



SURVIVE - LAD DE DØDE GAVNE DE LEVENDE

Et obduktionsbaseret studie af årsagerne til tidlig død
blandt personer med psykisk sygdom

Emilie Otte Kunwald, Johannes Rødbro Busch, Line Kruckow,
Christina Jacobsen, Niels Lynnerup og Jytte Banner

Titel SURVIVE – lad de døde gavne de levende. Et obduktionsbaseret studie til kortlægning af risiko-markører for dødsfald blandt psykisk syge (7-604-10-11-5-KAD)

Forfattere Emilie Otte Kunwald, Johannes Rødbro Busch, Line Kruckow, Christina Jacobsen, Niels Lynnerup og Jytte Banner

Institutioner De Retsmedicinske Institutter ved Københavns Universitet, Aarhus Universitet og Syddansk Universitet

Udgiver Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet, Frederik V's Vej 11, 2100 København Ø

Udgivet Vil blive udgivet

ISBN 978-87-971160-9-8 (udgivelse vil blive under dette ISBN nummer)
Internetudgave: <http://www.retsmedicin.ku.dk/>

1	INDHOLD	
1	Indhold.....	2
2	Forord	4
3	Det væsentligste i SURVIVE.....	6
4	Oversigt over tabeller og figurer.....	8
5	Baggrund og formål – hvorfor skal vi undersøge de døde?	10
5.1	Baggrund	10
5.2	Formål.....	11
6	Beskrivelse af SURVIVE-projektet.....	12
6.1	Inklusionskriterier.....	12
6.2	Eksklusionskriterier	14
6.3	Obduktionsprotokollen	14
6.4	Samtykkeprocessen	16
6.5	Registersamkøring.....	16
6.6	Biobanker og databaser	17
6.7	Delprojekter – oversigt.....	17
7	Projektledelse og samarbejde	19
7.1	Styregruppe og arbejdsgrupper.....	19
7.2	Samarbejde i øvrigt.....	20
8	SURVIVE populationen– en stærkt selekteret population	21
8.1	Psykiatriske diagnoser i SURVIVE.....	21
8.2	Køn- og aldersfordeling.....	23
8.2.1	Køn- og aldersfordeling.....	23
8.2.2	Køns- og aldersfordeling, diagnosegrupper.....	24
8.3	Døds måder.....	25
8.4	Dødsårsager	26
8.4.1	Hjerte-kar-sygdom.....	29
8.4.2	Forgiftning.....	29
8.5	Retskemisk analyse af blod - lægemidler og misbrugsstoffer	30
8.5.1	Polyfarmaci, frekvent medicin og ordination	30
8.5.2	Hyppighed af lægemidler og misbrugsstoffer i blodet hos SURVIVE populationen.....	32
8.5.3	Lægeordineret versus ikke lægeordineret.....	34
8.5.4	Retskemiske fund fordelt efter psykiatrisk diagnose.....	36

8.5.5	Misbrug.....	37
8.6	Livsstilsfaktorer - overvægt og sukkersyge.....	38
9	Videnskabelige resultater	40
9.1	Med fokus på hjertet og livsstilssygdomme	40
9.1.1	Metabolisme og inflammation – Fedtvævs betydning for hjertekarsygdomme	40
9.1.2	Prognostiske markører for hjertekarsygdom – Calciumscore og billeddiagnostik.....	41
9.2	Med fokus på medicinering og misbrug	42
9.2.1	Polyfarmaci – Mono/polyfarmaci vs hjerterytmeforstyrrelse og pludselig hjertedød	42
9.2.2	Dobbeltdiagnoser – Misbrug og psykisk sygdom	42
9.3	Med fokus på stress-relaterede forandringer	44
9.3.1	Stress-relaterede forandringer – Studie af celler og hormoner	44
9.4	Med fokus på udvikling af nye, retsmedicinske metoder	45
9.4.1	Måling på knogler vha. CT	45
9.4.2	Måling på organer vha. CT og MR.....	45
10	Konklusion	46
11	Fremtidige perspektiver med SURVIVE	47
12	Formidling.....	48
12.1	Populær formidling.....	48
12.1.1	Prisoverrækkelse.....	48
12.2	Videnskabelig formidling	48
12.2.1	Videnskabelige artikler.....	48
13	Referencer	51

2 FORORD

Denne rapport omhandler projektet SURVIVE – lad de døde gavne de levende, som bl.a. er finansieret af satspuljen (7-604-10-11-5-KAD). SURVIVE er et tværfagligt Dansk Nationalt obduktionsbaseret studie med det overordnede formål at forebygge dødsfald i psykiatrien. Netop ved en obduktion er det muligt at bestemme dødsårsagen samt de mekanismer, der førte til døden. Fokus i SURVIVE har været på livsstil og medicinering, og der er blevet udviklet metoder til at stille eksakte dødsårsagsdiagnoser ved obduktion.

Vi ved, at personer med psykisk sygdom har en nedsat gennemsnitlig levetid, og dermed en overdødelighed, sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Dette skyldes både højere forekomst af død ved selvmord og ulykker, men også øget risiko for at dø tidligt af naturlige årsager. Vi ved, at personer med psykisk sygdom har en mere uhensigtsmæssig livsstil og har øget risiko for at udvikle et misbrug af rusmidler. Vi ved også, at de ikke søger eller tilbydes rettidig forebyggende og livreddende behandling og at der er risici og bivirkninger ved den medicinske behandling.

SURVIVE-projektets overordnede formål har derfor været at undersøge årsagerne til den markant forhøjede dødelighed hos personer med psykisk sygdom, hvor hovedfokus har været på dem med de sværeste psykiatriske diagnoser, såsom skizofreni og svær depression.

Viden om død kan redde liv ved forebyggelse af for tidlig død via bidrag til en mere kvalificeret behandling af psykisk syge.

I denne rapport præsenteres et klinisk relevant talmateriale samt både statistisk bearbejdede og ikke statistisk bearbejdede data. Der præsenteres data fra SURVIVE projektets forskningsprojekter, både de på nuværende tidspunkt afsluttede og de endnu igangværende. Endvidere vil en perspektivering med fremadrettede muligheder på baggrund af de nuværende data blive præsenteret.

Det er vigtigt at understrege, at SURVIVE-populationen er en selekteret population, hvorfor der ikke direkte kan trækkes paralleller til hele gruppen af personer med en psykisk lidelse i Danmark. Resultaterne kan give et indblik i, hvad de måske mest sårbare og udsatte danskere med psykisk sygdom dør af, mekanismerne bag, hvad de i øvrigt lider af og hvordan deres brug af medicin og misbrugsstoffer tegner sig.

De foreliggende databaser og biobanker, som projektet har medført, er en nyskabelse inden for retsmedicinen.

De er grundlaget for de her præsenterede forskningsresultater og vil også ved en fremadrettet opfølgning give mulighed for undersøgelse af flere sammenhænge mellem for tidlig død, herunder eksempelvis genvariationer og omsætning af psykofarmaka.

SURVIVE er organiseret gennem en styregruppe med repræsentanter fra Danmarks tre retsmedicinske institutter ved hhv. Københavns Universitet, Aarhus Universitet og Syddansk Universitet. De tre Institutter har medfinansieret projektet. Samlet har Satspuljen og en finanslovsbevilling støttet SURVIVE med 6 millioner kroner. I tillæg er SURVIVE finansieret med

ca. 14 millioner kroner fra offentlige og private fonde til nuværende og kommende projekter – det drejer sig om: Novo Nordisk Fonden, Københavns Medicinsk Selskab, Lundbeckfonden, Oda og Hans Svenningsens fond, Augustinusfonden, Aase og Ejnar Danielsens Fond samt Region Syd.

Uden de pårørendes samtykke til SURVIVE ville projektet ikke kunne lade sig gøre. Vi vil derfor gerne takke de pårørende for deres anerkendelse og velvilje til SURVIVE projektet.

3 DET VÆSENTLIGSTE I SURVIVE

HVAD ER SURVIVE? Et dansk, retsmedicinsk forskningsprojekt, der kvalificerer vores forståelse af årsager til overdødelighed blandt personer med psykisk sygdom. En population på 500 personer med erkendt eller mistænkt psykisk sygdom, der døde mellem maj 2013 og maj 2015, blev retsmedicinsk obduceret efter en udvidet protokol blandt andet med fokus på kemiske analyser, der kan afsløre medicin og misbrugsstoffer i blodet. De afdøde pårørende blev spurgt om samtykke til at data blev brugt til forskning.

HVAD GÅR DET UD PÅ? Vi undersøgte betydningen af medicin og misbrugsstoffer, graden af hjertekarsygdomme og betydningen af livsstilsfaktorer.

HVAD FANDT I UD AF?

- Obduktionsprotokollen reducerede andelen af obducerede med ukendt dødsårsag med knapt 70% (tidligere 16% nu under 5%)
- Godt 10% af personerne i SURVIVE døde af en medicinforgiftning og godt 20% af en misbrugsrelateret forgiftning
- Der blev fundet op til 16 forskellige lægemidler i blodet på død tidspunktet hos enkeltpersoner
- 20% havde mere end tre forskellige medikamenter i blodet, 10% mere end 6 og 5% mere end 9.
- I de tre grupper med registerbekræftede psykiatriske diagnoser udgjorde forgiftning den hyppigste dødsårsag
- Der er sammenhæng mellem forekomst af psykiatrisk diagnose og antallet af medikamenter i blodet
- Der er en sammenhæng mellem forgiftningsdød og antallet af medikamenter i blodet
- Ved medicinforgiftningerne var antidepressiva og antipsykotika (63%) den hyppigste forgiftningsårsag.
- 70 % af de misbrugsrelaterede forgiftninger sås hos mænd
- Methadonforgiftninger udgjorde 60% af de misbrugsrelaterede forgiftninger
- 25 % af dem med Methadon i blodet havde ikke indløst recept på Methadon
- Koncentrationen af psykofarmaka i hjertevæv er op til 20 gange højere end i blodet, så forgiftningsniveauer målt i blodet måske ikke er retvisende
- Ophobningen af medicin i hjertevævet synes at variere på et personbestemt niveau
- Fedt omkring hjertet synes at beskytte mod hjertekarsygdom
- Personer med psykisk sygdom har et højere cellulært stressniveau i hjernen (oxidativt stress)
- Kronisk stressbelastning kan påvises i hjerneområder og binyrerne hos afdøde psykisk syge
- Der er et stor overlap mellem personer med psykisk sygdom og misbrug
- Udvikling af avancerede retsmedicinske metoder ved obduktioner herunder billeddiagnostik skaber en mulighed for at validere de kliniske diagnoser og forbedre obduktionsresultatet

HVAD HAR OVERRASKET? Forekomsten af mere end et medikament i kroppen på død tidspunktet, der potentielt kan udgøre en farlig cocktail på grund af interaktion mellem lægemidlerne og forklare en andel af dødsfaldene. Derudover har næsten 40 % en dobbeltdiagnose –

dvs. både diagnosticeret psykisk sygdom og et misbrug af enten stoffer eller alkohol, hvilket peger i retningen af at en optimering af behandlingen ved samtidig misbrug og psykisk sygdom er nødvendig. Endelig har fundet af større koncentration af medicin i hjertevæv end i blodet sammenholdt med at de undersøgte medikamenter overrasket, og det vides at kunne udløse hjerterytmeforstyrrelser.

HVEM FÅR ELLERS NOGET UD AF DET? Projektet giver foruden ny og vigtig viden til det psykiatriske område unik viden til områder såsom personlig medicin, genetik, diabetes, hjertekarsygdomme, overvægt samt retsmedicinske metoder. Det er viden, som kan bruges til at forebygge dødsfald og fremme livskvalitet både hos patienter med psykisk sygdom og patienter i øvrigt. Endvidere viser projektet, at hele 90 % af pårørende er villige til at lade deres afdøde pårørendes data indgå i forskning – der er blandt de efterladte en stor interesse for at få afklaring på dødsårsager samt bidrage til kvalificeringen af behandling i psykiatrien.

4 OVERSIGT OVER TABELLER OG FIGURER

Afsnit 4 er en oversigt over tabeller og figurer med det formål at guide læseren og give et hurtigt indblik i de her præsenterede resultater i SURVIVE

Figurer

- Figur 1: Inkluderede i SURVIV akkumuleret over to år (1. maj 2013 til 31. april 2015)
- Figur 2: Flowdiagram, som viser udvælgelsen af SURVIVE-populationen
- Figur 3: Delprojekter i SURVIVE
- Figur 4: Fordeling af SURVIVE populationen i fire diagnosegrupper
- Figur 5: Procentfordeling af psykiatriske diagnoser i gruppen med anden psykiatrisk lidelse
- Figur 6: Procentuel aldersdistribution i SURVIVE-populationen, total og opdelt i køn
- Figur 7: Procentuel aldersfordeling (10-årsintervaller) i SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegruppe.
- Figur 8: Fordeling af sager efter døds måde i SURVIVE-populationen, opdelt i diagnosegrupper.
- Figur 9: Procentuel fordeling af dødsårsager i SURVIVE-populationen som helhed, listet efter hyppigste dødsårsag. Dødsårsagerne er grupperet i kategorier efter WHO's diagnosesystem, ICD10.
- Figur 10: Procentuel fordeling af dødsårsager opdelt på diagnosegrupper
- Figur 11: Procentuel fordeling af forgiftningsårsager blandt forgiftningstilfælde i SURVIVE-populationen
- Figur 12: Fordelingen af SURVIVE sager i forhold til antallet af forskellige lægemidler, som blev fundet i blodet ved den toksikologiske undersøgelse
- Figur 13: Procentuelle fordeling af personer i SURVIVE i forhold til antallet af lægemidler i blodet på død tidspunktet fordelt på mindst en psykiatrisk diagnose og ingen psykiatrisk diagnose
- Figur 14: Procentuelle fordeling af personer i forhold til antallet af lægemidler i blodet på død tidspunktet og dødsårsagen forgiftning eller ej
- Figur 15: Viser antallet af sager de enkelte lægemidler eller misbrugsstoffer er fundet i.
- Figur 16: Andel af personer, der døde af forgiftning for hvert lægemiddel fundet i blodet
- Figur 17: Opgørelse for hvert lægemiddel over, hvor mange afdøde, der havde afhentet en recept på et apotek i perioden op til 6 måneder før dødsfaldet.
- Figur 18: Procentuel fordeling af psykofarmaka og opioider fundet ved retskemisk analyse af blod, opdelt på diagnosegrupper
- Figur 19: Forekomst af formodede misbrugsstoffer i SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegruppe

Tabeller

- Tabel 1: Gennemsnitsalder, median alder og aldersspænd for SURVIVE-populationen, total og opdelt i køn
- Tabel 2: Kønsfordeling blandt SURVIVE-population, opdelt på diagnosegruppe
- Tabel 3: Gennemsnitsalder, median alder og aldersspænd for SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegrupper
- Tabel 4: Fordeling døds måde blandt den totale SURVIVE-population
- Tabel 5: Fund af mere end ét lægemiddel/psykofarmakum ved retskemisk undersøgelse, opdelt efter diagnosegruppe
- Tabel 6: Andel af SURVIVE-populationen med fund af alkohol i blodet ved retskemisk analyse, opdelt på diagnosegruppe

Tabel 7: Andel af overvægtige i SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegruppe.

Tabel 8: Forekomst af præ-diabetikere i SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegruppe

5 BAGGRUND OG FORMÅL – HVORFOR SKAL VI UNDERSØGE DE DØDE?

5.1 BAGGRUND

Personer med psykisk sygdom dør op mod 25 år tidligere end personer uden psykisk sygdom [1-6]. Hvad personer med psykisk sygdom dør af, er omdiskuteret. Ulykker og selvmord udgør en tredjedel af dødsfaldene, og er klart medvirkende til overdødeligheden og den kortere forventede levetid. Størstedelen af dødsfaldene skyldes dog fortsat naturlig død, hvor hjerte-/karrelaterede dødsfald udgør den hyppigste dødsårsag. Hjerte-/karsygdomme er også en hyppig dødsårsag blandt ikke-psykisk syge, men denne type af dødsfald forekommer tidligere hos personer med psykisk sygdom [2-3,6-8] og det hos baggrunds-befolkningen registrerede fald i antallet af dødsfald forårsaget af hjerte-/karsygdomme ses ikke hos personer med skizofreni [2].

Årsagen til tidlig død hos personer med psykisk sygdom er søgt forklaret med uhensigtsmæssig livsstil med rygning, nedsat fysisk aktivitet, dårlige kostvaner og overvægt/fedme, der enten hver for sig eller sammen kan medføre de kendte risikofaktorer til hjerte/kar død så som metabolisk syndrom og sukkersyge. Dertil kommer tilbøjeligheden til et forbrug og/eller misbrug af rusmidler, alkohol og medicin der yderligere øger risikoen for tidlig død [1-2,6,8-10].

Tilstedeværelse af psykisk sygdom er endvidere i sig selv anset som en risikofaktor, da den kan være en barriere mod effektiv kontakt til sundhedsvæsenet og dermed behandling. Flere studier viser, at somatisk sygdom blandt personer med psykisk sygdom oftere overses og at særligt skizofrene sjældnere modtager eller indgår i samme behandlingsregimer og profylaktiske tiltag som personer uden psykisk sygdom [2,5,9,10,13]. Ydermere kan den medicinske behandling af psykisk sygdom øge sygelighed og risiko for tidlig død, idet nogle former for psykofarmaka medfører vægtøgning, med risiko for metabolisk syndrom og sukkersyge, og nogle psykofarmaka øger risikoen for udvikling af hjerterytmeforstyrrelser [1,2,5,9,11-12].

Selvom brugen af en enkelt type medicin ikke i sig selv er dødelig er det sandsynligt, at kombinationen af medicinsk behandling og rusmidler, andre og flere typer af medicin, uhensigtsmæssig livsstil eller eventuelt arvelige betinget sårbarhed til sammen kan være en dødelig cocktail.

Derfor er der behov for mere viden om i hvilket omfang de enkelte ingredienser forekommer og bidrager til døden, og hvilke kombinationer der kan være fatale. Målet er, at vi med den viden kan kvalificere behandlingen af personer med psykisk sygdom, så de modtager rettidig behandling for såvel somatiske sygdomme, misbrug og psykiske sygdomme, og potentielt øge livskvaliteten og forebygge tidlig død.

Viden om død kan redde liv. En obduktion anses for at være det ultimative diagnostiske redskab til at få vished om årsagen til døden. Ved at kende dødsårsagen og mekanismerne bag bestemte typer af dødsfald, kan det fremadrettet hindres at andre lider samme skæbne.

5.2 FORMÅL

Det overordnede formål med SURVIVE er:

At undersøge årsagerne til den markant forhøjede sygelighed og dødelighed blandt psykisk syge, særligt skizofrene. Vi har villet komme dødsårsagerne, såvel medicinrelaterede som ikke-medicinrelaterede, nærmere.

Delmålene for SURVIVE-projektet er at:

- ❖ Afklare sammenhængen mellem somatisk sygdom og organforandringer i relation til livsstil, grundsygdom, brug og misbrug af alkohol, lægemidler og euforiserende stoffer
- ❖ Karakterisere bedre markører for forekomst og udvikling af hjerte- og hjertekarsygdomme end de kendte og nuværende anvendte markører for metabolisk syndrom (bl.a. fedme, forhøjet kolesteroltal og forhøjet blodsukker) blandt psykisk syge
- ❖ Undersøge uforklarlige psykiatridødsfald med fokus på forholdet mellem medicinering og/eller brug af flere stoffer på samme tid og hjerterytmeforstyrrelser
- ❖ Karakterisere genvariationer med betydning for metabolismen af medicin og rusmidler samt hjerterytmeforstyrrelser, herunder mekanismerne bag genregulering (epigenetik)
- ❖ Validere molekylærbiologiske metoder anvendt på væv udtaget i forbindelse med obduktionen til gavn for fremtidige undersøgelser

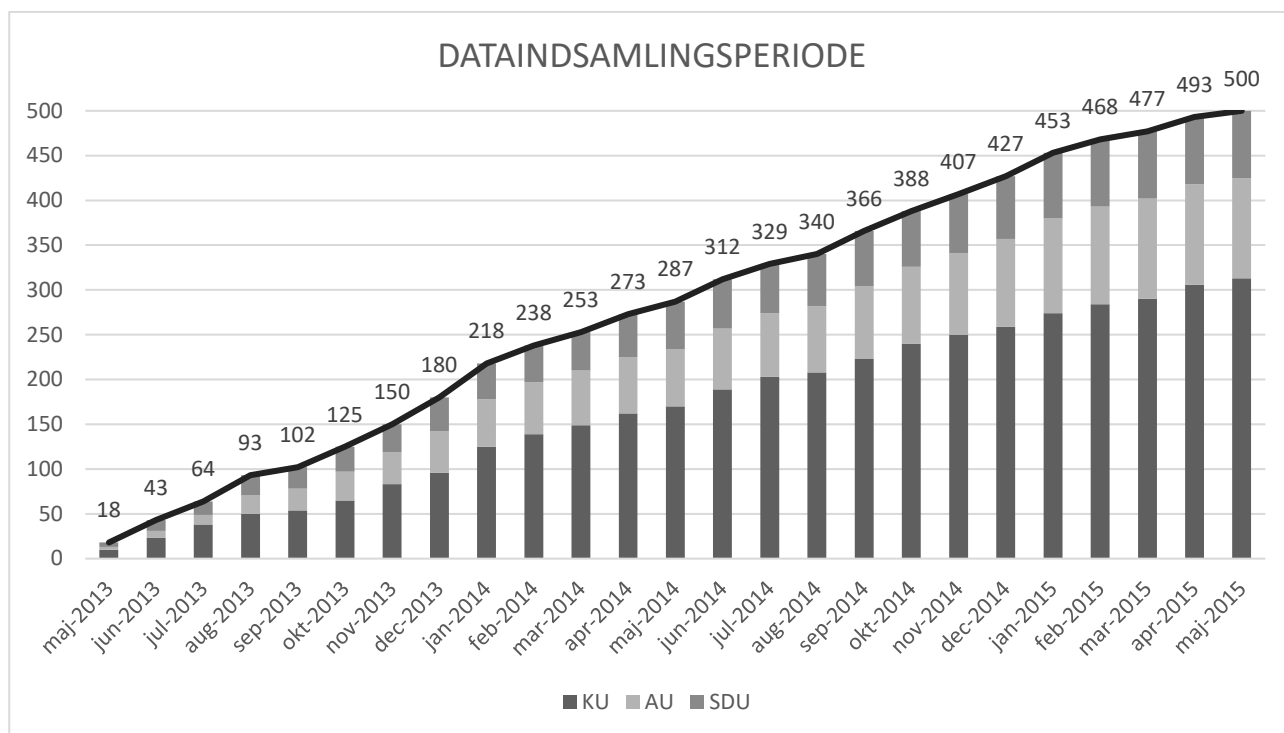
6 BESKRIVELSE AF SURVIVE-PROJEKTET

SURVIVE-projektet er et nationalt og tværfagligt obduktionsbaseret studie, som er gennemført prospektivt på landets tre retsmedicinske institutter. Projektet omfatter personer med psykisk sygdom, som ved deres død er omfattet af den gældende lovgivning om retslægeligt ligsyn og hvor der efterfølgende udføres en retslægelig obduktion, jf. Sundhedslovens §§ 184-186. Grundlaget for deltagelse i projektet er således den retslægelige obduktion.

SURVIVE er en særlig population. Nogle typer af dødsfald kræver at lægen henvender sig til politiet med henblik på at, der foretages et retslægeligt ligsyn. Det drejer sig om dødsfald, hvor afdøde findes død, hvor døden kommer uventet eller som følge af en ulykke, eller et formodet selvmord eller vold/drab. Hvis døds måde og dødsårsag ikke er åbenlys efter ligsyn, vil politiet typisk rekvirere en obduktion. Langt de fleste danskere dør en naturlig død som følge af et sygdomsforløb eller alderdom. Disse personer indgår ikke i SURVIVE.

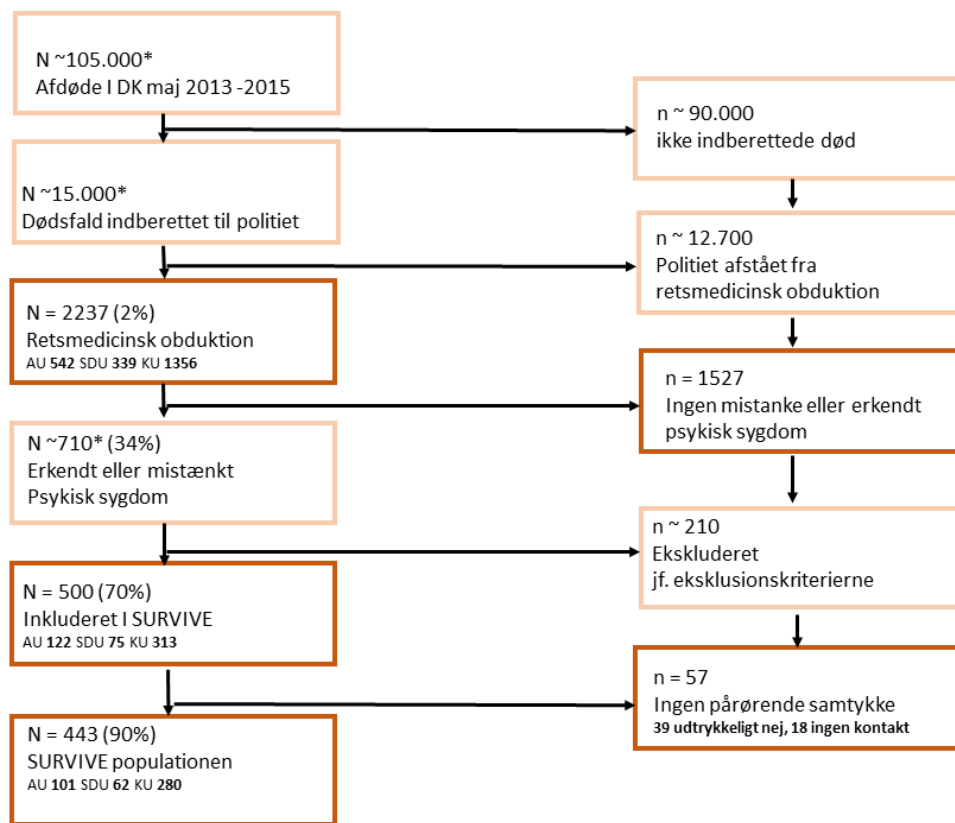
6.1 INKLUSIONSKRITERIER

I projektet inkluderedes alle med erkendt eller mistænkt psykisk sygdom, der blev obduceret på et af landets tre retsmedicinske institutter fra 1. maj 2013 til 31. april 2015, hvilket medførte en population på i alt 500 personer (se figur 1). Ved inklusion blev obduktionen udført efter en specielt udviklet, standardiseret, landsdækkende obduktionsprotokol. Denne obduktionsprotokol levede op til de nyeste internationale anbefalinger og indeholdt registrering af flere målrettede parametre rettet mod viden om sygdomme, livsførelse, indtag af rusmidler og medicin, arveanlæg og årsager til død blandt personer med psykisk sygdom. Desuden medførte obduktionsprotokollen en omfattende indsamling af væv og en udvidet billeddiagnostik forud for obduktionen. For overblik over det samlede flow i forbindelse med inklusionen af afdøde personer i SURVIVE henvises til figur 2.



Figur 1: Akkumulering af inkluderede i SURVIVE. Fra 1. maj 2013 til 31. april 2015. KU: Københavns Universitet, AU: Aarhus Universitet, SDU: Syddansk Universitet

Ved ethvert dødsfald i Danmark skal der tages stilling til om dødsfaldet er indberetningspligtigt til politiet jf. Sundhedsloven og retslægelige ligsyn og obduktioner. Omkring 15 % af alle dødsfald indberettes til politiet og af disse vælger politiet at gå videre med et retslægeligt ligsyn i en del af disse (antal er ukendt). Ved det retslægelige ligsyn afgør politiet, om der skal foretages en obduktion og antallet af disse obduktioner udgør knap 15% af alle indberettede dødsfald og ca. 2% af alle dødsfald. Det er væsentligt at pointere, at der altid skal foreligge samtykke fra de pårørende til, at der foretages en retslægelig obduktion og dette samtykke sørger politiet for at indhente. Kun i yderst sjældne tilfælde blive en obduktion gennemført uden de pårørendes samtykke og da med en dommerkendelse (disse er typisk i sager, hvor der er mistanke om en kriminel handling). Af de dødsfald der i inklusionsperioden fik foretaget en retsmedicinsk obduktion indgik 34% som potentielle SURVIVE individer. Cirka 30% af disse blev ekskluderet fra SURVIVE før eller under obduktionen jf. eksklusionskriterierne herunder.



Figur 2 Flowdiagram, som viser udvælgelsen af SURVIVE-populationen. AU=Aarhus Universitet, SDU=Syddansk Universitet, KU=Københavns Universitet. N = antal hovedgruppe. n=antal undergruppe. Procentangivelsen udgør andelen, som den gruppe udgør af senest angivne hovedgruppe (N). Tal markeret med * er estimeret.

6.2 EKSKLUSIONSKRITERIER

Såfremt afdøde eksempelvis blev fundet længe efter døden var indtruffet (fremskreden forrådnelse) eller dødsfaldet var sket i forbindelse med en forbrydelse, hvor politi og kriminalteknikere gennemførte omfattende efterforskning, blev vedkommende ikke inkluderet i projektet.

6.3 OBDUKTIONSPROTOKOLLEN

Obduktionsprotokollen i SURVIVE afveg fra den vanlige retslægelige obduktion ved, at der blev fokuseret på registrering af flere og mere målrettede parametre og ved, at der på det materiale, som almindeligvis udtages i forbindelse med en obduktion (blod, urin, øjenvæske og vævsprøver), blev udført et mere systematisk og målrettet undersøgelsesprogram rettet mod viden om sygdomme og dødsårsager hos personer med psykisk sygdom. Der blev ikke udtaget andre eller større prøver end vanligt, men flere.

Der blev forud for obduktionen, som ved alle retslægelige obduktioner, foretaget en CT-scanning, men for SURVIVE med en udvidet analyse, blandt andet registrering af mængden af kalk i hjertets kranspulsårer (calciumscore), organ- størrelser og -forandringer, herunder fedtvævet lokalisation og mængde samt bløddelsforandringer i hjertet ved MR-scanning.

Der er i SURVIVE udført kendte standardundersøgelser, som har inkluderet følgende systematiske registreringer og målinger:

- ❖ Fedme: Registrering manuelt og/eller ved CT-scanning højde, vægt, BMI, taljemål samt fedtmængde lokaliseret i bughulen, omkring nyrerne og i underhuden (under og over talje niveau)
- ❖ Sukkersygestatus: Ved retskemisk analyse af blod og urin
- ❖ Kolesterol- og fedtsyrestatus: Ved retskemisk analyse af blod
- ❖ Stofskiftehormonstatus: Ved retskemisk analyse af blod
- ❖ Væskebalance: Ved retskemisk analyse af blod og urin
- ❖ Bakteriologi: Screening for bakterier og virus ved klinisk mikrobiologisk analyse af blod, spinalvæske, lunge-, hjerte-, hjerne-, lever-, og tonsilvæv
- ❖ Mikroskopi ved standard farvemetoder til lysmikroskopi af kranspulsårer, hjerte-, lever-, fedt-, muskel-, skjoldbruskkirtel- og nyrevæv
- ❖ Undersøgelse for lægemidler og misbrugsstoffer: Ved standard retskemiske undersøgelser på blod, urin, lever- og hjernevæv

Ud over standardundersøgelserne er der dels udviklet og anvendt en række nyere udviklings- og forskningsrelaterede metoder, som omfatter:

- ❖ Stereologi: Volumenbestemmelse af fedtvæv, volumenbestemmelse af graden af bindevæv i hjertet, fraktionsbestemmelse af modent/umodent fedtvæv, graden af inflammation i fedtvævet, graden af fedtcelleforekomst i lever, hjerte og muskel og graden af knogledensitet, tykkelsen af binyrebarken
- ❖ Calciummåling i kranspulsårerne: Udføres ved CT-scanning og ved måling af total calciumindhold i kranspulsårerne ved måling af kalkindholdet i afkalkningsvæsken før præparering til mikroskopi. Endvidere indgår der også calciummåling på knogler for at måle tætheden af knoglevævet
- ❖ Forsnævringsgrad af kranspulsårerne: Forsnævring registreres ved CT-scanning med kontrast
- ❖ Genetikken består af etablerede metoder til registrering af genvariationer (forandringer i arveanlæg). Genvariationer kan føre til, at kroppens evne til at omdanne fx medicin er ændret. Blod og hjerte-, hjerne- og levervæv er undersøgt for genforandringer med betydning for medicinomsætning og bivirkninger heraf. En af bivirkningerne er hjerterytmeforstyrrelser, som også kan være arveligt betinget uden brug af medicin. Fedtvæv er genetisk undersøgt for evnen til at gå fra umodent til modent fedtvæv.
- ❖ MR-scanninger med henblik på registrering af væskeophobning i hjertemusklen samt volumenbestemmelse af hjerneområdet hippocampus
- ❖ Måling af markører for stress i hår-, urin- og rygmærsvæskeprøver

6.4 SAMTYKKEPROCESSEN

Efter lov om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter § 8 stk. 1, blev pårørende til de afdøde spurgt om lov (informeret samtykke) til at anvende væv udtaget ved SURVIVE-obduktionen til brug for forskning og udvikling i forbindelse med SURVIVE-projektet.

Samtykkeprocessen blev indledt med afsendelse af et brev til den afdødes pårørende, med information om at vedkommende enten selv kunne tage kontakt eller ville blive kontaktet vedrørende SURVIVE-projektet. I samme brev var vedlagt informationsfolder om SURVIVE-projektet samt en samtykkeblanket. Ved den efterfølgende samtale med den pårørende kunne oplysninger om projektet uddybes og eventuelle spørgsmål om projektet besvares. På baggrund af den skriftlige og mundtlige information afgav den pårørende enten samtykke eller afslog. Der blev i overensstemmelse med lovgivningen alene taget kontakt til nærmeste pårørende, samme person som ifølge politirapporten også havde afgivet samtykke til, at der kunne foretages en obduktion.

Forud for indhentning af samtykker, var der i SURVIVE-projektet nedsat et team af læger, der havde gennemgået en sparring med psykologer for at være klædt på til at håndtere mennesker i sorg, idet projektets styregruppe var helt bevidste om det ubehagelige i at blive kontaktet angående et ønske om forskning umiddelbart efter et dødsfald i familien.

Generelt oplevede vi et stort behov hos de pårørende for at tale om dødsfaldet samt et lige så stort behov for at komme en dødsårsag nærmere og også en anerkendelse af at nogen tog disse for tidlige dødsfald alvorligt.

Selvom det i mange tilfælde er ubehageligt at blive mindet om sine pårørendes død ved forespørgslen om samtykke, var der knap 90% af de pårørende, som samtykkede til at deres afdøde pårørendes væv og obduktionsdata kunne anvendes i SURVIVE.

I de tilfælde hvor de pårørende afstod for at samtykke er væv udgået af projektet. Lov om de videnskabsetiske komite system kræver også, at hvis der opstår nye forskningsønsker, som ikke er inkluderet i den givne information, skal de pårørende spørges på ny, derfor blev det også i forbindelse med samtalen med de pårørende registreret om de ikke ønskede yderligere henvendelser. Hvis der ikke kunne opnås kontakt med de pårørende, på trods af at deres opholdssted og kontaktdata var kendt, udgik den afdøde også af projektet.

På baggrund af samtykkeprocessen er der således væv, prøver og analyser fra i alt 443 af de oprindeligt 500 inkluderede personer.

6.5 REGISTERSAMKØRING

Der er på alle personer i SURVIVE indhentet baggrundsoplysninger samt helbredsoplysninger om såvel somatisk som psykiatrisk sygdom samt udførte undersøgelser og behandling heraf i sygehusvæsenet. Oplysningerne er indhentet ved at anvende de danske sundhedsregistre via de afdødes personnumre. Alle registerdata er først indhentet efter der er søgt og opnået tilladelse ifølge gældende datatilsynsregler til at modtage personhenførbare oplysninger.

Følgende registre er blevet anvendt til samkøring:

- ❖ Landspatientregisteret
- ❖ Dødsårsagsregisteret
- ❖ Det Centrale Psykiatriregister
- ❖ Register om Tvang i Psykiatrien
- ❖ Registret over Stofmisbrugere i Behandling
- ❖ Lægemiddelstatistikregistret
- ❖ Det Nationale Alkoholbehandlingsregister
- ❖ CPR-registret
- ❖ Sygesikringsregistret

Ikke alle registeroplysninger er færdigbearbejdede til denne rapport men indgår i igangværende og fremtidige forskningsprojekter på kohorten.

6.6 BIOBANKER OG DATABASER

Udtaget vævsmateriale ved obduktionen indgår i SURVIVE forskningsbiobanker. Ved udgangen af 2018 er der således etableret en national SURVIVE data- og biobank, der indeholder obduktionsrelaterede data og humant væv udtaget ved obduktionerne. Denne er godkendt af Datatilsynet (referencenummer: SUND-2016-16) og den Nationale Videnskabsetiske Komite (referencenummer: 1305373).

Formålet med biobankerne er at sikre data til fremtidig forskning og metodeudvikling. Brug af det biologiske materiale vil til enhver tid kun blive anvendt i kommende projekter på baggrund af fornyet informeret samtykke.

Der er oprettet følgende databaser på baggrund af ovenstående data:

- ❖ Hoveddatabase
- ❖ Døds måde- og dødsårsagsdatabase
- ❖ Database om øvrige sygdomme fundet ved obduktionen (endnu ikke endeligt verificeret)
- ❖ Samtykkedatabase
- ❖ Toksikologidatabase (endnu ikke endeligt verificeret)
- ❖ Biokemidatabase
- ❖ Databaser med specifikke delprojekt resultater

6.7 DELPROJEKTER – OVERSIGT

Figur 3 nedenfor giver en oversigt over de delprojekter der på nuværende tidspunkt er tilknyttet SURVIVE projektet. Nogle er afsluttet og andre er fortsat i gang, hvert delprojekt har sin specifikke resultatdatabase, som indgår i den samlede data og biobank under SURVIVE. Disse specifikke resultatdatabaser består som hovedregel kun af udvalgte cases fra SURVIVE og sjældent af hele SURVIVE populationen.

SURVIVE FORSKNINGSPROJEKTER — 2018

Ph.d. & postdoc projekter (helt eller delvist finansierede)

Patoanatomiske organforandringer

Farmakologi, CVD og SUD
Anne Bugge, SDU

Databearbejdning

Metabolisme og inflammation

Fedtvæv vs CVD
Martin Roest Christensen, KU

AFSLUTTET

Prognostiske markører for CVD

Calciumscore og billeddiagnostik
Alexandra Gheorghe, KU

AFSLUTTET

Polyfarmaci

Mono/polyfarmaci vs arytmie og SCD
Christian Fyhn Reuss, AU

AFSLUTTET

Hjertemorfologi og MRI

Patologiske forandringer vs T2-quantificering
Christina Jacobsen, KU

Databearbejdning

Antipsykotisk medicin og osteoporose

Eva Forsom, AU

I gang

LQTS

Genetisk betinget hjertearytmi vs SCD
Kristine Boisen Olsen, KU

Artikeludkast

Dobbeltdiagnoser

Misbrug og psykisk sygdom
Line Kruckow, KU

I gang

Segmenteret håranalyse

Lægemidler, misbrugsstoffer og cortisol
Kamilla Nyborg Nielsen, KU
Karen Rygaard Poulsen, KU

I gang

Psykofarmaka og misbrugsstoffer

Vurdering ved væv og biologiske væsker
Kristian Linnet, KU

AFSLUTTET

Stress-relaterede forandringer

Studie af celler og hormoner
Johannes Rødbro Busch, KU

I gang

Genetikken bag skizofreni

Studie af genetiske markører
Sofie Lindgren og Jeppe Dyrberg, KU

I gang

CYP-aktivitet i leverceller

Bestemmelse af enzymaktivitet i levervæv
Kata Wolff Pedersen, AU

I gang

Øvrige projekter (skolar- og forskningsårsprojekter)

Medikamentelt induceret nyreskade

Simone Christoffersen, SDU

AFSLUTTET

Virtuel organmåling (CT og MRI)

Metodeudvikling
Lykke S. Jakobsen, KU

AFSLUTTET

Fedme og fede hjerter

Pernille Holm-Heimdal, KU

AFSLUTTET

Kan stress måles?

Væv og organer involveret i stressrespons
Sissel Lundemose, KU

AFSLUTTET

Fedtophobning i hjertet

Medicin eller livsstilssygdom?
Ida Marie Svendsen, KU

I gang

Figur 3. Delprojekter under SURVIVE.

7.1 STYREGRUPPE OG ARBEJDSGRUPPER

SURVIVE er blevet til ved et samarbejde mellem de tre retsmedicinske institutter i Danmark. Projektet og samarbejdet ledes af statsobducent og professor Jytte Banner, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet. Styregruppen består endvidere af repræsentanter fra Institut for Retsmedicin på Aarhus Universitet (professor, statsobducent Lene Warner Thorup Boel) og Retsmedicinsk Institut ved Syddansk Universitet (professor, statsobducent Jørgen Lange Thomsen, nu emeritus og herefter professor, statsobducent Peter Leth). Til styregruppen er endvidere tilknyttet projektkoordinator Professor Niels Lynnerup, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet.

Ved SURVIVE projektets start blev nedsat et rådgivende udvalg, som imidlertid aldrig rigtig blev taget i brug da arbejdsgrupperne beskrevet herunder overtog funktionerne tiltænkt det rådgivende udvalg. I arbejdsgrupperne er repræsentation af fagligt højt kvalificerede personer inden for andre specialer og en del af arbejdsgruppens medlemmer har aktier i et eller flere delprojekter.

Retspatologi

Christina Jacobsen, Vicestatsobducent, KU
Tidligere vicestatsobducent Gyda Lolk Ottesen, KU
Vicestatsobducent Peter Thiis Knudsen, SDU

Klinisk patologi

Professor Ulrik Baandrup, AAU
Professor Niels Marcussen, SDU
Klinisk lektor Sönke Detlefsen, SDU

Psykatri

Professor Merete Nordentoft, KU
Professor Martin Balslev, KU
Klinisk lektor John Teilmann Larsen, SDU

Toksikologi

Professor Kristian Linnet, KU
Lektor Sys Stybe Johansen, KU
Seniorforsker Jørgen Hasselstrøm, AU
Retskemiker Jakob Jornil, AU

Statistik

Seniorforsker Heather Boyd, Statens Serum Institut, KU
Professor Niels Lynnerup, KU

Radiologi

Professor Carsten Thomsen, Sjællands Universitetshospital
Dr. Karl Erik Jensen, Rigshospitalet,

Osteologi

Professor Ellen Margrethe Hauge, AU
Lektor Michel Dalstra, AU

Genetik

Professor Niels Morling, KU
Seniorforsker Claus Børsting, KU

Kardiologi

Klinisk Lektor Klaus Fuglsang Kofoed, Rigshospitalet
Dr. Niels Vejstrup, Rigshospitalet

Farmakologi

Professor Jørgen Rungby, AU, KU

Antropologi

Professor Niels Lynnerup, KU

Neuroanatomi

Professor Emeritus Morten Møller, KU

7.2 SAMARBEJDE I ØVRIGT

Der er i øvrigt indgået samarbejde med dels andre større projekter og også afdelinger der har besiddet ekspertise inden for analyse og metodeområder taget i brug i SURVIVE projektet. Disse samarbejder omfatter bl.a.:

- ❖ Copenhagen General Population Study ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital
- ❖ CHANGE-kohorten ved Psykiatrisk Center, Region Hovedstaden,
- ❖ Statens Serum Institut
- ❖ Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
- ❖ Klinisk Farmakologisk Afdeling, Rigshospitalet
- ❖ Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet
- ❖ Institut for Odontologi og Oral Sundhed, Aarhus Universitet

8 SURVIVE POPULATIONEN– EN STÆRKT SELEKTERET POPULATION

De 500 afdøde personer inkluderet i SURVIVE udgør en varieret og selekteret population, som er præget af de særlige dødsfald, som fører til et retslægeligt ligsyn i samarbejde med politiet. Det er, som tidligere nævnt, alene en juridisk beslutning, der ligger bag udvælgelsen af dødsfald, som får udført ligsyn. Beslutningen om der efter det retslægelige ligsyn skal udføres obduktion, er også politiets, men her med rådgivning fra overlæger ved Styrelsen for Patientsikkerhed og i København en retsmediciner i dennes sted.

SURVIVE-populationen er dermed karakteriseret ved at være selekteret og kan derfor ikke ses som en repræsentativ stikprøve for normalbefolkningen eller personer med en psykisk lidelse generelt.

I de nedenstående afsnit præsenteres forskellige aspekter af populationens karakteristika.

8.1 PSYKIATRISKE DIAGNOSER I SURVIVE

500 personer blev inkluderet i projektindsamlingsperioden på 2 år. Inklusionen var på baggrund af en mistanke om psykisk sygdom. SURVIVE populationen består af 443 personer efter udeladelse af de afdøde, hvis pårørende ikke gav samtykke til at indgå i SURVIVE projektet. Efter at have suppleret SURVIVE-populationen med dataudtræk fra bl.a. Landspatientregistret (LPR) har vi kunnet koble de psykiatriske diagnoser, som var blevet stillet på de enkelte personer til deres obduktionsresultat. Vi har i denne rapport valgt at gruppere de psykiatriske diagnoser i fire grupper.

Grupperne er dannet ud fra WHO's diagnosesystem, ICD10, kapitel V: Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser inkl. psykiske udviklingsforstyrrelser. Ved forekomst af mere end én psykiatrisk diagnose, er den sværeste psykiske lidelse valgt – det vil sige, at afdøde kan have mere end én psykiatrisk diagnose, men kategoriseres kun i én diagnosegruppe.

I SURVIVE opereres med følgende fire kategorier af psykiske lidelser, opstillet i hierarkisk rækkefølge (for ICD10 inddeling og undergrupper se bilag 1):

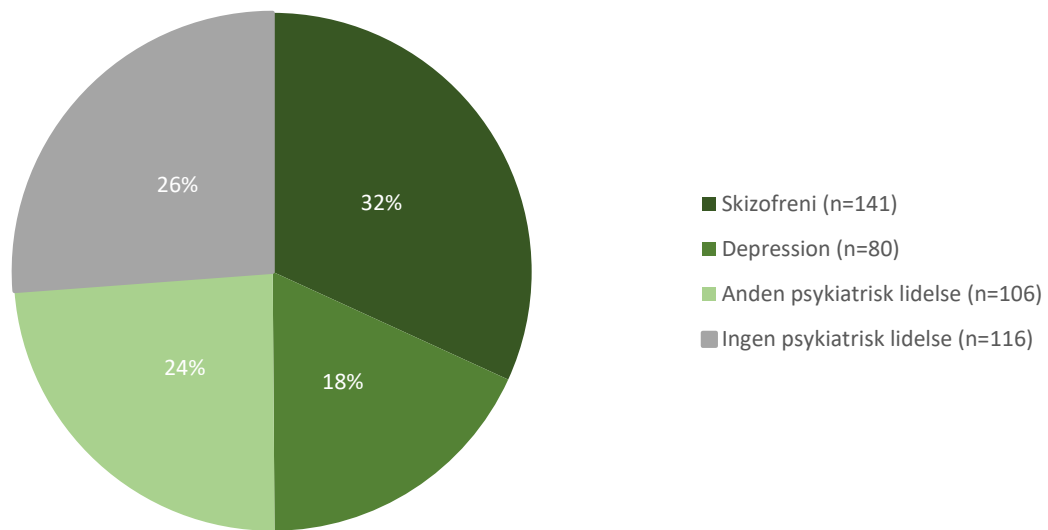
- ❖ Skizofreni
- ❖ Depression
- ❖ Anden psykiatrisk lidelse
- ❖ Ingen psykiatrisk lidelse

Fraværet af en psykiatrisk diagnose i Landspatientregisteret udelukker ikke tilstedeværelsen af psykisk sygdom. I Danmark behandles mange psykiske lidelser hos praktiserende læger og privatpraktiserende psykiatere, uden at patienterne henvises til psykiatrisk speciallægebehandling i sygehusvæsenet. Dette involverer bl.a. mange tilfælde af depression og stress-relaterede lidelser. Praktiserende læger rapporterer ikke diagnoser til Landspatientregistret.

Dette betyder, at den sidste gruppe – gruppen uden psykiatriske diagnoser i Landspatientregistret, stadig kan have været psykisk syge i live, men fik behandling hos egen læge/privatpraktiserende psykiater. Denne gruppe inkluderer desuden også de personer, som slet ikke var psykisk syge, men fejlagtigt blev mistænkt for dette på baggrund af de politimæssige oplysninger forud for obduktionen.

Afdøde med skizofrenidiagnose udgør 32 % af studiepopulationen, depression 18 %, anden psykiatrisk lidelse 24 % og gruppen uden psykiatrisk lidelse udgør 26 % (se Figur 4).

FORDELING DIAGNOSEGRUPPER



Figur 4. Fordeling af SURVIVE populationen i fire diagnosegrupper. Totalpopulation N=443.

I gruppen med skizofreni har 13 % (n=18) udelukkende en skizofrenidiagnose, 3 % (n=4) både en skizofreni- og depressionsdiagnose, 66 % (n=93) har skizofreni og en anden psykiatrisk diagnose end depression og 18 % (n=26) har både en skizofreni-, depressions- og anden psykiatrisk diagnose.

I gruppen med depression har 11 % (n=9) udelukkende en depressionsdiagnose og de resterende 91 % (n=73) har både en depressionsdiagnose og en anden psykiatrisk lidelse.

I gruppen med anden psykiatrisk lidelse har 38 % (n=40) én psykiatrisk diagnose, 39 % (n=41) har to psykiatriske diagnoser og 23 % (n=25) har tre eller flere psykiatriske diagnoser. I figur 5 ses fordelingen af psykiatriske diagnoser i gruppen med anden psykiatrisk lidelse.

PSYKIATRISKE DIAGNOSER I GRUPPEN *ANDEN PSYKIATRISK LIDELSE*

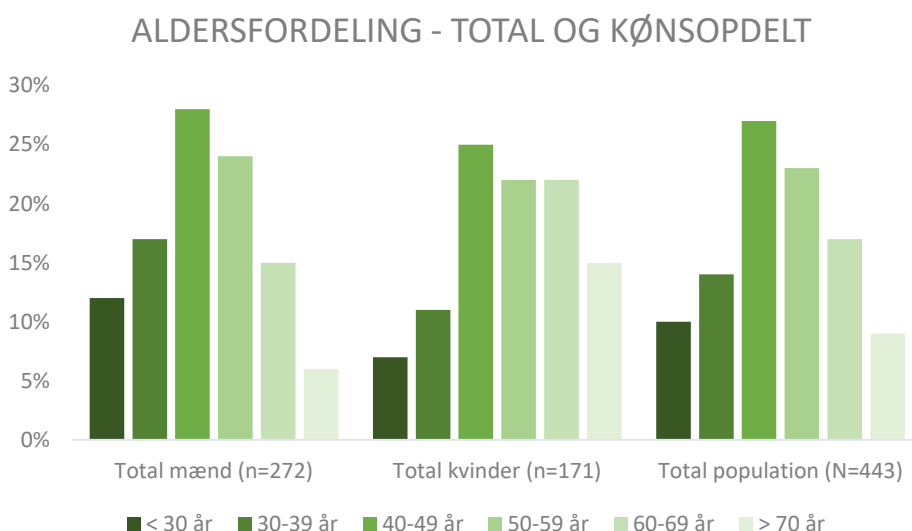


Figur 5. Procentfordeling af psykiatriske diagnoser i gruppen med anden psykiatrisk lidelse (N=106). Figuren angiver fordelingen af diagnoser uden hensyntagen til hvorvidt afdøde havde mere end én diagnose. Bemærk at summen er mere end 100%, idet den enkelte kan have diagnoser inden for flere grupper.

8.2 KØN- OG ALDERSFORDELING

8.2.1 Køn- og aldersfordeling

61 % af SURVIVE populationen består af mænd. Gennemsnitsalderen for hele populationen er 50 år, hvor mænd generelt er yngre (48 år) end kvinderne (54 år), se tabel 1.



Figur 6: Procentuel aldersdistribution i SURVIVE-populationen, total og opdelt i køn. N = antal.

	Total mænd (n=272)	Total kvinder (n=171)	Total population (n=443)
Gennemsnitsalder (år)	48	54	50
Median alder (år)	46	54	49
Aldersspænd (år)			
Minimumalder	18	17	17
Maksimumalder	88	94	94

Tabel 1: Gennemsnitsalder, median alder og aldersspænd for SURVIVE-populationen, total og opdelt i køn. N = antal.

8.2.2 Køns- og aldersfordeling, diagnosegrupper

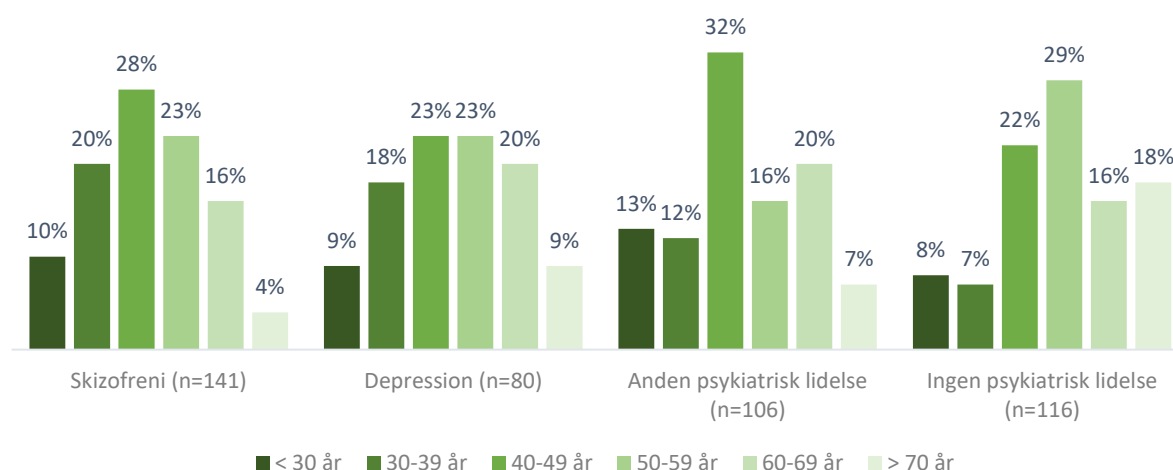
Kønsfordelingen blandt diagnosegrupper fremgår af tabel 2.

	Skizofreni (n=141)		Depression (n=80)		Anden psykiatrisk lidelse (n=106)		Ingen psykiatrisk lidelse (n=116)	
	K n=45	M n=96	K n=39	M n=41	K n=35	M n=71	K n=52	M n=64
Køn	32 %	68 %	49 %	51 %	33 %	67 %	45 %	55 %

Tabel 2: Kønsfordeling blandt SURVIVE-population, opdelt på diagnosegruppe. N = antal.

Gruppen med skizofreni har laveste gennemsnitsalder ved død (47 år) og døde gennemsnitligt 8 år tidligere end gruppen uden psykiatrisk lidelse (tabel 4). Vi fandt ingen kønsforskelle i gennemsnitlig alder i grupperne med skizofreni eller depression, men blandt gruppen med anden psykiatrisk lidelse og gruppen uden psykisk sygdom er kvinderne omtrent 10 år ældre ved død end i gruppen af kvinder med skizofreni (tal ikke vist i herværende rapport). Aldersfordelingen i de fire diagnosegrupper fremgår af figur 7.

ALDERSDISTRIBUTION BLANDT DIAGNOSEGRUPPER



Figur 7: Procentuel aldersfordeling (10-årsintervaller) i SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegruppe. N = antal.

	Skizofreni (n=141)	Depression (n=80)	Anden psykiatrisk lidelse (n=106)	Ingen psykiatrisk lidelse (n=116)
Gennemsnitsalder (år)	47	50	49	55
Median alder (år)	46	50	47	54
Aldersspænd (år)				
Minimumsalder	21	18	18	17
Maksimumsalder	76	81	93	94

Tabel 3: Gennemsnitsalder, median alder og aldersspænd for SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegrupper. N = antal.

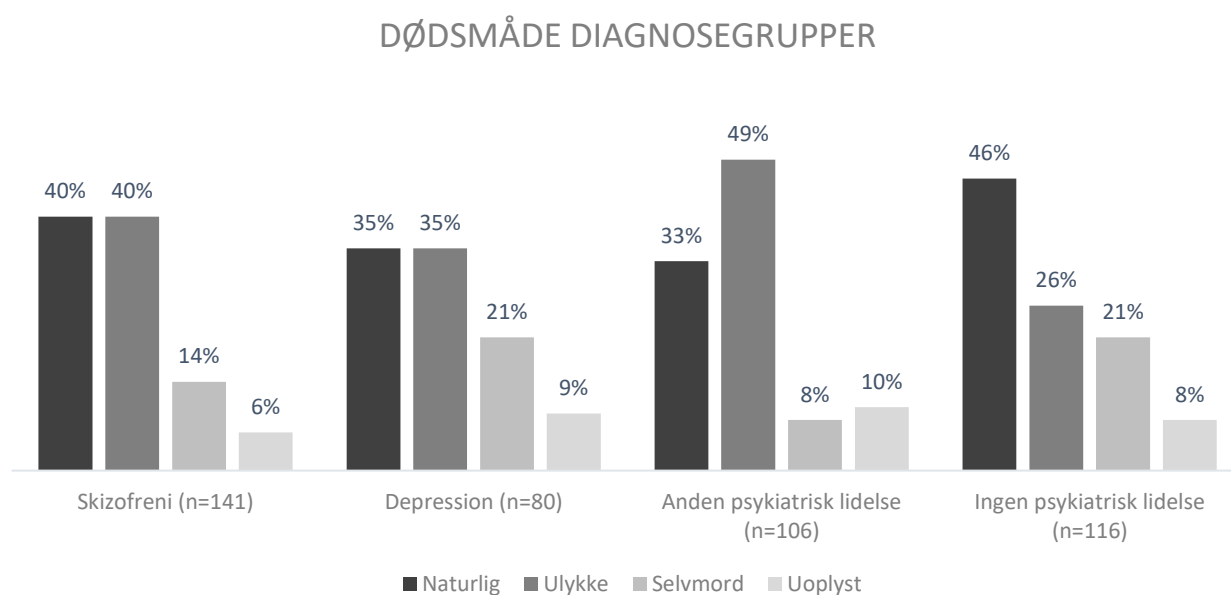
8.3 DØDSMÅDER

Døds måden dækker over måden hvorpå døden indtrådte. Den opdeles i Danmark i fem kategorier: Naturlig død, ulykke, selvmord, drab og uoplyst. Dødsårsagen er den årsag der primært førte til døden hos den enkelte, således findes der en lang række dødsårsager inden for den enkelte døds måde. Drab indgår ikke i SURVIVE populationen.

Nedenstående tabel 4 viser hvorledes døds måderne fordeler sig i SURVIVE-populationen som helhed.

Naturlig (n=173)	Ulykke (n=166)	Selvmord (n=69)	Uoplyst (n=35)
39 %	37 %	16 %	8 %

Tabel 4: Fordeling døds måde blandt den totale SURVIVE-population (N=443). N = antal.



Figur 8: Fordeling af sager efter døds måde i SURVIVE-populationen, opdelt i diagnosegrupper. N = antal.

8.4 DØDSÅRSAGER

I det følgende vises fordelingen af dødsårsager i SURVIVE-populationen. Dødsårsagerne er grupperet i overordnede kategorier ud fra WHO's diagnosesystem, ICD10. De overordnede SURVIVE-dødsårsagskategorier er i udvalg som følger (for underinddeling se bilag 4):

❖ FORGIFTNING

- Medicinforgiftning: T36-T39, T41-T50, X40-X41, X43-X44, X60-X61, X63-X64; Y10-Y11, Y13-Y14
- Narkotikaforgiftning: T40, X42, X62, Y12
- Alkoholforgiftning: T51, X45, X65, Y15
- Anden forgiftning: T52-T65, X46-X49, X66-X69, Y16-Y19

❖ HJERTE-/KARSYGDOM

❖ TRAUME

❖ MAVETARMSYGDOM

❖ FØLGESYGDOM TIL KRONISK ALKOHOLMISBRUG

❖ INFEKTION

❖ ENDOKRINOLOGISK SYGDOM

❖ KRÆFTSYGDOM

❖ LUNGESYGDOM

❖ SYGDOM I CENTRALNERVESYSTEMET (CNS-SYGDOM)

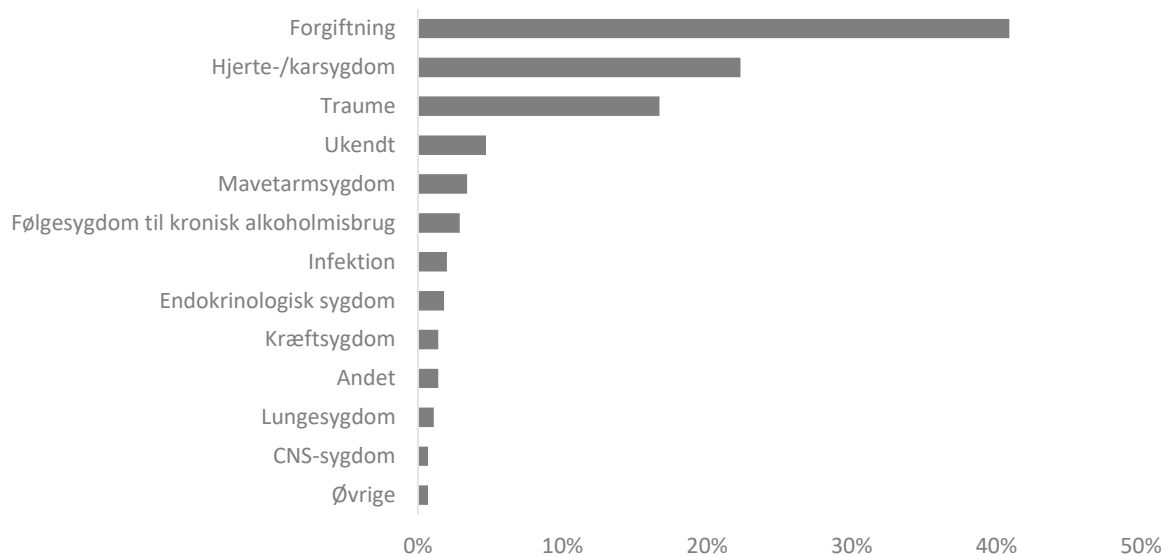
❖ BLØD- OG IMMUNSYGDOM

❖ PSYKIATRI

- Skizofreni: F20-F29
- Affektive lidelser: F30-F39
- Anden psykiatrisk diagnose: F00-F09, F40-F99

Den overordnede fordeling af dødsårsager i hele SURVIVE-populationen er listet i Figur 9, efter de hyppigst forekommende dødsårsager.

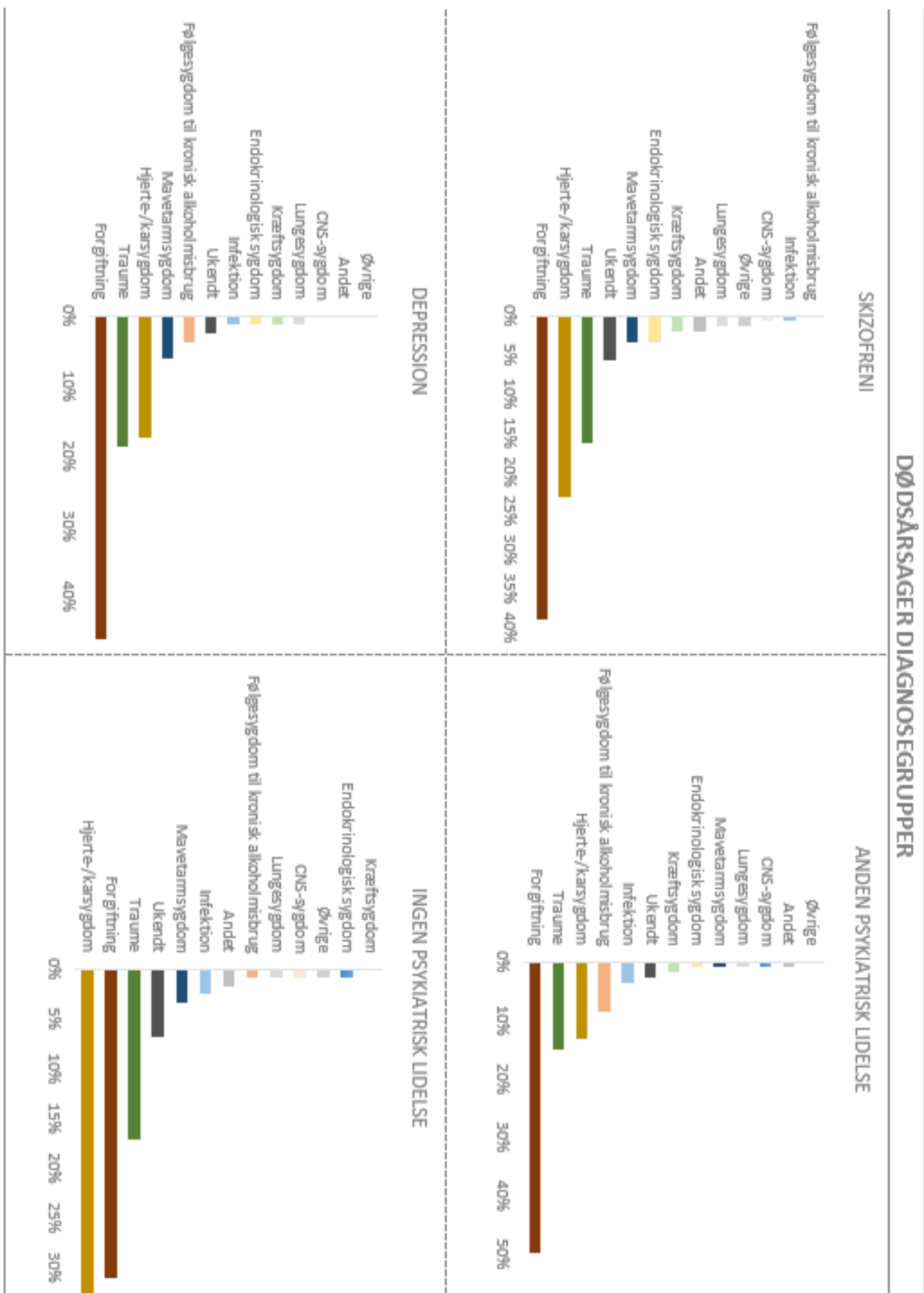
DØDSÅRSAGER I SURVIVE-POPULATIONEN



Figur 9: Procentuel fordeling af dødsårsager i SURVIVE-populationen som helhed, listet efter hyppigste dødsårsag. Dødsårsagerne er grupperet i kategorier efter WHO's diagnosesystem, ICD10. Totalpopulation N = 443.

Der fandtes ingen større kønsforskelle i forhold til hvilken andel forgiftning og hjerte-/kar udgør som dødsårsager.

Figur 10 viser fordelingen af dødsårsager i de enkelte psykiatridiagnosegrupper. I de tre grupper med registerbekræftede psykiatriske diagnoser udgør forgiftning den hyppigste dødsårsag. I gruppen uden en psykiatrisk lidelse var hjerte-karsygdom derimod den hyppigste dødsårsag, fulgt af forgiftning.



Figur 10: Procentuel fordeling af dødsårsager opdelt på diagnosegrupper.

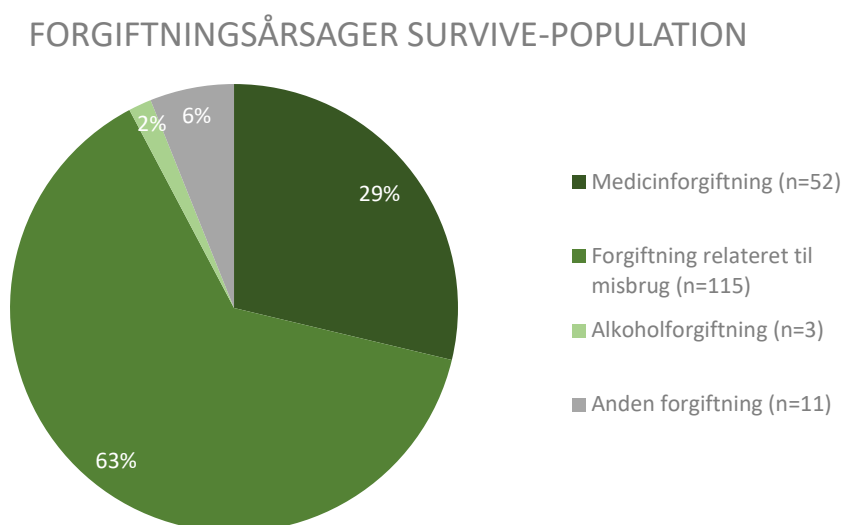
8.4.1 Hjerte-kar-sygdom

I gruppen med skizofreni var der en højere andel af kvinder hyppigere, der døde af hjertekarsygdomme (kvinder 27 %, mænd 22 %). I gruppen med depression (kvinder 13 %, mænd 22 %) samt gruppen med anden psykisk lidelse (kvinder 9 %, mænd 15 %) var der en større andel af mænd. Den højeste forekomst, og ligelig andel blandt kønnene ses hos gruppen uden psykisk sygdom (kvinder og mænd begge 33 %).

Et tidligere studie udført på retsmedicinske obduktioner, som dog ikke udelukkende var personer med psykisk sygdom, har vist en sammenhæng mellem tilstedeværelsen af mere end ét lægemiddel i blodet og pludselig hjertedød (15). Vi er derfor i gang med at undersøge om polyfarmaci kan have haft en betydning for nogle af de hjerte-/karrelaterede dødsfald i SURVIVE. Eksempelvis var der i SURVIVE blandt kvinderne med skizofreni 92 %, der havde mere end ét lægemiddel i blodet, og 83 % havde to eller flere psykofarmaka (lægemidler mod psykiatriske lidelser). Flere psykofarmaka, heriblandt antipsykotika og antidepressiva har kendte, men dog sjældne, bivirkninger i form af hjerterytmeforstyrrelser.

8.4.2 Forgiftning

Vi definerer forgiftning relateret til misbrug som et retskemisk fund af giftige niveauer i blodet af et kemisk stof, der ikke er et indregistreret lægemiddel. Kategorien ”anden forgiftning” dækker alle over kulilteforgiftning.



Figur 11: Procentuel fordeling af forgiftningsårsager blandt forgiftningstilfælde i SURVIVE-populationen. N = antal.

Der er en ligelig fordeling kønnene imellem hvad angår andel af medicinforgiftning. I de misbrugsrelaterede dødsfald udgør mændene langt størsteparten (70 %).

Blandt dødsfald forårsaget af medicinforgiftning, er den hyppigste forgiftningsårsag antidepressiva og antipsykotika (63%). Blandt forgiftningsdødsfald relateret til misbrug, udgør metadonforgiftning knap 60 %, andre opioider (inkl. codein og morfin) 16 % og andre syntetiske narkotika 10 %.

Forgiftning er den hyppigste dødsårsag blandt grupperne med en psykiatrisk diagnose. Blandt mænd med skizofreni, anden psykisk lidelse og uden psykisk sygdom dør langt de fleste af misbrugsrelateret forgiftning (hhv. 79 %, 70 %, 76 %), hvorimod mænd med depression har en ligelig fordeling mellem misbrugsrelateret- og medicinrelateret forgiftning (hhv. 47 % og 47 %).

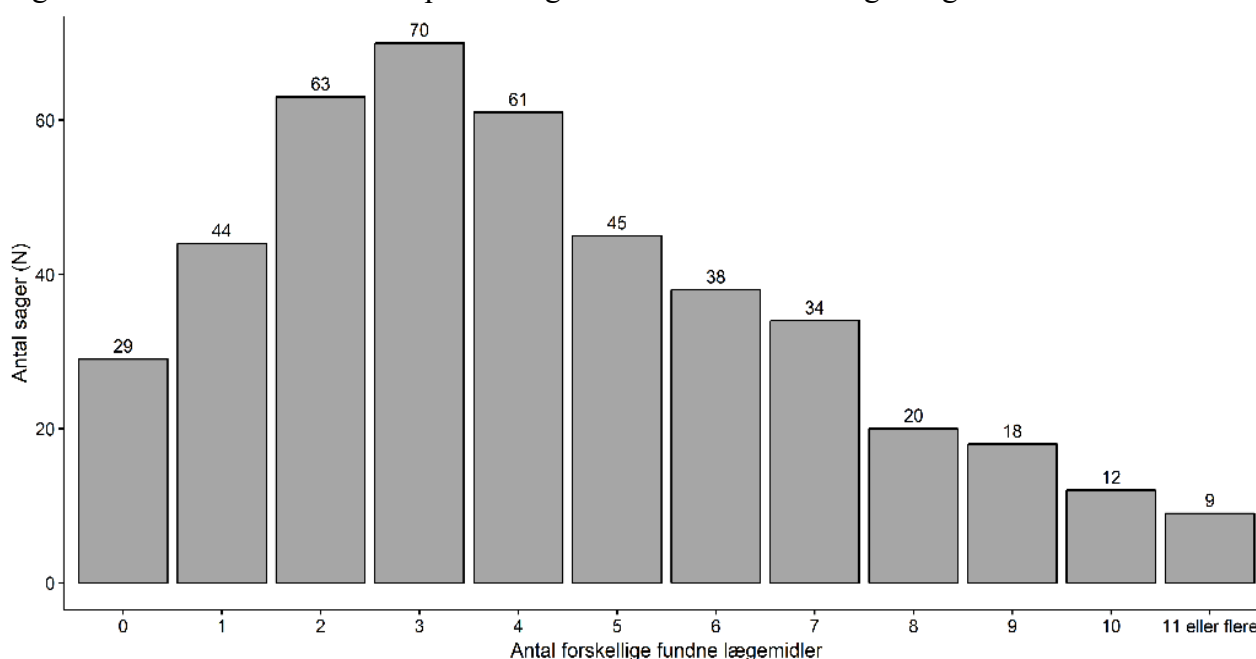
Kvinder med depression, anden psykiatrisk lidelse og ingen psykiatrisk lidelse dør hyppigst af misbrugsrelateret forgiftning (hhv. 45 %, 63 %, 58 %) og skizofrene kvinder dør hyppigst af medicinforgiftning (53 %). I 92% af alle forgiftningsdødsfald findes der mere end ét lægemiddel i blodet.

8.5 RETSKEMISK ANALYSE AF BLOD - LÆGEMIDLER OG MISBRUGSSTOFFER

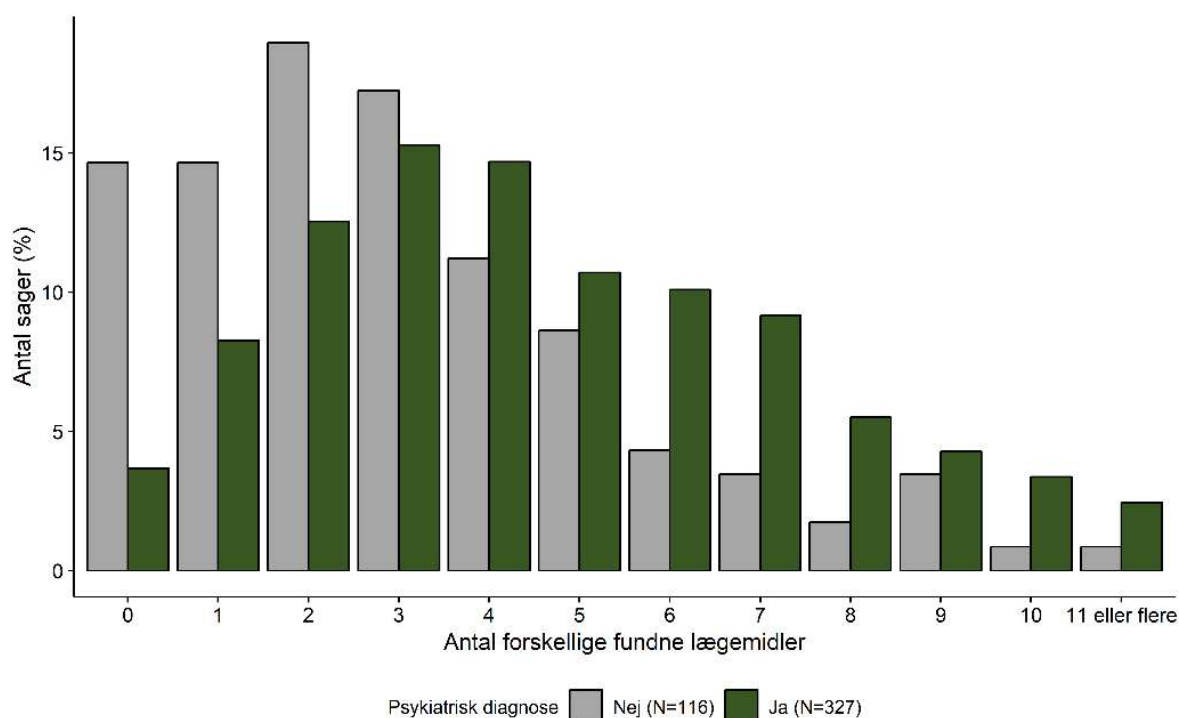
I det følgende afsnit gennemgås resultaterne af de retskemiske undersøgelser på blod-, urin- og øjenvæskeprøver udtaget under obduktionerne. Resultaterne bliver flere steder sammenholdt med registeroplysninger om recepter på de lægemidler, der blev fundet.

8.5.1 Polyfarmaci, frekvent medicin og ordination

Hos de 443 afdøde personer inkluderet i SURVIVE blev der ved retskemisk undersøgelse fundet mellem 0 og 16 forskellige lægemidler i blodet på død tidspunktet (figur 12). 93% havde mindst ét lægemiddel i blodet ved død tidspunktet og 50% havde mellem 2 og 6 lægemidler i blodet.

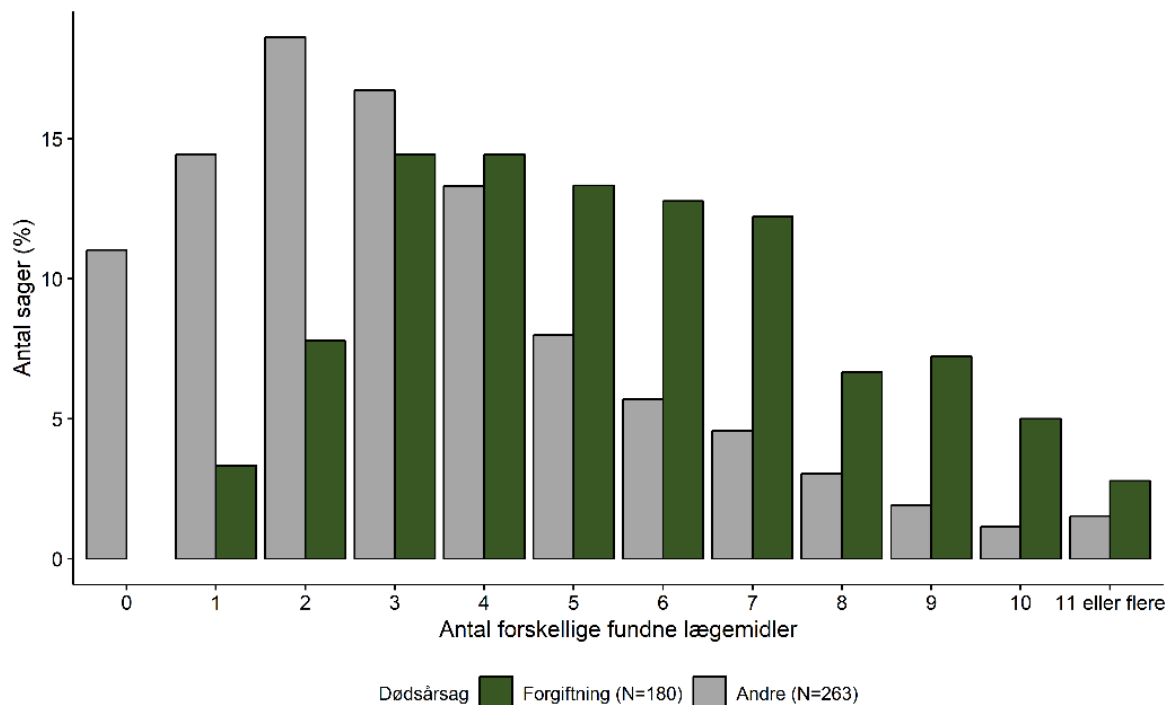


Figur 12 Fordelingen af SURVIVE sager i forhold til antallet af forskellige lægemidler, som blev fundet i blodet ved den toksikologiske undersøgelse.



Figur 13: Procentuelle fordeling af personer i SURVIVE i forhold til antallet af lægemidler i blodet på død tidspunktet fordelt på mindst en psykiatrisk diagnose og ingen psykiatrisk diagnose

Figur 14: Procentuelle fordeling af personer i forhold til antallet af lægemidler i blodet på

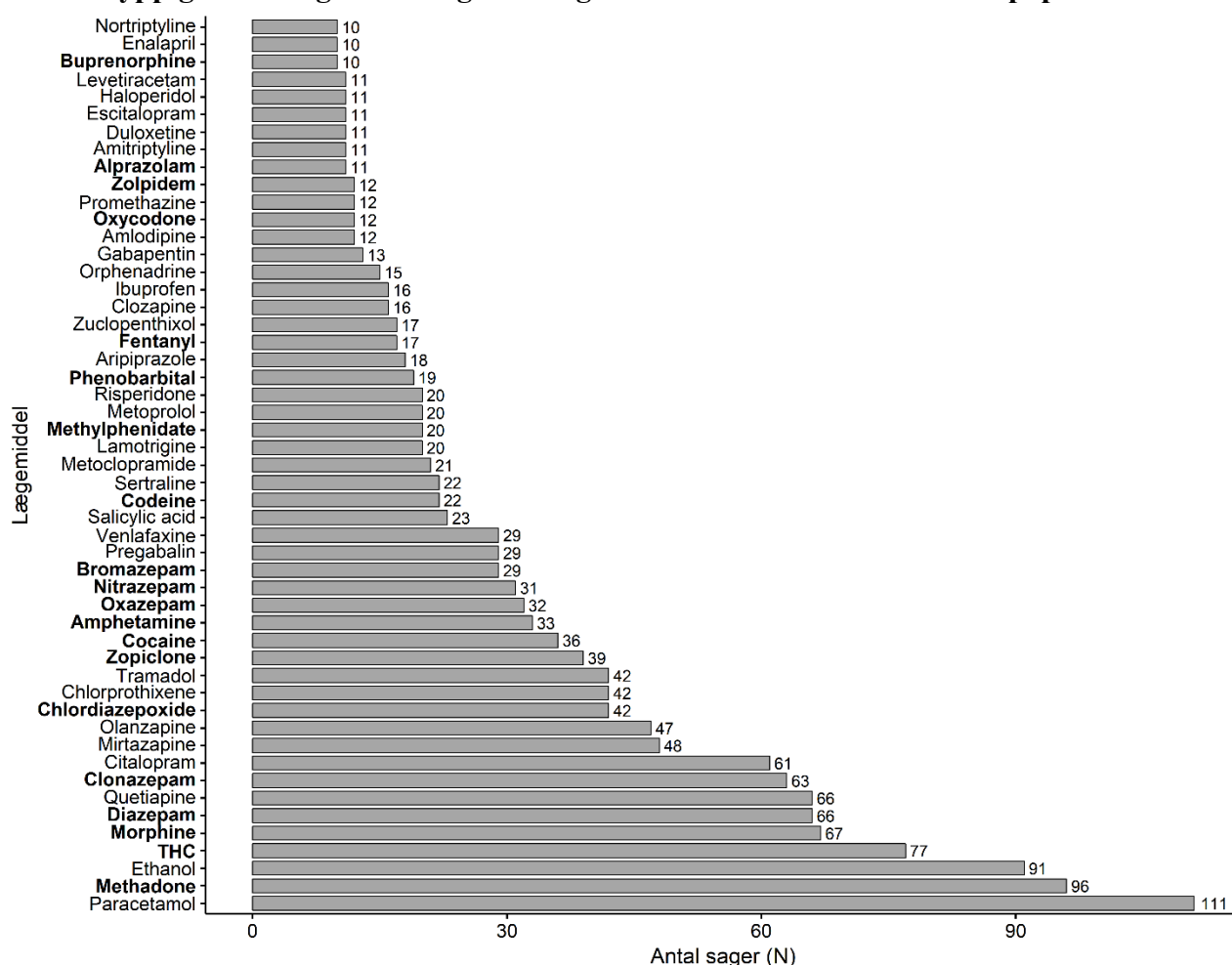


død tidspunktet og dødsårsagen forgiftning eller ej

I figurerne 13 og 14 er fordelingen af personer i SURVIVE på antallet af lægemidler i blodet delt yderligere op med hensyn til om den afdøde havde mindst én psykiatrisk diagnose eller ingen (figur

13) og om dødsårsagen var forgiftning eller ej (figur 14). Begge testede variable, altså psykiatrisk diagnose eller dødsårsag forgiftning ses at forskyde fordelingen mod højre i graferne. Begge forskydninger er statistisk signifikante ($p < 0,0001$, Mann-Whitney U Test), hvilket betyder at forekomst af psykiatrisk diagnose og forekomst af forgiftningsdød har en statistisk betydende sammenhæng med at der fandtes mere end et lægemiddel i blodet på dødstidspunktet. Der er også testet for om, der kunne findes en sammenhæng mellem antallet af lægemidler i blodet og afdødes køn, hvilket ikke var tilfældet ($p = 0.359$, Mann-Whitney U Test).

8.5.2 Hyppighed af lægemidler og misbrugsstoffer i blodet hos SURVIVE populationen



Figur 15 viser antallet af sager de enkelte lægemidler eller misbrugsstoffer er fundet i. Kun stoffer der er fundet i mindst 10 sager er vist. De lægemidler som er omfattet af 'Bekendtgørelse om euforiserende stoffer' er fremhævet med fed. Ethanol omfatter påvisning i både urin og øjenvæske, idet ethanol kan dannes i små mængder i blodet spontant efter døden. Øvrige stoffer er påvist i blod.

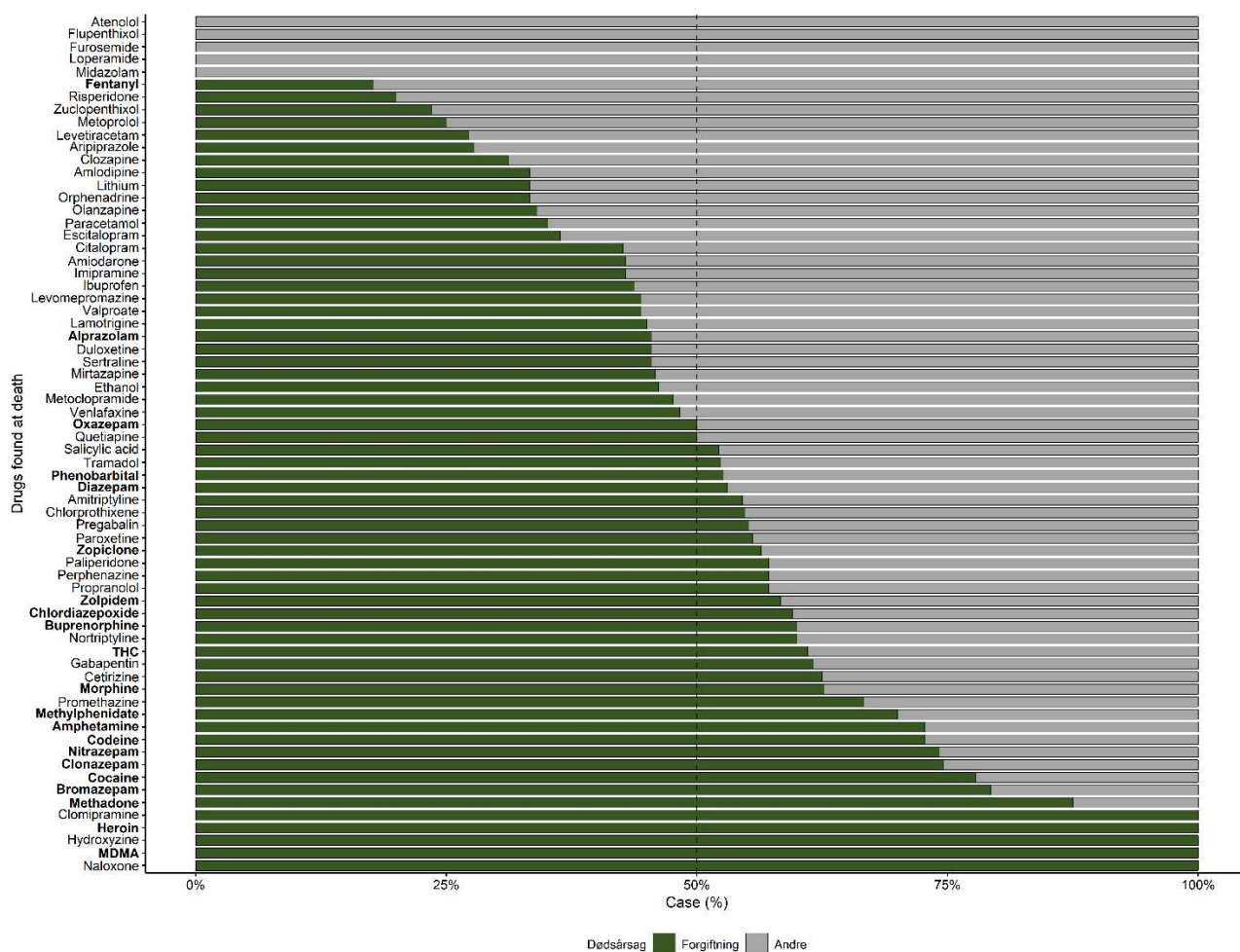
Frekvenstabellen (figur 15) ovenfor viser de lægemidler, der er påvist hos mindst 10 afdøde i SURVIVE populationen. Paracetamol er det mest hyppige lægemiddel der findes i blodet, hvilket kan hænge sammen med, at det er et meget almindelig håndkøbslægemiddel i Danmark samt anvendes som basis smertedækkende lægemiddel på hospitaler.

Methadon er det anden mest hyppige lægemiddel i SURVIVE populationen. Methadon anvendes oftest som substitutionsbehandling mod misbrug af opioider (f.eks. heroin og tramadol). Vi må derfor antage, at Methadon i SURVIVE-studiet enten er ordineret som misbrugsbehandling eller alternativt anskaffet ulovligt i misbrugsøjemed.

Af ulovlige misbrugsmidler findes amfetamin, kokain og THC (den aktive bestanddel i cannabis) i hhv. 33, 36 og 77 sager. Blandt SURVIVE-sagerne er der 126 sager (28,4 %), hvor mindst én af stofferne methadon, amfetamin eller kokain er tilstede. Lægges THC til dette, drejer det sig om 151 sager (34,1 %). Ud fra dette, er der formentlig omtrent en 1/3 af SURVIVE-sagerne, hvor der er tale om et stofmisbrug. Foruden dette er der også blandt de mere hyppige lægemidler adskillige benzodiazepiner, f.eks. clonazepam og diazepam, der alle er afhængighedsskabende lægemidler.

Til misbrugsmøntret kan der tillægges, at ethanol (alkohol) er det tredje mest hyppige stof og fundet i blodet hos 72 personer, hvor gennemsnitspromillen var 1,37.

De resterende lægemidler er overvejende antipsykotika og antidepressiva, hvor hhv. quetiapin og citalopram er de mest frekvente. En alvorlig psykisk lidelse såsom skizofreni eller alvorlig depression må antages at føre til en medicinsk behandling med disse medikamenter.



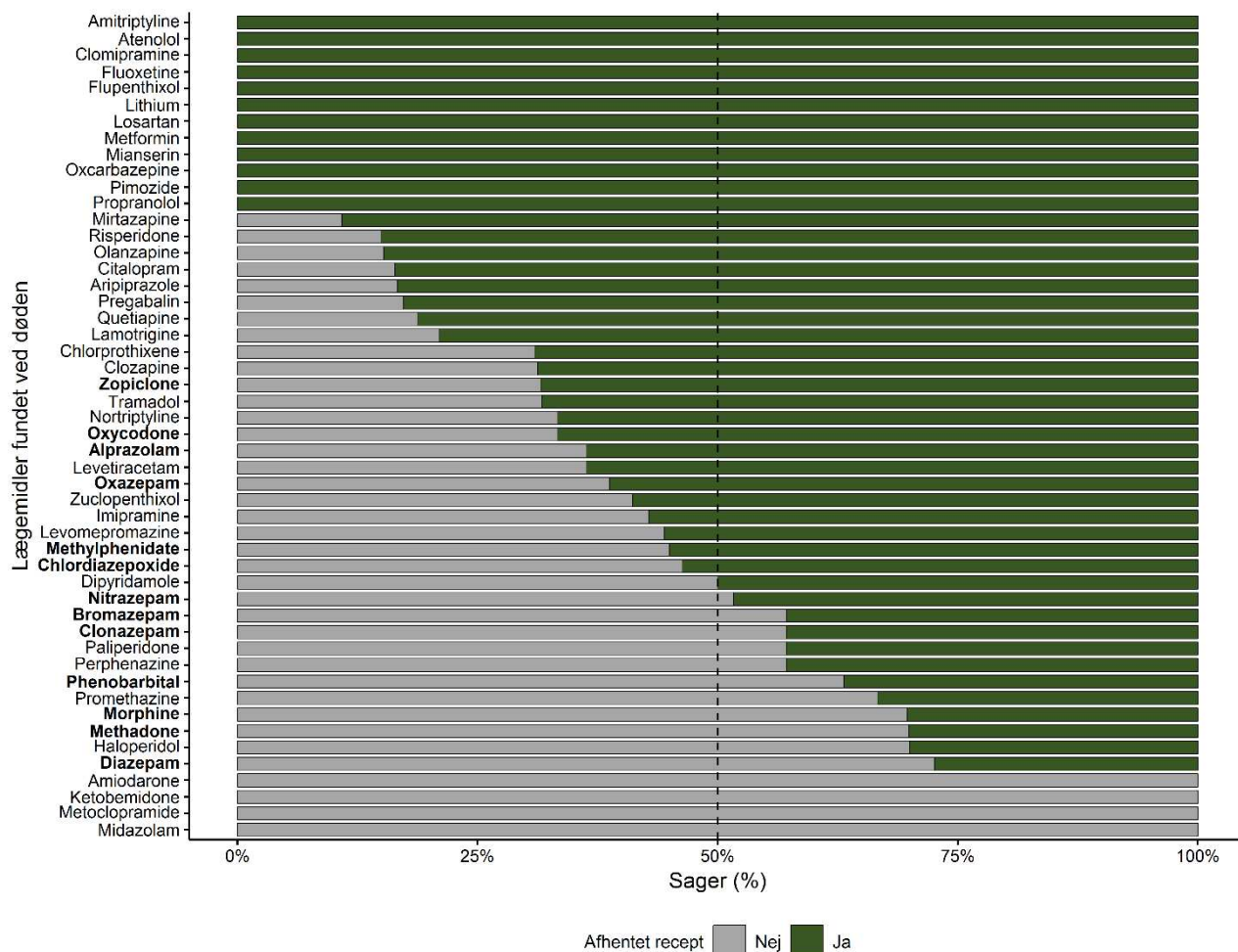
Figur 16: Andel af personer, der døde af forgiftning for hvert lægemiddel fundet i blodet. Den striplede linje indikerer 50 %. De lægemidler som er omfattet af 'Bekendtgørelse om euforiserende stoffer' er fremhævet med fed.

Figur 16 viser andelen af forgiftningsdødsfald, grupperet efter lægemidler fundet i blodet ved retskemisk undersøgelse. Figuren angiver alene om lægemidlet var tilstede i blodet, men dette er ikke ensbetydende med om lægemidlet forårsagede forgiftningen.

Ved fund af Quetiapin i blodet var dødsårsagen dog en forgiftning i 50% af tilfældene samtidig ses der blandt de lægemidler, hvor mere end 50 % af tilfældene var et forgiftningsdødsfald en overvægt af de euforiserende lægemidler. Dette kan indikere, at disse lægemidler oftere indgår i forgiftninger, men det kan ikke konkluderes alene på baggrund af denne figur. Methadon er det lægemiddel som er tilstede i flest forgiftningssager.

8.5.3 Lægeordineret versus ikke lægeordineret

Ved samkøring af registerdata fra Lægemiddelstatistikregisteret kan vi få en fornemmelse af, om det vi har påvist i blodet hos de afdøde i SURVIVE populationen var ordineret og afhentet på et apotek, dvs. medicin som afdøde var i behandling med. Vi har dog ikke data på medicin udleveret på hospitaler, bosteder eller misbrugscentre.



Figur 17 Opgørelse for hvert lægemiddel over, hvor mange afdøde, der havde afhentet en recept på apotek i perioden op til 6 måneder før dødsfaldet. De lægemidler som er omfattet af 'Bekendtgørelse om euforiserende stoffer' er fremhævet med fed.

Figur 17 er en opgørelse for hvert lægemiddel påvist i blodet ved retskemisk undersøgelse og om det var afhentet via en recept på et apotek op til 6 måneder før dødsfaldet. Af figuren ses blandt andet at ingen personer der havde Metoclopramid (et middel mod kvalme) i blodet på dødstidspunktet har afhentet en recept på dette. Det skyldes formentlig at Metoclopramid udelukkende er givet under indlæggelse på hospital, hvorved receptinformationer ikke er tilgængelig via register. Det samme gør sig gældende for Amiodaron.

Salicylsyre, Paracetamol og Ibuprofen er alle tilgængelige stoffer i form af almindelig håndkøbsmedicin, hvilket kan forklare at der ikke findes recepter for disse lægemidler.

Figuren viser også at stoffet Methadon, der anvendes primært til behandling af afhængighed, ikke er udskrevet på recept i næsten 3/4 af de dødstilfælde, hvor det findes i blodet. Dette kunne indikere at stoffet også handles illegalt.

For de fleste antipsykotika og antidepressiva, er der i op til 25 % af tilfældene ikke indløst en recept. Der er ikke et åbenlyst misbrugspotentiale ved disse lægemidler. Det er muligt at den afdøde kan

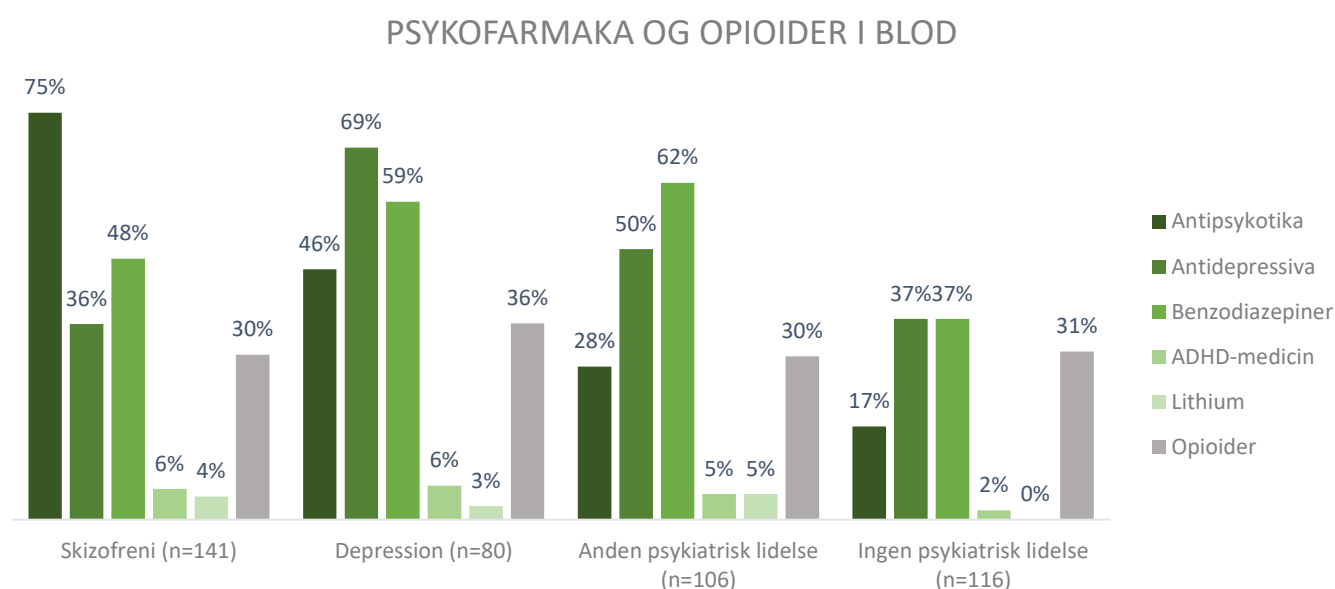
have erhvervet sig medicinen gennem et psykiatrisk behandlingssted om end indtagelse i misbrugs øjemed ikke kan udelukkes. Det ses også at antidepressiva som lægemiddelgruppe i højere grad var udstedt på recept end antipsykotika og beroligende medicin.

8.5.4 Retskemiske fund fordelt efter psykiatrisk diagnose

Dette afsnit fokuserer på hyppigheden af psykofarmaka og stærkt smertestillende medicin (opioider) fundet ved retskemisk analyse inddelt efter de fire psykiatriske diagnosegrupper. Ved opgørelse over forekomst af mere end ét lægemiddel i blodet, er her også inkluderet andre lægemidler end førnævnte to kategorier. Lægemiddelkategorierne er grupperet efter WHO's system til klassifikation af lægemidler, ATC-systemet.

Nedenstående ses oversigten lægemiddelgrupperingerne benyttet til det følgende afsnit:

- ❖ ANTIPSYKOTIKA
 - N05A (fraset N05AN Lithium): Antipsykotika
- ❖ ANTIDEPRESSIVA
 - N06A: Antidepressiva
- ❖ BENZODIAZEPINER
 - N05BA, N05CD og N03AE: Benzodiazepin-derivater
 - N05CF: Benzodiazepin-relaterede lægemidler
- ❖ ADHD-MEDICIN
 - N06B: Psykostimulantia, lægemidler benyttet til ADHD-behandling
- ❖ LITHIUM
 - N05AN: Lithium
- ❖ OPIOIDER
 - N02A: Opioider



Figur 18: Procentuel fordeling af psykofarmaka og opioider fundet ved retskemisk analyse af blod, opdelt på diagnosegrupper. N = antal.

Tilstedeværelse af mere end ét lægemiddel i blodet forekommer særlig hyppigt blandt alle de tre grupper, der havde en psykiatrisk diagnose (80-84 %, tabel 6). Tilstedeværelse af mere end ét psykofarmakum ca. dobbelt så hyppig blandt diagnosegrupperne sammenlignet med gruppen uden psykiatrisk diagnose (tabel 5).

	Skizofreni (n=141)	Depression (n=80)	Anden psykiatrisk lidelse (n=106)	Ingen psykiatrisk lidelse (n=116)
Fund af mere end et lægemiddel	84 %	83 %	80 %	65 %
Fund af mere end et psykofarmakum	69 %	74 %	58 %	34 %

Tabel 5: Fund af mere end ét lægemiddel/psykofarmakum i blod ved retskemisk undersøgelse, opdelt efter diagnosegruppe. N= antal.

8.5.5 Misbrug

Misbrug eller formodningen herom, er i denne rapport opgjort på fund af kendte lægemidler forbundet med misbrugsbehandling/substitutionsbehandling (methadon/buprenorphin), misbrugsstoffer og fund af alkohol i blodet. Der er ikke til denne opgørelse koblet med diverse registre fra da afdøde var i live og ej heller kobling til lægemiddeldatabasen. Der kan derfor ikke drages konklusioner vedrørende, hvorvidt afdøde var i behandling for opioidafhængighed eller om afdøde misbrugte lægemidlerne methadon/buprenorphin. Lægemidler forbundet med misbrugsbehandling (med tilhørende ATC-kode) og rusmidler, ses hernedenfor.

❖ SUBSTITUTIONSLÆGEMIDLER

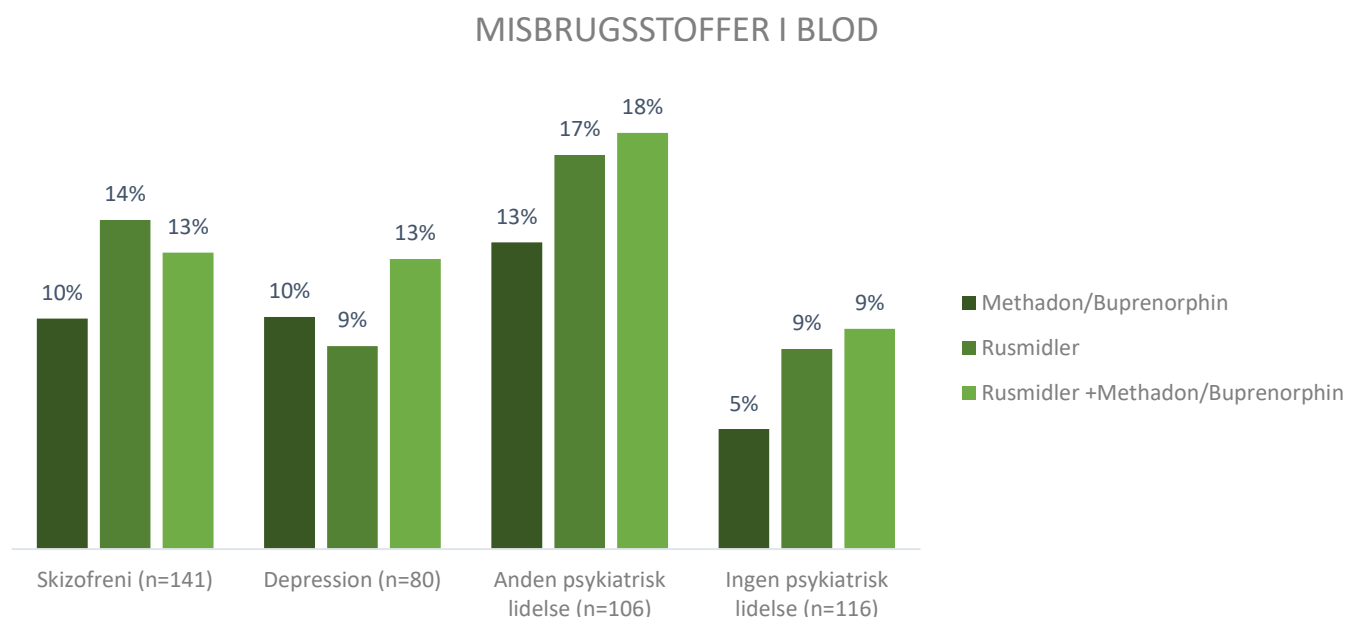
- N02BC: Lægemidler benyttet til behandling opioidafhængighed (Methadon og Buprenorphin)

❖ RUSMIDLER

- Hash (THC)
- Ecstasy (MDMA)
- Amfetamin
- Kokain
- Heroin (6-MAM, heroin-metabolit)
- Alpha-PVP (psykostimulantia, designerdrug)
- Methoxetamin (kemisk analog til ketamin)
- Flubromazepam (benzodiazepin-lignende designerdrug)

❖ ALKOHOL

- Fund af ethanol i blod uanset koncentrationsniveau



Figur 19: Forekomst af formodede misbrugsstoffer i SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegruppe. N = antal.

Misbrugsstoffer (lægemidler og rusmidler) findes i blodet hos 35 % af den samlede SURVIVE-population og hyppigst i diagnosegrupperne anden psykiatrisk lidelse (50 %) og skizofreni (37 %). Fordelingen af personer med alkohol i blodet på dødstidspunktet kan ses af tabel 6.

	Skizofreni (n=141)	Depression (n=80)	Anden psykiatrisk lidelse (n=106)	Ingen psykiatrisk lidelse (n=116)
Alkohol	14 %	29 %	24 %	20 %

Tabel 6: Andel af SURVIVE-populationen med fund af alkohol (ethanol) i blodet ved retskemisk analyse, opdelt på diagnosegruppe. N = antal.

8.6 LIVSSTILSFAKTORER - OVERVÆGT OG SUKKERSYGE

I det følgende afsnit gennemgås obduktionsfund, der relaterer til livsstilssygdommen. Resultaterne er inddelt efter de fire psykiatiske diagnosegrupper.

54 % af SURVIVE-populationen er overvægtige (57 % af mænd og 49 % af kvinder) og 22% svært overvægtige (24 % mænd, 21 % kvinder). Tabel 7 viser andelen af overvægtige og svært overvægtige i de fire diagnosegrupper. Både overvægt (BMI > 25) og svær overvægt ses hyppigst blandt personer der havde diagnosen skizofreni eller depression, hvilket er i overensstemmelse med viden om, at disse tilstande øger risikoen for overvægt.

	Skizofreni (n=140)	Depression (n=80)	Anden psykiatrisk lidelse (n=103)	Ingen psykiatrisk lidelse (n=113)
Overvægt (BMI ≥ 25)	59 %	58 %	51 %	49 %
Svær overvægt (BMI ≥ 30)	27 %	26 %	22 %	15 %

Tabel 7: Andel af overvægtige i SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegruppe. BMI = Body Mass Index, vægt i kg/højde i m².

Såkaldt prædiabetisk tilstand, hvor ”langtidsblodsukkeret” HbA1c er forhøjet som tegn på mulig ikke-erkendt sukkersyge (HbA1c > 38 mmol/mol) forekommer hos 16 % af SURVIVE-populationen, hyppigere blandt kvinder sammenlignet med mænd (hhv. 18 % og 14 %). Hyppigheden er størst blandt personer, der havde en skizofrenidiagnose (22%) se tabel 8.

	Skizofreni (n=122)	Depression (n=63)	Anden psykiatrisk lidelse (n=86)	Ingen psykiatrisk lidelse (n=95)
Prædiabetisk tilstand	22 %	8 %	14 %	14 %

Tabel 8: Forekomst af præ-diabetikere i SURVIVE-populationen, opdelt på diagnosegruppe. Præ-diabetisk tilstand defineret ud fra HbA1c-måling > 38 mmol/mol på blod ved retskemisk analyse.

9 VIDENSKABELIGE RESULTATER

I det følgende redegøres kun for afsluttede delprojekter og enkelte resultater fra endnu ikke afsluttede delprojekter.

9.1 MED FOKUS PÅ HJERTET OG LIVSSTILSSYGDOMME

9.1.1 Metabolisme og inflammation – Fedtvævs betydning for hjertekarsygdomme

Læge Martin Roest Christensen, har i november 2018 på baggrund af data og materiale fra SURVIVE forsvaret en ph.d. afhandling, der omhandler fedme og det metaboliske syndrom (MetS, se infoboks) i relation til blandt andet hjerte-karsygdom og studier til måling af såkaldt oxidativt stress i SURVIVE populationen.

Det metaboliske syndrom (MetS) er en samlebetegnelse for samtidig tilstedeværelse af mindst tre ud af fem såkaldte livsstilssygdomme. De fem tilstande er følgende:

Central fedme (øget omfang omkring maven)

Forhøjet blodtryk

Forhøjet blodsukker

Forhøjede fedtstoffer i blodet

Lavt HDL-kolesterol (i daglig tale det "gode" kolesterol)

Der er blevet udviklet en metode til påvisning af det metaboliske syndrom hos afdøde. Metoden viste sig anvendelig ved sammenligning med registerdata og den blev efterfølgende brugt i yderligere studier.

Koncentrationerne af markører for oxidativt stress (en tilstand hvor cellernes stofskifte afspores og medfører skader på cellens bestanddele, bl.a. kernesyrerne RNA og DNA) blev målt i urin og rygmarvsvæske (CSV). Vi påviste forhøjede niveauer af disse markører i urinprøver hos de afdøde i SURVIVE populationen i forhold til de niveauer levende, psykisk raske personer har. Dette kunne tyde på en højere forekomst af biologisk stress i kroppen som helhed hos personer med psykisk sygdom. Derudover indikerede vores data, at det i hjernen primært er DNA (det stabile arvemateriale) frem for RNA (det ustabile arvemateriale), som rammes af oxidative skader hos personer med psykisk sygdom.

Vi har målt størrelsen af fedtceller i fire typer af fedtvæv: fedt fra låret, fedt fra ballen, fedt omkring tarmen og fedt omkring hjertet. Fedtcellestørrelsen sammenlignede vi med forekomsten af MetS og hjerte-karsygdom. Fedtceller omkring hjertet viste sig i vores studie at hænge sammen med nedsat forekomst af hjertekarsygdom på samme måde som fedtceller på hofterne vides at gøre.

Overordnet har resultaterne af denne ph.d.-afhandling understreget brugbarheden af obduktionsbaseret materiale til at undersøge sygdomsmekanismer. Vi har etableret en model til at bestemme forekomsten af MetS blandt afdøde, hvilket kan bruges fremover til nærmere undersøgelse af dette syndrom. Vores resultater vedrørende oxidativ stress kan bidrage til udviklingen af

behandlinger rettet mod oxidativt stress blandt personer med psykisk sygdom. Slutteligt har vi påvist mulige gavnlige effekter af fedtvæv omkring hjertet, der aldrig tidligere har været beskrevet.

9.1.2 Prognostiske markører for hjertekarsygdom – Calciumscore og billeddiagnostik

Læge Alexandra Gheorghe har i sit nyligt afleverede ph.d. studie set på hjertekarsygdom, som globalt set er den hyppigste dødsårsag, med forkalkning kranspulsårerne som den mest almindelige. Relevansen af dette delstudie er begrundet i, at personer med psykisk sygdom ikke har det samme registrerede fald i antallet dødsfald relateret til hjertekarsygdom, som det er set i baggrundsbefolkningen.

Computed Tomography (CT) skanning af hjertet og CT-koronarangiografi (undersøgelse af kranspulsårerne med kontrastvæske), anvendes både i klinisk (dvs. på levende patienter) og retspatologisk regi til diagnosticering af hjerte-/karsygdom. Post-mortem CT skanning (PMCT, CT-skanning udført efter døden) anvendes i dag altid i Danmark før udførslen af en obduktion. PMCT-koronarangiografi kan også anvendes, men dette gøres ikke systematisk. Formålet med skanning er at understøtte den retspatologiske læge med hensyn til obduktionsstrategi og dokumentation af de eventuelle obduktionsfund.

Det overordnede formål med denne PhD afhandling var at undersøge venstre hjertekammers muskelmasse og forkalknings- og forsnævrings graden i kranspulsårerne ved hjælp af PMCT og PMCT-koronarangiografi. Skanningsresultaterne blev sammenlignet med obduktionsfundene inklusiv mikroskopisk undersøgelse. Vi ønskede at undersøge, om der var en sammenhæng mellem diagnostiske fund før døden og fund ved obduktionen, for dermed at bidrage til ny viden inden for retspatologisk PMCT og diagnostik, og samtidigt bidrage til dokumentation og validering af klinisk diagnostik af hjertekarsygdomme.

Forstørrelse af venstre hjertekammers muskelmasse er en kendt risikofaktor for hjertedød. På levende patienter kan denne muskelmasse vurderes ved CT, hvor den beregnes ud fra CT baseret måling af venstre ventrikels muskelvolumen. Omregningen til masse foregår ved at anvende en særlig værdi kaldet hjertemuskelmassefylde, som i litteraturen er angivet med forskellige værdier. En korrekt massefyldeværdi er en forudsætning for, at patienterne kategoriseres korrekt i syge og ikke-syge. I det første delstudie blev hjertemuskulaturens massefylde beregnet ud fra obduktionsdata. Venstre hjertekammers muskelvolumen blev bestemt ved hjælp af PMCT og venstre hjertekammers muskelvægt blev bestemt ved obduktion, den viste sig at være forskellig fra den standard, der er fulgt i klinikken i årevis således at nogle af de undersøgte levende i klinikken ikke fanges ved denne metode.

Vi undersøgte også sammenhængen mellem Agatston score (AS, et mål for forkalkningsgraden i kranspulsårerne bestemt ved CT), og den faktiske calciummængde i kranspulsårerne, som blev målt ved atom absorptions spektroskopi (AAS). Begge målinger blev endvidere sammenlignet med forkalknings- og forsnævringsgraden i kranspulsårerne påvist ved obduktionen. Derved kunne der udledes en forkalknings- og forsnævringsstatus for kranspulsårerne baseret på PM fund, der er sammenlignelig med en klinisk bestemt forkalknings- og forsnævringsstatus baseret på CT-skanninger af levende.

Endvidere undersøgte vi mulighederne for at anvende AS og PMCT koronarangiografi som et samlet værktøj i retspatologisk regi. Dette blev gjort ved at sammenligne resultaterne af de ovennævnte undersøgelsesmetoder med obduktionsfundene, inklusive den vævsmikroskopiske vurdering. AS og PMCT koronarangiografi viste høj nøjagtighed i forhold til at påvise forkalkning i kranspulsårerne og rimelig nøjagtighed i forhold til at påvise forsnævring i kranspulsårerne.

Overordnet understreger resultaterne i denne ph.d. afhandling brugbarheden af PMCT-metoder i forbindelse med obduktion. Post-mortem undersøgelse af hjertet og dets strukturer er vigtig, ikke kun for at kortlægge hjerte-kar-sygdomme og fastslå dødsårsagen, men også for at kunne styrke evidensen af kliniske hjerteundersøgelser til gavn for de levende og for at opnå direkte sammenlignelighed mellem kliniske undersøgelser og obduktionsbaserede undersøgelser.

9.2 MED FOKUS PÅ MEDICINERING OG MISBRUG

9.2.1 Polyfarmaci – Mono/polyfarmaci vs hjerterytmeforstyrrelse og pludselig hjertedød

Kemiker Christian Fyhn Reuss, ph.d. har forsvaret sin ph.d. der var baseret på viden om at en stor del af psykofarmaka har såkaldt QT-forlængende egenskaber, som, om end sjældent, kan medføre udvikling af dødelige hjerterytmeforstyrrelser og at en højere koncentration af disse lægemidler i hjertevævet er foreslået som en risikomarkør ift. lægemidlets evne til at forlænge QT-intervallet. Dertil kommer, at risikoen for udvikling af hjerterytmeforstyrrelse under behandling med QT-forlængende lægemidler, er øget hvis der samtidig er tilstedeværelse af hjertekarsygdom.

I studiet blev lægemiddelkoncentrationer i blod og hjertevæv målt og sammenlignet for otte udvalgte QT-forlængende lægemidler.

Resultaterne viste at lægemiddelkoncentrationen i hjertemuskulaturen har stor variation fra person til person. Der blev konsekvent fundet en højere lægemiddelkoncentration i hjertemuskelvæv sammenlignet med blod, helt op til 20 gange højere end det anbefalede behandlingsniveau. Studiet tyder på, at måling af lægemiddelkoncentration i blodet ikke med sikkerhed kan fortælle, hvorvidt vedkommende er i behandling med den rette lægemiddeldosis, og ej heller hvorvidt vedkommende er i risiko for hjerterytmeforstyrrelser. Herudover viste studiet, at forgiftning som dødsårsag kan overses såfremt kun blodkoncentrationen tages i betragtning.

9.2.2 Dobbeldiagnoser – Misbrug og psykisk sygdom

Læge Line Kruckow er i gang med et større epidemiologisk studie, hvor SURVIVE populationen vil blive sammenlignet med registerdata fra flere forskellige befolkningsgrupper, herunder levende personer med psykisk sygdom samt levende personer uden en psykisk lidelse. Netop i dette delprojekt forsøger vi at tage højde for at SURVIVE projektet lider under ikke at have en kontrolgruppe, hvilket forklares at studiedesignet og den lovgivning det retsmedicinske obduktioner er underlagt.

Herværende del studie forventes at kunne afdække markører for tidlig død blandt særligt sårbare. En stor del af psykisk syge kæmper med misbrugsproblematikker –såkaldte dobbeldiagnoser – og antallet ser ud til at være meget højere end hidtil antaget. Dertil kommer, at middellevetiden for

personer med både psykisk sygdom og misbrug er væsentligt lavere sammenlignet med personer, der kun har et misbrug.

Den hyppigste dødsårsag blandt de psykisk syge i SURVIVE-populationen er forgiftning. Langt størstedelen havde metadon og andre misbrugsstoffer i blodet og inklusionen i SURVIVE var ikke på baggrund af en misbrugsproblematik. Disse observationer kan tyde på, at der måske er flere misbrugere blandt personer med psykisk lidelse end tidligere antaget og at behandlingssystemet ikke helt mestre kombinationen, da det enten er rettet mod psykisk sygdom eller misbrug. Som led i dette delprojekt har vi set på den omvendte problematik, altså psykofarmaka-forbrug blandt misbrugere [17], hvor der er vist en stigning i psykofarmaka-brug/misbrug fra 0-30 % fra 1992 til 2012.

Forudsætningen for at kunne give borgere med dobbeltdiagnoser den optimale behandling er at finde ud af hvem de er. Dette delprojekt har til formål at identificere psykisk sygdom blandt misbrugere, og misbrug blandt personer med psykisk sygdom. Dette opnås ved kombination af registerforskning og retskemiske undersøgelser. Vi søger at kortlægge, hvor den profylaktiske og behandlende indsats kan forbedres og i sidste ende nedsætte risikoen for tidlig død i gruppen. Delprojektet forventes først endelig afsluttet om ca. 2 år.

9.3 MED FOKUS PÅ STRESS-RELATEREDE FORANDRINGER

9.3.1 Stress-relaterede forandringer – Studie af celler og hormoner

Læge Johannes Rødbro Busch vil ved udgangen af maj 2019 afslutte sit delprojekt om stressrelaterede forandringer. Baggrunden for dette studie er at stress er et fænomen, der hyppigt omtales i medierne og påvirker mange danskeres hverdag. Stress er et kompliceret fænomen, der omfatter både biologiske, psykologiske og sociale mekanismer. En simpel definition af stress er, at omgivelsernes krav til individet overstiger, hvad man kan præstere permanent. Kroppen er i stand til at modstå dette pres i en periode, men over længere tid er stressreaktionen skadelig.

Regulering af kroppens stressreaktion sker i hjernen, og en stressbelastning igangsætter en kædereaktion, som bl.a. fører til udskillelse af stresshormonet kortisol. Kortisol gør kroppen i stand til at håndtere kortvarigt stress, men langvarig stressbelastning og dermed langvarigt forøget kortisolniveau, synes at påvirke både hjernestruktur og kroppens organer negativt. Psykisk syge må antages at være udsat for langvarig stressbelastning grundet deres psykiske lidelse, livsstil og medicinering.

Formålet med dette delprojekt har været at undersøge sammenhængen mellem svær psykisk sygdom og de morfologiske forandringer i hjernestrukturer og binyrer involveret i stressreaktionen. Dette er udført ved at beskrive form og størrelse af hjernestrukturer via MR- og CT-scanning af hjernen, samt ved at beskrive antal, størrelse og aktivitet af de hormonproducerende celler i binyrerne via mikroskopi. Endvidere er der foretaget måling af stresshormonet kortisol i hårprøver. Vi har vist at post-mortem magnetisk resonans (PMMR)-skanning af hjernen kan bruges til fremstille områder i hjernen, der er følsomme for stress. MR er særligt god til at undersøge bløddele, såsom hjernen og har høj nøjagtighed. PMMR adskiller sig dog fra MR på levende pga. forandringer, der indtræder i kroppen efter døden. Vi fandt, at hjerneområdet hippocampus er næsten 10% mindre hos personer, der led af skizofreni, sammenlignet med afdøde uden en psykiatrisk diagnose. Det stemmer helt overens med forskningsresultater baseret på levende. Vi har dermed demonstreret, at PMMR kan blive et værdifuldt supplement til at foretage videnskabelige undersøgelser om hjernens struktur.

Stresshormonet kortisol dannes i binyrebarken. Der hersker ikke enighed om, hvorvidt kronisk stress medfører at binyrerne ændrer sig i form eller udseende. Vi undersøgte om binyrerne var større eller tungere hos afdøde med svær psykisk sygdom, men fandt ingen forskel sammenlignet med afdøde uden psykisk diagnosen. Vi foretog også en mikroskopisk undersøgelse af binyrebarkens lag, hvor vi hos afdøde med skizofreni fandt en fortykkelse af det område, hvorfra kortisol primær produceres. Dette kan tyde på, at der rent faktisk sker forandringer i binyrens opbygning ved kronisk stress, men at disse forandringer ikke kan registreres, når man kun ser på hele kirtlen. Dette resultat er ikke tidligere vist i mennesker.

Endelig har vi foretaget målinger af stresshormon i hårprøver. Denne metode har den fordel, at de repræsenterer niveauet af stresshormon i måneden op til døden indtrådte, hvor målemetoder udført på blod har repræsenteret et øjebliksbillede fra lige før døden. Planen er, at disse målinger skal sammenholdes med resultaterne fra de øvrige studier for at undersøge, om der er en sammenhæng mellem niveauet af stresshormon og de organforandringer, vi har fundet.

9.4 MED FOKUS PÅ UDVIKLING AF NYE, RETSMEDICINSKE METODER

9.4.1 Måling på knogler vha. CT

Lektor Chiara Villa har undersøgt brugbarheden af CT-skanninger til detaljeret bestemmelse af kropskomponenter: To personer med samme kropsvægt kan sagtens have en helt forskellig kropsofbygning, eksempelvis kan en normalvægtig person godt have en forøget mængde fedt omkring de indre organer, og en rask, veltrænet person kan have en kropsvægt over normalområdet idet muskler er tungere end andet væv. At kunne beregne størrelse og vægt på kroppens forskellige typer væv, f.eks. fedtmassen eller muskelmassen, har stor betydning for forskning inden for ernæring og overvægt. Dette projekt udviklede en matematisk model til at udregne volumen og vægt på bl.a. kroppens totale fedtmængde ud fra en helkrops CT-skanning. Dette er muligt, da man i SURVIVE systematisk har foretaget CT-skanning samt ved obduktionen direkte har vurderet masse og volumen af bl.a. det indre fedtvæv.

CT-skanningerne kan også bruges til at undersøge kvaliteten af modeller, som vanligvis anvendes til bestemmelse af f.eks. kropsvægt eller køn i tilfælde, hvor der kun findes skeletrester tilbage (til brug for andre retsmedicinske undersøgelser end i forhold til SURVIVE populationen). Et studie tilknyttet SURVIVE undersøgte en model til bestemmelse af køn ud fra CT-skanning af bækkenet og fandt, at man i 100% af tilfældene kunne bestemme afdødes køn alene ved at anvende målinger på bækkenknoglerne. Et andet studie undersøgte, hvor prævist kropsvægt kan udregnes ud fra målinger på knogler på en CT-skanning. Studiet fandt, at disse modeller ikke er særligt præcise, idet man fandt en unøjagtighed på mere end 10% af den faktiske kropsvægt i flertallet af målingerne.

9.4.2 Måling på organer vha. CT og MR

CT-skanning forud for obduktion er endnu ikke en udbredt undersøgelsesmetode fraset på enkelte retsmedicinske institutter, herunder de danske. CT-skanning anvendes hyppigt ved undersøgelse af levende personer. Det er dog ikke alle modeller, der er baseret på skanninger af levende, der kan overføres til skanninger på afdøde. SURVIVE har bidraget med vigtig viden om bl.a. hvor nøjagtigt man kan udmåle størrelsen af bl.a. leveren, hjertet samt fedtvævet på hjertets yderside. Derudover er modellen til bestemmelse af området hippocampus i hjernen ud fra MR-skanninger udviklet under SURVIVE. Disse resultater er udgivet i form af tekniske rapporter i videnskabelige tidsskrifter.

10 KONKLUSION

SURVIVE har standardiseret og fokuseret en obduktionsmetode baseret på eksisterende viden om følgerne af psykisk sygdom. Dette har medført en reduktion i andelen af obducerede dødsfald, hvor der ikke findes en dødsårsag, fra omkring 16% til kun 5% i denne gruppe, hvilket er et fald på 70%. Vi vurderer, at en betydelig årsag til den bedre afklaring af dødsårsager i dette projekt er den udvidede obduktionsprotokol - blandt andet de retskemiske analyser. De retskemiske analyser tilfører viden om brug og misbrug af medicin, som ikke afsløres ved selve obduktionen.

Vi har vist, at der er en betydelig samfundsmæssig gevinst ved at kende årsagerne til død, idet det kun er muligt at forebygge for tidlig død, når årsagen hertil er kendt. Dertil kommer, at pårørende nu oftere end før kan få en egentlig forklaring på årsagen deres nærmestes død.

SURVIVE peger samtidigt på, at visse undergrupper af patienter med psykisk sygdom er i forhøjet risiko for at dø for tidligt f.eks. personer, som har flere diagnoser (eksempelvis et misbrug) og hvis der er indtag af flere medikamenter samtidig. Vi har også resultater, der tyder på, at personer med psykisk sygdom er mere kronisk stressbelastede og at det påvirker deres binyrer og hjerner samt, at deres cellulære stressniveau også er påvirket. Vi har påvist, at visse typer antipsykotika tilsyneladende ophobes i hjertemuskulaturen, således at de niveauer, man måler i blodet kan være op til 20 gange lavere, hvorfor en forgiftningsmæssig koncentration i blodet ikke nødvendigvis afslører en skadelig påvirkning af hjertet og dets rytme.

Endelig er det ud fra vores erfaring med kontakten med de pårørende vigtigt at understrege, at der eksisterer et stort behov blandt de efterladte for at få svar på, hvad årsagen er, når døden indtræder for tidligt. Det er ikke kun af personlige hensyn mange pårørende ønsker denne viden, der er også af mange givet udtryk for, at viden der er baseret på obduktionerne skal kunne komme fremtidige patienter til gavn og bidrage til at forhindre, at andre personer dør af de samme årsager. De pårørendes velvilje medførte en samtykke rate på ca. 90%, til at lade data og prøver fra retsmedicinske obduktioner indgå i forskningsprojekter.

Viden om følger af psykisk sygdom og behandlingen heraf giver bedre mulighed for en målrettet behandling af de levende med psykisk sygdom, hvilket vi håber at kunne bidrage til.

11 FREMTIDIGE PERSPEKTIVER MED SURVIVE

Denne rapport har beskrevet de mange fund, der allerede nu er afstedkommet af SURVIVE, hvoraf en stor del er udgivet som videnskabelige artikler. Inden for SURVIVE fortsætter vi med yderligere at belyse, hvilke konsekvenser brug eller misbrug af psykofarmaka kan have på bl.a. hjerterytmen, nyrerne, leveren, hjertet og knoglernes styrke mm.

Vi søger også ved hjælp af genetiske undersøgelser at få svar på, om nogle personer med baggrund i arvelighed under visse omstændigheder kan være ekstra udsatte ved medicinering i forhold til påvirkning af hjertet.

SURVIVE vil, som tidligere nævnt i denne rapport, danne baggrund for et større epidemiologisk studie, der skal afdække risikomarkører for tidlig død.

Under SURVIVE er der udviklet mange obduktionsrettede metoder som også kan bruges til validering af de avancerede diagnostiske metoder, der anvendes i hospitalsvæsenet i dag til diagnostik af levende. I denne sammenhæng er det helt unikt at udnytte adgang til viden fra de døde.

Vi er også i gang med at forbedre vurderingen af betydningen af lægemidler og illegale stoffer for dødsfaldet. For eksempel måles sandsynligheden for forgiftning gennem målinger i blod og urin i vores nuværende standardundersøgelser. Men målinger af stofferne i væv så som hjerne, muskler, lever og øjne kan faktisk potentielt give et mere præcist billede af forgiftningsgraden. Hvis vi kan lave mere præcise målinger, kan vi opnå bedre viden om, hvor meget eller lidt medicin eller stof der skal til for at det kan have dødeligt udfald. Således kan det sikre, at overdosering undgås i behandlingen.

Vi vil undersøge nærmere, hvad ophobningen af fedt i og omkring hjertet har med psykofarmaka, livsstil og for tidlig død at gøre.

Øget viden om dødsårsager både forebygger dødsfald og fremmer sundhedsvidenskabelig forskning bredt, fordi dødsårsagsregistret forbedres markant. Registret bliver i vid udstrækning brugt til at forske i betydningen af forskellige livsførelser for risikoen for at dø af eksempelvis livsstilssygdomme. Men så længe metoden til at estimere dødsårsager er så overfladisk, som den er i dag, hviler store mængder af dansk forskning på et usikkert grundlag.

Der vil de næste år frem fortsat blive arbejdet på de delprojekter, der endnu ikke er afsluttet og der vil således løbende komme videnskabelige resultater fra SURVIVE. SURVIVE har anvist en unik mulighed for en national obduktionsbaseret videnscenterdannelse med etablering af gode samarbejder. SURVIVE har givet erfaring med indhentning af samtykker- kontakt til de pårørende, afdækning af deres behov for svar, herunder også udtrykt fra patientforeningerne. Et arbejde og en formidling vi vil fastholde i de kommende år.

12 FORMIDLING

12.1 POPULÆR FORMIDLING

- ❖ Deltagelse i Folkemødet på Bornholm, juni 2017, hvor SURVIVE var repræsenteret af både LAP og Københavns Universitet.
- ❖ Interview til Psykologernes fagblad
- ❖ Foredrag for Psykiatrisk afdeling Hillerød
- ❖ Dagens Medicin
- ❖ Ugebladet SØNDAG
- ❖ Kulturnatsarrangementerne
- ❖ Foredrag på Folkeuniversitetet
- ❖ Artikel i pårørendebladet Ressource fra Landsforeningen for Pårørende, efterår/vinter 2016: ”En gave fra de døde til de levende – Patologien kan rumme nøglen til et længere og bedre liv”
- ❖ Psykiatri-topmøde, arrangeret af foreningen Psykisk Sårbar.
- ❖ Deluca Tv-produktion om dødelighed i psykiatrien (sendes maj 2019 på DR)
- ❖ Forskerseminar ved Lundbeck – april 2019

12.1.1 Prisoverrækkelse

Professor og statsobducent Jytte Banner fik i april 2017 overrakt en pris for hendes indsats som leder af forskningsprojektet SURVIVE – Lad de døde gavne de levende af Landsforeningen af nuværende og tidligere psykiatribrugere, LAP.

LAP skriver: ”Vi har i LAP, blandt psykiatribrugere i det hele taget og – især – blandt behandlere i psykiatrien brug for mere konkret og veldokumenteret viden om bivirkninger og risici ved psykofarmaka. En uvildig videnskabelig gennemgang af dødsfald i psykiatrien er noget vi har ventet længe på. Dette er et vigtigt skridt for at nedbringe overdødeligheden blandt psykiatribrugere.”

12.2 VIDENSKABELIG FORMIDLING

12.2.1 Videnskabelige artikler

1. Lacoste Jeanson A, Santos F, Villa C, Banner J, Brůžek J. Architecture of the femoral and tibial diaphyses in relation to body mass and composition: Research from whole-body CT scans of adult humans. *American Journal of Physical Anthropology*. 2018;167:813–26.
2. Jeanson AL, Dupej J, Villa C, Brůžek J. Body composition estimation from selected slices: equations computed from a new semi-automatic thresholding method developed on whole-body CT scans. *PeerJ*. 2017;5:e3302.
3. Lacoste Jeanson A, Santos F, Villa C, Dupej J, Lynnerup N, Brůžek J. Body mass estimation from the skeleton: An evaluation of 11 methods. *Forensic Science International*. 2017;281:183.e1-183.e8.

4. Gheorghe AG, Jacobsen C, Thomsen R, Linnet K, Lynnerup N, Andersen CB, et al. Coronary artery CT calcium score assessed by direct calcium quantification using atomic absorption spectroscopy and compared to macroscopic and histological assessments. *Int J Legal Med* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00414-018-01998-8>
5. Mikkelsen CR, Jornil JR, Andersen LV, Banner J, Hasselstrøm JB. Distribution of Eight QT-Prolonging Drugs and Their Main Metabolites Between Postmortem Cardiac Tissue and Blood Reveals Potential Pitfalls in Toxicological Interpretation. *J Anal Toxicol*. 2018;42:375–83.
6. Christensen MR, Poulsen HE, Henriksen T, Weimann A, Ellervik C, Lynnerup N, et al. Elevated levels of 8-oxoGuo and 8-oxodG in individuals with severe mental illness – An autopsy-based study. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;126:372–8.
7. Hindsø L, Jakobsen LS, Jacobsen C, Lynnerup N, Banner J. Epicardial adipose tissue volume estimation by postmortem computed tomography of eviscerated hearts. *Forensic Sci Med Pathol*. 2017;13:468–72.
8. Christensen MR, Bugge A, Malik ME, Thomsen JL, Lynnerup N, Rungby J, et al. Establishing post mortem criteria for the metabolic syndrome: an autopsy based cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018;10:36.
9. Jakobsen LS, Lundemose S, Banner J, Lynnerup N, Jacobsen C. Forensic postmortem computed tomography: volumetric measurement of the heart and liver. *Forensic Sci Med Pathol*. 2016;12:510–6.
10. Busch JR, Lundemose SB, Lynnerup N, Jacobsen C, Jørgensen MB, Banner J. Post-mortem MRI-based volumetry of the hippocampus in forensic cases of decedents with severe mental illness. *Forensic Sci Med Pathol* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12024-019-00101-w>
11. Günther KN, Johansen SS, Nielsen MKK, Wicktor P, Banner J, Linnet K. Post-mortem quetiapine concentrations in hair segments of psychiatric patients — Correlation between hair concentration, dose and concentration in blood. *Forensic Science International*. 2018;285:58–64.
12. Kruckow L, Linnet K, Banner J. Psychiatric disorders are overlooked in patients with drug abuse. *Dan Med J*. 2016;63:42–50.
13. Mikkelsen CR, Jornil JR, Andersen LV, Banner J, Hasselstrøm JB. Quantification of 16 QT-prolonging Drugs and Metabolites in Human Postmortem Blood and Cardiac Tissue Using UPLC–MS-MS. *J Anal Toxicol*. 2016;40:286–93.
14. Günther KN, Johansen SS, Wicktor P, Banner J, Linnet K. Segmental Analysis of Chlorprothixene and Desmethylchlorprothixene in Postmortem Hair. *J Anal Toxicol*. 2018;42:642–9.
15. Survive – kan man fortælle historien bagfra? [Internet]. *Ugeskriftet.dk*. [cited 2019 Mar 29]. Available from: <http://ugeskriftet.dk/videnskab/survive-kan-man-fortaelle-historien-bagfra>
16. Banner J, Høyer CB, Christensen MR, Gheorghe A, Bugge A, Ottesen GL, et al. SURVIVE: let the dead help the living—an autopsy-based cohort study for mapping risk markers of death among those with severe mental illnesses. *Scandinavian Journal of Forensic Science*. 2018;24:7–17.
17. Møller M, Busch JR, Jacobsen C, Lundemose SB, Lynnerup N, Rath MF, et al. The accessory magnocellular neurosecretory system of the rostral human hypothalamus. *Cell Tissue Res*. 2018;373:487–98.
18. Mikkelsen CR, Jornil JR, Andersen LV, Hasselstrøm JB, Polak S. Utilizing postmortem drug concentrations in mechanistic modeling and simulation of cardiac effects: a proof of concept study with methadone. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2018;28:555–62.

19. Rodriguez Paz A, Banner J, Villa C. Validity of the probabilistic sex diagnosis method (DSP) on 3D CT-scans from modern Danish population. *La Revue de Médecine Légale* [Internet]. 2018; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878652918300725>

13 REFERENCER

1. Chang et al, *BMC Psychiatry*, 2010, *All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study*
2. Raedler, *Lippincott Williams & Wilkins*, 2010, *Cardiovascular aspects of antipsychotics*
3. Colton CW & Manderscheid RW, *Preventing Chronic Disease*, 2006, *Congruencies in Increased Mortality Rates, Years of Potential Life Lost, and Causes of Death Among Public Mental Health Clients in Eight States*
4. Dembling et al, *Psychiatric Services*, 1999, *Life Expectancy and Causes of Death in a Population Treated for Serious Mental Illness*
5. Saha et al, *Arch Gen Psychiatry*, 2007, *A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia – Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time?*
6. Tiihonen et al, *Lancet*, 2009, *11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study)*
7. Brown S, *Br J Psychiatry*, 1997, *Excess mortality of schizophrenia – A meta-analysis*
8. Brown et al, *Br J Psychiatry*, 2000, *Causes of the excess mortality of schizophrenia*
9. Lambert et al, *MJA*, 2003, *Medical comorbidity in schizophrenia*
10. Oud and Jong, *BMC Family Practice*, 2009, *Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care*
11. Newcomer W, *CNS Drugs*, 2005, *Second-Generation (Atypical) Antipsychotics and Metabolic Effects: A Comprehensive Literature Review*
12. Testai et al, *Current Medical Chemistry*, 2004, *Torsadogenic Cardiotoxicity of Antipsychotic Drugs: a Structural Feature, Potentially Involved in the Interaction with Cardiac HERG Potassium Channels*
13. Davidson MD, *J Clin Psychiatry*, 2002, *Risk of Cardiovascular Disease and Sudden Death in Schizophrenia*
14. Frost L, 2010, *Pludselig uventet død hos patienter med psykisk sygdom*
15. Bjune T et al, *ESC*, 2018, *Post-mortem toxicology in young sudden cardiac death victims: a nationwide cohort study*

Bilag 2: I SURVIVE opereres med følgende fire kategorier af psykiske lidelser, opstillet i hierarkisk rækkefølge:

- ❖ SKIZOFRENI
 - F20-F29: Skizofreni, skizotypisk sindslidelse, paranoide psykoser, akutte og forbigående psykoser samt skizoaffektive psykoser
- ❖ DEPRESSION
 - F32-F33: Depressiv enkeltepisode samt periodisk depression
- ❖ ANDEN PSYKIATRISK LIDELSE
 - F00-F09: Organisk betingede psykiske lidelser, f.eks. demens
 - F10-F19: Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser forårsaget af brug af alkohol eller andre psykoaktive stoffer
 - F30-F31: Manisk enkeltepisode og bipolar affektiv sindslidelse
 - F34-F39: Andre affektive sindslidelser
 - F40-F48: Nervøse og stress-relaterede tilstande samt tilstande med nervøst betingede legemlige symptomer
 - F50-F59: Adfærdsændringer forbundne med fysiologiske forstyrrelser og fysiske faktorer
 - F60-F69: Forstyrrelser og forandringer af personlighedsstruktur og adfærd
 - F70-F79: Mental retardering
 - F80-F89: Psykiske udviklingsforstyrrelser
 - F90-F98: Adfærds- og følelsesmæssige forstyrrelser opstået i barndom eller ungdom
 - F99: Psykiske lidelser eller forstyrrelser ikke specificeret på anden måde
- ❖ INGEN PSYKIATRISK LIDELSE
 - Ingen fund af psykiatrisk diagnose i Landspatientregistret

Bilag 3: WHO's diagnosesystem, ICD10. De overordnede SURVIVE-dødsårsagskategorier

❖ FORGIFTNING

- Medicinforgiftning: T36-T39, T41-T50, X40-X41, X43-X44, X60-X61, X63-X64; Y10-Y11, Y13-Y14
- Narkotikaforgiftning: T40, X42, X62, Y12
- Alkoholforgiftning: T51, X45, X65, Y15
- Anden forgiftning: T52-T65, X46-X49, X66-X69, Y16-Y19

❖ HJERTE-/KARSYGDOM

- Hypertension: I10-I15
- Iskæmisk hjertesygdom, akut: I21-I24
- Iskæmisk hjertesygdom, kronisk: I25
- Lungeemboli: I26
- Andre lungekar-sygdomme: I27-I28
- Andre hjertesygdomme: I30-I52, I00-I09
- Subarachnoidalblødning: I60
- Intracerebral blødning: I61
- Andre cerebrovaskulære sygdomme: I62-I69
- Andre karlidelser: I70-I99
- Andre uspecifikke hjerte/lungesymptomer: R00-R09

❖ TRAUME

- Traumatiske skader på kroppen: S00-S99, T00-T19
- Forbrænding og ætsning: T20-T32
- Kuldeskader: T33-T35
- Trafikulykker: V00-V99
- Andre ulykker: W00-W99, X20-X39, X50-X59
- Termiske ulykker: X00-X19
- Kvælning: X70-X71, Y20-Y21
- Skud, selvmord/uspecificeret: X72-X75, Y22-Y25
- Termisk, selvmord/uspecificeret: X76-X77, Y26-Y27
- Skarp vold, selvmord/uspecificeret: X78, Y28
- Stump vold, selvmord/uspecificeret: X79, Y29
- Udspring- og trafik, selvmord/uspecificeret: X80-X82, Y30-Y32
- Overfald: X85-Y09

UKENDT

- Ukendt dødsårsag: R96-R99

❖ MAVETARMSYGDOM

- Mavetarmsygdomme: K00-K67, K90-K93
- Leversygdomme: K70-K77
- Sygdomme i galdeveje og bugspytkirtel: K80-K87
- Andre uspecifikke mavetarmsymptomer: R10-R19

❖ FØLGESYGDOM TIL KRONISK ALKOHOLMISBRUG

- Psykiske lidelser forårsaget af alkoholmisbrug: F10

- Acidose: E87.2
- ❖ INFEKTION
 - Bakteriel infektion: A00-A49, B95-98
 - Virusinfektion: A80-A89, B00-B34
 - Meningitis og anden CNS-infektion: G00-G09
 - Akut øvre luftvejsinfektion: J00-J06
 - Influenza og pneumoni: J09-J18
 - Andre nedre akutte luftvejsinfektioner: J20-J22
 - Hud- og subkutane infektioner: L00-L08
- ❖ ENDOKRINOLOGISK SYGDOM
 - Sukkersyge, type 1: E10
 - Sukkersyge, type 2: E11
 - Sukkersyge, anden type: E12-E14
 - Andre endokrine lidelser: E00-E07, E15-E90
- ❖ KRÆFTSYGDOM
 - Maligne svulster: C00-C97
 - -Forstadier til kræft: D00-D09
 - Svulster af usikker ondartet/godartet type: D37-D48
- ❖ ANDET
 - Andre uspecifikke symptomer/lidelser: R20-R94
 - Andre uspecificerede eksterne årsager: T66-T78
 - Komplikationer til lægelig behandling: T79-T98, Y40-Y84
 - Andre og øvrige lidelser: U00-U89
 - Anden selvmordsmetode: X83-X84
 - Andre omstændigheder, uspecificeret: Y33-Y34
 - Følger af eksterne årsager: Y85-Y89
 - Supplerende årsager: Y90-Y98
 - Faktorer påvirkende helbred og kontakt med sundhedsvæsenet: Z00-Z99
- ❖ LUNGESYGDOM
 - Kronisk nedre luftvejssygdom: J40-J47
 - Andre luftvejssygdomme: J30-J39, J60-J99
- ❖ SYGDOM I CENTRALNERVESYSTEMET (CNS-SYGDOM)
 - CNS-sygdomme andet end infektion: G10-G99
- ❖ ØVRIGE
 - Sammenlagt kategori, hvor understående SURVIVE-kategorierne indgår;
- ❖ BLOD- OG IMMUNSYGDOM
 - Sygdomme i blod og bloddannende organer, og visse immunlidelser: D50-D89
- ❖ PSYKIATRI
 - Skizofreni: F20-F29
 - Affektive lidelser: F30-F39
 - Anden psykiatrisk diagnose: F00-F09, F40-F99
- ❖ SYGDOM I GENITALIA
 - Sygdomme i genitalia: N40-N99