

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

#### LITTERATUR

1. Roberts TK, Buckner CM, Berman JW. Leukocyte transmigration across the blood-brain barrier: perspectives on neuroAIDS. *Front Biosci* 2010;15:478-536.
2. Penkowa M, Hidalgo J, Aschner M. Immune and inflammatory responses in the CNS: Modulation by astrocytes. I: Phelps CP, Korvea EA, eds. *NeuroImmune Biology (Cytokines and the Brain – Volume 6)*. Amsterdam: Elsevier, 2008:277-89.
3. Penkowa M. Metallothioneins are multipurpose neuroprotectants during brain pathology. *FEBS J* 2006;273:1857-70.
4. Beauchamp K, Mutlak H, Smith WR et al. Pharmacology of traumatic brain injury: where is the »golden bullet«? *Mol Med* 2008;14:731-40.
5. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010;7:22-30.
6. Pedersen MØ, Larsen A, Stoltenberg M et al. Cell death in the injured brain: Roles of metallothioneins. *Prog Histochem Cytochem* 2009;44:1-27.
7. Whitney NP, Eidem TM, Peng H et al. Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2009;108:1343-59.
8. Penkowa M, Carrasco J, Giralt M et al. Altered central nervous system cytokine-growth factor expression profiles and angiogenesis in metallothionein-I+II deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1174-89.
9. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD et al. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron* 2009;64:33-9.
10. Penkowa M, Giralt M, Lago N et al. Astrocyte-targeted expression of IL-6 protects the CNS against a focal brain injury. *Exp Neurol* 2003;181:130-48.
11. Penkowa M, Giralt M, Carrasco J et al. Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice. *Glia* 2000;32:271-85.
12. Quintana A, Giralt M, Rojas S et al. Differential role of tumor necrosis factor receptors in mouse brain inflammatory responses in cryolesion brain injury. *J Neurosci Res* 2005;82:701-16.
13. Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience* 2009;158:983-94.
14. Penkowa M, Giralt M, Moos T et al. Impaired inflammatory response to glial cell death in genetically metallothionein-I- and -II-deficient mice. *Exp Neurol* 1999;156:149-64.
15. Pedersen MØ, Jensen R, Pedersen DS et al. Metallothionein-I+II in neuroprotection. *BioFactors* 2009;35:315-25.
16. Pedersen MØ, Larsen A, Pedersen DS et al. Metallic gold treatment reduces proliferation of inflammatory cells, increases expression of VEGF and FGF, and stimulates cell proliferation in the subventricular zone following experimental traumatic brain injury. *Histol Histopathol* 2009;24:573-86.
17. Johnson MA, Ables JL, Eisch AJ. Cell-intrinsic signals that regulate adult neurogenesis in vivo: insights from inducible approaches. *BMB Rep* 2009;42:245-59.
18. Penkowa M, Caceres M, Borup R et al. Novel roles for metallothionein-I + II (MT-I + II) in defense responses, neurogenesis, and tissue restoration after traumatic brain injury: insights from global gene expression profiling in wild-type and MT-I + II knockout mice. *J Neurosci Res* 2006;84:1452-74.
19. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci* 2009;32:638-47.
20. Roberts I, Yates D, Sandercock P et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.

## D-vitamins betydning for neuropsykiatriske tilstande

Læge Mahmoud Ashkanian, læge Elisabeth Tehrani & professor Poul Videbech

#### OVERSIGTSARTIKEL

Århus Universitets-hospital Risskov, Neuropsykiatrisk Klinik og Center for Psykiatrisk Forskning

#### RESUME

I nyere studier har man fundet D-vitaminreceptorer (VDR) såvel i immunceller som i en række områder i hjernen. I immunsystemet synes D-vitamin at være involveret i patogenesen af multipel sklerose (MS). Ligeledes tyder nyere forskningsresultater på, at et lavt D-vitaminiveau er forbundet med udvikling af en række psykiatriske lidelser som depression og skizofreni. Resultater fra mere end 250 forskellige studier har vist, at patienter med både skizofreni og bipolar tilstand er hyppigere født i vinter-forårs-perioden (5-8%), hvor plasmakoncentrationen for D-vitamin hos moderen er lavest.

En af D-vitaminets mest velkendte virkninger er regulering af knoglemineraliseringen via en adækvat calcium- og fosfathomøostase [1, 2]. Men siden *Stumpfs* pionearbejde i 1982 med opdagelsen af højaffine D-vitaminreceptorer (VDR) i hjernen [3, 4] er der kommet et stigende fokus på D-vitamins rolle som et neurosteroid med stor betydning for hjernens funktion.

Inden for neuroforskningen har der gennem de seneste 10-15 år været en del aktiviteter med henblik

på at afklare, hvorvidt for lav koncentration af D-vitamin kan være medvirkende årsag til en række neuropatologiske tilstande, herunder ved såvel psykiatriske lidelser som depression, angst og skizofreni som neurologiske sygdomme, herunder Alzheimer-demens (AD) og dissemineret sklerose (DS).

#### FYSIOLOGI

D-vitamin er et fedtopløseligt steroidhormon. D<sub>2</sub>-formen omdannes i huden til D<sub>3</sub> via en proces, der kræver lysets påvirkning med ultraviolette B-stråler. Herefter aktiveres D<sub>3</sub> via dobbelthydroxylering i henholdsvis leveren og nyren til 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, som er den egentlige aktive form for D-vitamin. Blot 10% af organismens samlede behov for D<sub>3</sub>-vitamin dækkes via fødeindtagelsen. Det aktive 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> vil i det efterfølgende blot blive benævnt D-vitamin.

D-vitamin har mange vigtige biologiske virkninger i organismen. Ud over knoglemineraliseringen påvirker D-vitamin en række andre organsystemer, herunder det kardiovaskulære, immunsystemet, og centralnervesystemet (CNS) [5-9]. Effekten medieres

overalt via VDR, som tilhører en fælles steroid receptorfamilie, der også inkluderer glukokortikoidreceptorerne. VDR er fundet i en række hjerneområder med relation til kognitive færdigheder, herunder i præfrontal cortex, gyrus cinguli, hippocampus (regionerne CA1, CA2 og gyrus dentatus), substantia nigra og hypothalamus [10]. D-vitamin menes at fremme ekspressionen af en række gener i CNS [11] og at være en af de mest potente faktorer i opregulering af *nerve growth factor* (NGF) [12].

### METODE

Der er søgt i PubMed med følgende kombinationer: *Vitamin D and psychiatric disorders, vitamin D and mood disorders or anxiety or schizophrenia, vitamin D and cognition.*

### RESULTATER

Det er bemærkelsesværdigt, at  $1\alpha$ -hydroxylering af 25-hydroxyvitamin  $D_3$ , som normalt sker i nyrerne, også er påvist andre steder i organismen, herunder i hjernen og immunsystemet. I hjernen har man fundet enzymet i de alle tidligere nævnte regioner, som udtrykker VDR, med en overpræsentation i hypothalamus og substantia nigra [10]. I immunsystemet udøver D-vitamin sin effekt via en cytoplasmatisk beliggende VDR, blandt andet i aktiverede T-lymfocytter [13, 14]. Den cerebrale tilstedeværelse af dette enzym indikerer, at hjernen også kan medvirke til D-vitaminets aktiveringsproces. *Neveu et al* har demonstreret at  $1\alpha$ -hydroxylase i glia-cellekultur er i stand til at foretage netop denne sidste hydroxylering af D-vitaminet [15]. Ydermere er  $1\alpha$ -hydroxylase-enzymet også fundet i føtalt hjernevæv [16], hvilket tyder på en mulig involvering af D-vitaminet i hjernens udvikling og i neurogenesen. De ovennævnte fund har sat gang i spekulationer om en mulig association mellem D-vitamininsufficiens/mangel og en række såvel psykiatriske som neurologiske sygdomme.

### PSYKIATRISKE TILSTANDE

Dyreeksperimentelle studier har vist, at et defekt gen for vitamin-D-receptoren hos mus kan føre til adfærd, der er præget af tiltagende angstlignende symptomer [13]. Disse emotionelle symptomer, som viser sig hos dyr i form af nedsat lyst til at undersøge omgivelserne, er også i tidligere studier blevet knyttet til D-vitamin-mangel [17]. Hos patienter med fibromyalgi ( $n = 75$ ) observerede *Armstrong et al* [18] en signifikant højere forekomst af såvel angst som depressive symptomer bedømt ved hjælp af *Hospital Anxiety and Depression Score* (HADS), hvis patienterne havde et lavt niveau af D-vitamin (under 25 nmol/l).

Som tidligere nævnt har fundet af  $1\alpha$ -hydro-



D-vitamin omdannes i huden fra  $D_2$ - til  $D_3$ -formen via en proces, der kræver lysets påvirkning med ultraviolette B-stråler. Herefter aktiveres  $D_3$ , via dobbelthydroxylering i henholdsvis leveren og nyrerne, til  $1,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ , som er den egentlige aktive form for D-vitamin.

xlase-enzymet i føtalt hjernevæv sat fokus på en mulig relation mellem D-vitamin og hjernens udvikling. Desuden har D-vitamin vist sig at have en potent stimulerende effekt på syntesen af *nerve growth factor* (NGF) [12]. Der er således fremsat hypoteser om, at et lavt prænatale D-vitaminiveau kan være en risikofaktor for udvikling af skizofreni senere i livet. Ligeledes har dyreeksperimentelle studier vist, at D-hypovitaminose hos moderen kan føre til bestemte morfologiske hjerneforandringer hos afkommet [19]. Disse ændringer, som bl.a. er forstørrede laterale ventrikler (200%) og reduceret cortex-tykkelse, er også karakteristiske strukturelle fund hos skizofrene patienter [20].

I et kohortestudie af 9.114 mænd og kvinder fra det nordlige Finland, der var født i 1966, har man undersøgt sammenhængen mellem det postnatale D-vitaminiveau gennem de første leveår og en senere udvikling af skizofreni. For alle kohortens medlemmer indsamledes data vedrørende mængde og hyppighed af tilført D-vitamin. Effektmålene var primært skizofreni, andre psykotiske tilstande og endelig ikke-psykotiske lidelser, som blev diagnosticeret op til 31-årsalderen. Man fandt, at et tilskud på minimum 2.000 internationale enheder (IE) D-vitamin i første år var associeret med en lavere risiko for udvikling af skizofreni (relativ risiko = 0,23; 95% konfidensinterval: 0,06-0,95) [21].

Allerede i år 450 før kristi fødsel mente *Hippo-*



## FAKTABOKS

I Danmark bruges følgende grænser for plasma-hydroxy-D-vitamin:

50-160 nmol/l = normalt D-vitamin-niveau

25-50 nmol/l = D-vitamin-insufficiens.

< 25 nmol/l = D-vitamin-deficiens.

Vitamin-D-receptorer (VDR) er fundet i en række hjerneområder med relation til kognitive færdigheder, herunder i præfrontal cortex, gyrus cinguli, hippocampus (regionerne CA1, CA2 og gyrus dentatus) m.m.

1 $\alpha$ -hydroxylering af 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, som normalt sker i nyrerne, er også påvist andre steder i organismen, herunder i hjernen og immunsystemet.

Der er fundet association mellem lav D-vitamin og en række neuropatologiske tilstande, herunder ved såvel psykiatriske lidelser som depression, angst og skizofreni som neurologiske sygdomme som Alzheimer-demens og multipel sklerose.

*krates*, at der skulle være en sammenhæng mellem fødselstidspunktet på året og en senere udvikling af visse sygdomme. Nedsat eksposition for sollys med deraf følgende lavt D-vitaminiveau hos gravide kvinder kunne tænkes at forklare den hyppigt påviste øgede forekomst af fødsler i vintermånederne af børn, der senere vil udvikle skizofreni og bipolar sygdom [22]. Ved at gennemgå publikationer fra mere end 250 forskellige studier fandt man således, at patienter med både skizofreni og bipolar tilstand hyppigere var født i vinter-forårs-perioden (5-8%). Blandt disse publikationer, som dækkede over 29 lande fra den nordlige og fem lande fra den sydlige halvkugle, var der bl.a. flere skandinaviske studier [23, 24].

D-vitaminet, også kaldt *soltriol*, som betyder »sollyshormonet«, menes at spille en rolle i udviklingen af *seasonal affektive disorder* (SAD) og dermed vinterdepressioner. Den eksakte mekanisme for D-vitaminets kliniske virkning i hjernen er ikke kortlagt. Der er forslået flere mulige mekanismer, herunder regulering af den neuronale kalciummetabolisme [25]. Ligeledes synes D-vitamin at have en hæmmende effekt på produktionen af proinflammatoriske cytokiner i en række celler, herunder i mikroglia [26]. Set fra den voksende evidens, der knytter depressionssygdommen med en intracerebral inflammatorisk tilstand, er dette en interessant observation, som delvis kan foreklare D-vitamins antidepressive effekt [27].

I en tværsnitundersøgelse af 80 ældre forsøgdeltagere målte man et abnormt lavt D-vitaminiveau (på under 20 ng/ml) hos 58% af de undersøgte. Selv efter kontrol for alder, race, køn og årstidsvariationer i D-vitaminiveauet var der en signifikant association ( $p = 0,02$ ) mellem D-vitaminmangel og tilstedeværelse af en aktiv depressiv tilstand [28].

I en helt ny hollandsk undersøgelse af 1.282 mennesker mellem 65-95 år fandt man signifikant association mellem lavt hydroxy-D-vitamin, højt pa-

rathyroideahormon (PTH) og symptomscore på en depressionsskala (CES-D). Hos mennesker med major depression fandtes hydroxy-D-vitamin i gennemsnit at være 14% lavere og PTH 33% højere end hos raske, idet man korrigerede for en række mulige konfoundere, som f.eks. alder, køn, tobaksrygning og *body mass index* [29].

I et dobbeltblindt studie blev 44 raske frivilligt undersøgt i den sene vinterperiode. De inkluderede blev randomiseret til fem dages behandling med D-vitamin [30]. Både positive og negative affektive symptomer blev registreret ved selvrapportering med Positive and Negative Affect Schedule. Resultatet var en signifikant stigning af de positive og en vis reduktion af de negative affektsymptomer. Hypotesen fremført i dette studie var, at variationer af D-vitaminmængden via påvirkning af 5-HT-niveauet i den dorsale raphe nukleus (DRN) kunne modulere de serotonerge baner, som herfra ascenderer til den frontale cortex og det limbiske system.

I en netop publiceret randomiseret, dobbeltblindt undersøgelse af effekten af D-vitamin tilskud på depressive symptomer hos en gruppe overvægtige ( $n = 441$ ) blev forsøgspersonerne randomiseret til henholdsvis placebo, 20.000 eller 40.000 IE D-vitamin pr. uge i en periode på et år [31]. Til vurdering af depressive symptomer anvendte man *Beck Depression Inventory* (BDI) score. Personer med en serum-D-vitamin på under 40 nmol/l havde signifikant højere scorer end dem med serumværdier over 40 nmol/l. I interventionsstudiet havde begge doser af D-vitamin en signifikant effekt på de depressive symptomer, men der var ingen reduktion af symptomerne i placebo-gruppen. Man observerede ligeledes en signifikant stigning af serum-parathyroideahormonet (s-PTH) uden en samtidig ændring af s-kalcium. I en anden randomiseret undersøgelse behandlede man patienter med SAD med 100.000 IE D-vitamin. Patienternes symptomer blev vurderet med forskellige depressionsskalaer, herunder *Hamilton Depression Scale*. Desuden målte man serum hydroxy-D-vitamin før og en uge efter interventionsbehandlingen. Man fandt en klar stigning i hydroxy-D-vitamin (74%,  $p < 0,005$ ), som var signifikant korreleret til klinisk bedring ( $r^2 = 0,26$ ;  $p = 0,05$ ) [32].

## NEUROLOGISKE SYGDOMME

Selv om der er evidens for en sammenhæng mellem familiære dispositioner og multipel sklerose (MS), kan genetiske faktorer næppe være den eneste årsag til sygdommen. Det er således påvist, at 70% af enæggede tvillingsøskende til en MS-patient ikke har sygdommen [33]. Undersøgelser af den geografiske fordeling af MS har vist, at sygdomsprævalensen stiger

med stigende breddegrader og dermed faldende mængde sol på begge halvkugler [34]. Prævalensen stiger således fra et par tilfælde pr. 100.000 i nærheden ækvator til over 200 pr. 100.000 ved breddegrader > 50°. Ud over sollys menes indtagelse af D-vitaminrig diæt, eksempelvis fisk, at være relateret til forekomsten af MS. I Norge er der således en lavere hyppighed af MS blandt kystboere sammenlignet med befolkningen i resten af landet. Netop blandt norsk kystbefolkning, som spiser store mængder fisk, har man målt en daglig indtagelse af D<sub>3</sub>-vitamin på ca. 32,5 mikrogram, hvilket er tre gange højere, end hvad man har fundet hos ikkekystboere. *Hayes et al* har påvist, at lav serumkoncentration af hydroxy-D-vitamin er associeret med øget risiko for og sværhedsgrad af MS [35]. En vigtig del af MS-patogenesen er en CD4<sup>+</sup>-T-celle medieret respons, som igangsætter en inflammatoriske reaktion med demyelinisering og aksonel degeneration til følge. D-vitamin menes at virke antiinflammatorisk ved at fremme apoptotisk celledød i CD4<sup>+</sup>-T-cellerne [36].

D-vitamin er sandsynligvis også vigtig for opretholdelse af de kognitive funktioner. Hos patienter med Alzheimers sygdom (AD) har man fundet en signifikant mindre mængde VDR i forskellige lag af hippocampus [37]. I en tværsnitsundersøgelse blev 225 patienter undersøgt med *Mini Mental State Examination* (MMSE), serum-hydroxy-D-vitamin, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> og B<sub>12</sub>. Her fandt man en klar association mellem MMSE-scoren og serumniveau af hydroxy-D-vitamin ( $p = 0,01$ ) [38]. Patienter med normal koncentration af D-vitamin sammenlignet med dem med insuffICIENT D-vitaminiveau havde signifikant højere MMSE-scorer. Der var i øvrigt ingen sammenhæng mellem MMSE-testen og de øvrige vitaminer.

## DISKUSSION

I Danmark anses D-vitaminiveauet for at være normalt, såfremt plasma-hydroxy-D-vitamin D ligger inden 50-160 nmol/l. Værdier på 25-50 nmol/l tolkes som D-vitamininsufficiens, og ved værdier under 25 nmol/l foreligger en D-vitamindeficiens. En reanalyse af resultater fra en række danske undersøgelser viste, at ca. halvdelen af de perimenopausale kvinder i Århus og ældre hjemmeboende i Randers samt 50% af patienter med hoftefraktur havde vitamin-D-deficiens, mens helt op til 96% af de perimenopausale og 78% af Randerspopulationen havde vitamin-D-insufficiens [39]. Disse observationer må sammen den nye viden om en mulig association mellem D-vitaminmangel og udvikling af psykiatiske og neurologiske lidelser have en betydning for diagnostiske overvejelser. Neuropsykiatriske klinikker og team rundt omkring i verden arbejder i stigende grad efter tværfag-

lige udredningsprogrammer, som i modsætning til traditionelle diagnosesystemer erkender et samspil mellem organiske og funktionelle psykiske lidelser [40]. Afslutningsvis må vi anbefale, at man ved en sådan neuropsykiatrisk udredning altid undersøger patientens D-vitaminstatus.

**KORRESPONDANCE:** *Mahmoud Ashkanian*, Neuropsykiatrisk Klinik, Århus Universitetshospital Risskov, 8240 Risskov.  
E-mail: mahmoud.ashkanian@gmail.com

**ANTAGET:** 22. juli 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 7. december 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:100-5.
2. Erben RG, Soegiarto DW, Weber K et al. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D. *Mol Endocrinol* 2002;16:1524-37.
3. Stumpf WE, Sar M, Clark SA et al. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Science* 1982;215:1403-5.
4. Stumpf WE, Clark SA, O'Brien LP et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> sites of action in spinal cord and sensory ganglion. *Anat Embryol (Berl)* 1988;177:307-10.
5. Christakos S, Dhawan P, Peng X et al. New insights into the function and regulation of vitamin D target proteins. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:405-10.
6. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-96S.
7. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
8. Chaudhuri A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2005;64:608-18.
9. Jørgensen SP, Bartels LE, Agnholt J et al. D-vitamin-insufficiens – en mulig ætiologisk faktor ved autoimmune sygdomme. *Ugeskr Læger* 2007;169:3655-60.
10. Eyles DW, Smith S, Kinobe R et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
11. Darwish H, DeLuca HF. Vitamin D-regulated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1993;3:89-116.
12. Musiol IM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induction of nerve growth factor in L929 mouse fibroblasts: effect of vitamin D receptor regulation and potency of vitamin D<sub>3</sub> analogs. *Endocrinology* 1997;138:12-8.
13. Kalueff AV, Lou YR, Laaksi I et al. Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene. *Neuroreport* 2004;15:1271-4.
14. Pruffer K, Veenstra TD, Jirikowski GF et al. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999;16:135-45.
15. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1994;24:70-6.
16. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997;11:1961-70.
17. Altemus KL, Finger S, Wolf C et al. Behavioral correlates of vitamin D deficiency. *Physiol Behav* 1987;39:435-40.
18. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I et al. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26:551-4.
19. Eyles D, Brown J, Kay-Sim A et al. Vitamin D<sub>3</sub> and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641-53.
20. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593-624.
21. McGrath J, Saari K, Hakko H et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67:237-45.
22. Torrey EF, Miller J, Rawlings R et al. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997;28:1-38.
23. Videbech T, Weeke A, Dupont A. Endogenous psychoses and season of birth. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:202-18.
24. Dalen P. Month of birth and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1968;203:55-60.
25. Stumpf WE, O'Brien LP. 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> sites of action in the brain. An autoradiographic study. *Histochemistry* 1987;87:393-406.
26. Lefebvre dC, Montero-Menei CN, Bernard R, Couez D. Vitamin D<sub>3</sub> inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res* 2003;71:575-82.
27. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 2008;22:982-1001.
28. Wilkins CH, Shelton YI, Roe CM et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032-40.

29. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG et al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-12.
30. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;135:319-23.
31. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264:599-609.
32. Gloth FM, III, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3:5-7.
33. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986;315:1638-42.
34. Kurland LT. Epidemiologic characteristics of multiple sclerosis. *Am J Med* 1952;12:561-71.
35. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM et al. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand)* 2003;49:277-300.
36. Pedersen LB, Nashold FE, Spach KM et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting chemokine synthesis and monocyte trafficking. *J Neurosci Res* 2007;85:2480-90.
37. Sutherland MK, Somerville MJ, Yong LK et al. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;13:239-50.
38. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van d, V et al. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:539-43.
39. Mosekilde L, Nielsen LR, Larsen ER et al. Vitamin-D-mangel. *Ugeskr Læger* 2005;167:29-33.
40. Videbech P, Tehrani ES. Billedannede teknikker og et forslag til implementering af et neuropsykiatrisk udredningsprogram for patienter med depression. *Ugeskr Læger* 2007;169:1431-4.

## Vejledning ved ambulancetransport

Overlæge Peter Anthony Berlac, overlæge Susanne Wammen, overlæge Matthias Giebner, overlæge Annemarie Bondegaard Thomsen & overlæge Søren Mikkelsen

### STATUSARTIKEL

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Præhospital- og Akutmedicinsk Udvalg

Interhospital transport er en risikabel procedure for såvel patient som for ledsagepersonale. Patienter bør kun overflyttes, når den potentielle gevinst ved overflytningen overstiger de potentielle risici.

Centralisering i forbindelse med regionsdannelsen kan medføre en stigning i antallet og varigheden af interhospital transport. Der er behov for standardisering af ledsaget ambulancetransport herunder for en hensigtsmæssig udnyttelse af de tilgængelige sundhedsfaglige resurser set i forhold til sygdomskategori og sværhedsgraden af patientens kliniske tilstand.

Arbejdsbetingelserne under transport er vanskelige. Behandlingskvaliteten og monitoreringsmulighederne afhænger helt af personalet og af det udstyr, der medbringes. Gevinsten af dedikerede, specialiserede transportteam ved interhospital transport af svært kritisk syge patienter er veldokumenteret [1-4], og der foreligger internationale kliniske retningslinjer på området [5, 6].

Der er kun sparsom litteratur vedrørende transport af ikkeintensive, alvorligt syge patienter. I Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) og Dansk Cardiologisk Selskabs (DCS) rapport om transport af hjertepatienter inddeles ledsagelsesbehov efter sværhedsgrad af sygdom og interventionsbehov [7]. I England udbydes kurser i *Safe Transfer and Retrieval (STaR)* [8] med fokus på kompetencebaseret ledsagelse på baggrund af en risikoklassificering. I enkelte danske artikler påpeges behovet for standardisering på området [9]. Der er dog ikke tidligere gjort tiltag til syntese af tilgængelige an-

befalinger, viden og erfaring i en national, generisk anbefaling om interhospital transport.

Nærværende anbefaling er især inspireret af anbefalinger fra Nordjylland, Nordsjælland og det tidligere H:S. Anbefalingen tilstræber fastsættelsen af overordnede kompetencekrav til sundhedsfagligt personale ved ledsaget ambulancetransport i Danmark samt ansvarsfordelingen i forbindelse med beslutning vedrørende transportbehov og -form.

Anbefalingens formål er at forbedre sikkerheden for såvel patient som ledsagepersonale, at minimere forekomsten af transportrelaterede komplikationer, at sikre ledsagelse af personale med særlig uddannelse og/eller erfaring og ekspertise i transportmedicin samt at sikre en hensigtsmæssig udnyttelse af tilgængelige sundhedsfaglige resurser.

### MÅLGRUPPE OG OMFANG

Læger, sygeplejersker, ambulancebehandlere og -assistenter. Anbefalingen er gældende for alle ledsagede ambulancetransporter, der er udgået fra et hospital i Danmark. Specialiserede transportordninger, f.eks. lufttransporter eller neonatale specialtransporter følger egne retningslinjer og er ikke omfattet af denne anbefaling. Der findes særskilt anbefaling vedrørende transport af hjertepatienter.

### INDIKATION FOR OVERFLYTNING

Indikationen for og aftale om overflytning skal være afklaret mellem de behandlingsansvarlige læger på afsendende og modtagende hospital/afdeling inden transport og skal dokumenteres i journalen. Beslut-