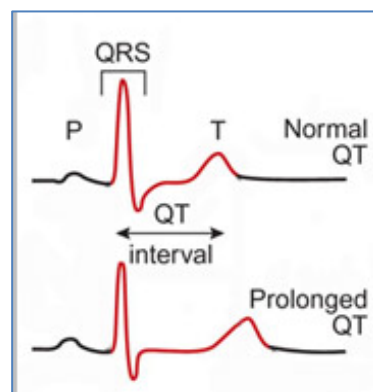
Osteoporose (knogleskørhed) er karakteriseret ved en reduktion i knoglevævets mineraltæthed. Skizofrene har en højere forekomst af osteoporose end baggrundsbefolkningen. Mulige årsager til osteoporose hos patienter med skizofreni kan være, at medicinering med antipsykotisk medicin ændrer hormon- og vitaminniveauet i blodet, hvilket kan have betydning for knoglevævets mineraltæthed.

Målet med dette delprojekt er at undersøge sammenhængen imellem antipsykotisk medicin og knogletæthed, dels ved scanning af knoglerne, dels ved vævsmikroskopisk analyse af knoglevævet. Ved at anvende teknikker der i dag benyttes på levende, og underbygge disse med teknikker, der ikke er mulige på levende opnås en bedre og mere sikker diagnostik af osteoporose til gavn for de levende. Samtidig vil studiet kunne underbygge, om forebyggende behandling af skizofrene mod osteoporose er nødvendig og i hvilket omfang.

B1: LQTS, "Langt QT-syndrom"

Særlig vigtig er hjerterytmeforstyrrelsen "Langt QT-Syndrom" i forbindelse med den medicin, som psykisk syge indtager. LQTS kan ganske pludseligt og uventet føre til hertestop og død. LQTS kan og være en medfødt (arvelig) sygdom, men det vides ikke, om der findes arvelige varianter, som ved brug af medicin mod psykoser og depression, kan øge risikoen for hjerterytmeforstyrrelse.

Formålet med delprojektet er at undersøge sammenhængen mellem de forskellige arveanlæg, som kan forårsage Langt QT-Syndrom og brugen af medicin mod psykose og depression, herunder særligt hvis der bruges flere typer medicin samtidigt. Perspektivet er, at type og mængde af hjerterytmeforstyrrende medicin kan ordineres ud fra viden om den enkeltes hjertegener, dvs. personaliseret medicinering.



så

B2: Nyreskade

Dette delprojekt omhandler en vurdering af makroskopiske og mikroskopiske forandringer i nyrevævet. Det vil blive undersøgt, om evt. forandringer skyldes livsstilsfaktorer som for eksempel sukkersyge eller medicinering. De mulige fundne nyreskader vil blive sammenholdt med patientens livsstilsrelaterede sygdomme og indtagelse af medicin og evt. misbrugsstoffer fundet ved den retskemiske undersøgelse, og der vil blive foretaget analyse af evt. sammenhænge med de specifikke påviste nyreskader.

Det forventes at kunne overføre viden om nyreskader forårsaget af brug af medicin til levende.

B3: Virtuel organmåling

Virtuel organmåling ved obduktion af psykisk syge vil bestå i volumenmålinger af hjerte og lever ved hjælp af CT-skanninger inden obduktionen. Hjerte og lever er de organer, der er helt centrale i den patofysiologiske årsag til død blandt psykisk syge. Målingerne vil blive statistisk analyseret i forhold til køn, alder, BMI, fedtfordelingen på kroppen samt brug af antipsykotisk medicin.

Det forventes i dette delprojekt at kunne påvise en sammenhæng mellem organvolumen og psykisk sygdom, brug af antipsykotika samt uhensigtsmæssig levevis, herunder fedme.

B4: Fedme og fede hjerter



Der er tidligere påvist sammenhænge mellem fedme og fedtindfiltrationen i hjertet målt ved Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), hvor nogle af de medvirkende faktorer hertil var tilstedeværelsen af type 2 diabetes. Hypertension er også vist at have en sammenhæng med forekomsten af fedt i hjertet, ligesom der er viden om sammenhængen mellem alkoholmisbrug, rygning og massiv fedtindfiltration.

Dette delprojekt vil derfor belyse betydningen af alder, køn, livsstil og mediciner på graden af fedtindfiltration i hjertet hos psykisk syge.

B5: Epigenetik

Epigenetik er et nyt og spændende område, der i de kommende år vil give en bedre forståelse af, hvordan celler fungerer, og hvordan fastlagte arvelige bestemte funktioner såvel som malfunktioner udtrykkes. Epigenetiske markører er de mekanismer, der regulerer generne (ex. mRNA, mikro-RNA og methyleret DNA). Både lægeordineret medicin og misbrugsstoffer kan fremkalde hjerterytmeforstyrrelser, som vil være erhvervede derved til forskel fra de arvelige.

Problemstillingen i dette delprojekt er ved hjælp af epigenetiske markører at kunne identificere personer i risiko for erhvervet såvel som medfødt hjerterytmeforstyrrelse. Formålet er at kunne individualisere behandlingen med medicin mod psykoser og depression og dermed forebygge pludselig hjertedød.

6. Vil du vide mere?

Kontakt forskningsleder og kontaktperson:

Professor Jytte Banner, læge, ph.d., vicedatoobducent, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet

Tlf. +45 35 32 61 74

Mobiltilf: +45 23 81 14 64

E-mail: Jytte.Banner@sund.ku.dk

Man kan også læse mere om forskningsprojektet "Survive – lad de døde gavne de levende" og de enkelte delprojekter på de retsmedicinske institutters hjemmesider:

Københavns Universitet: www.retsmedicin.ku.dk

Syddansk Universitet: www.sdu.dk

Aarhus Universitet: www.forens.au.dk