

# Psykofarmakologiens danske pionerer

## Af Per Vestergaard, professor, dr. med.

Artiklen er fra Dansk Medicinhistorisk Årbog 2011

### Indledning

Den moderne psykofarmakologi begyndte brat i 1950'erne; den havde karakter af et paradigmeskift i psykiatrisk behandling og er ofte blevet betegnet som en revolution [1]. Selvom udviklingen af psykofarmaka kan spores tilbage til sidste halvdel af 1800-tallet, hvor farmakologi og organisk kemi blev grundlagt som videnskabelige discipliner, er betegnelsen 'revolution' berettiget, når man betænker de mange nye psykofarmaka, der blev udviklet i løbet af 10-året fra 1950 til 1960, farmaka, hvis tilsykomst først og fremmest må tilskrives de enorme forskningsinvesteringer, der ledsagede de vestlige landes bestræbelser på at vinde 2. Verdenskrig. Før krigen var psykiatrisk patientbehandling domineret af institutionalisering, uspecifik medikamentel sedation og grove somatiske behandlingstiltag af eksperimentel karakter: Induktion af feber og kramper og kirurgiske indgreb i hjernen [2]. Efter den psykofarmakologiske revolution kan behandlingen med større ret betegnes som specifik, rettet mod de enkelte sygdommes karakteristiske symptomer.

Danmark har spillet en betydelig rolle i den psykofarmakologiske revolution, betydelig, især set i lyset af nationens lidenhed. Der er tre væsentlige årsager til denne fremtrædende rolle: En omfattende og særdeles aktiv medicinalindustri og tilstedeværelsen af et betydeligt antal fremragende klinikere og forskere. Disse faktorer er langt fra uafhængige, tværtimod. Industrien, lægerne og universitetsforskerne har på frugtbar vis formået at drage nytte af hinandens potentialer. Denne beskrivelse af dansk psykofarmakologis tidlige år, er bygget op om en skildring af nogle af de mennesker, der som fyrtårne ragede op i det hjemlige landskab og hvis lys formåede at skinne kraftigt også på fremmede kyster.

### Mogens Schou og det stemningsstabiliserende lithium.

Mogens Schou (1918-2005) kom i 1950 som ung forsker til Psykiatrisk Hospital i Århus efter korte ophold på laboratorier i København, Norge og USA, hvor han studerede neurofysiologi og neurokemi [3]. Desuden havde han kendskab til psykiatri gennem flere ansættelser på psykiatriske hospitalsafdelinger. Hans formelle specialistuddannelse fandt dog sted indenfor laboratoriekemi, ikke klinisk psykiatri. Mogens Schou var hidkaldt af professor Erik Strömngren og blev af denne meget tidligt anmodet om at studere virkningerne af grundstoffet lithium, som den meget belæste Erik Strömngren havde stiftet bekendtskab med gennem tidsskriftsartikler fra Australien. Her havde psykiateren, John Cade, med held anvendt lithium til behandling af maniske sygdomsepisoder og beskrevet sine første resultater i en kort artikel i Medical Journal of Australia [4]. Mogens Schou tog initiativ til såvel en banebrydende klinisk undersøgelse, der bekræftede de australske resultater [5], men også til omfattende dyreeksperimentelle undersøgelser, der i detaljer beskrev lithiums farmakologi, især de farmakokinetiske forhold i forbindelse med kroppens udskillelse af lithium. Kendskabet til lithiums farmakologi førte til, at

de optimale serumkoncentrations niveauer for lithiumbehandlede patienter blev fastlagt og at den frygtede forgiftning med lithium blev beskrevet og retningslinier for dens forebyggelse og behandling etableret [6].

De første 20 år af arbejdet med at undersøge lithium og udbrede kendskabet til dets terapeutiske virkninger blev en sejrsgang for Mogens Schou og hans medarbejdere. Ret hurtigt stod det klart, at lithium ikke blot dæmpede og i mange tilfælde helbredte maniske sygdomsepisoder, men at vedvarende indtagelse af lithium også kunne forebygge fremkomsten af nye episoder af mani og - som noget nyt og overraskende - af depressionsepisoder. Lithium blev herefter i skrift og i tale ved de store psykiatriske verdenskongresser anbefalet til behandling af mani og især til forebyggende behandling af såvel bipolar (maniodepressiv) sindslidelse som tilbagevendende depressioner, såkaldt unipolar depression. I spidsen for denne verdensbevægelse stod Mogens Schou og hans gode ven og samarbejdspartner, Poul Christian Baastrup (1918-2001), mangeårig overlæge ved Statshospitalet i Glostrup, og begge var de medforfattere til en række klassiske videnskabelige artikler fra 1960'erne om lithiums kliniske virkninger[3].

Efter 20 år i medvind indtraf to begivenheder som bremsede sejrsgangen. Den ene var et usædvanligt kritisk indlæg i "The Lancet" fra fremtrædende britiske psykiaterkollegaer, som betvivlede den forebyggende virkning af lithium overfor såvel mani som depression [7]. De angreb især de klinisk videnskabelige metoder, som Schou og Baastrup havde anvendt. Det førte til en langvarig og uhørt bitter og personlig polemik, der sårede Mogens Schou for resten af livet, men som også, heldigvis, tjente til at accelerere udviklingen af den randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelse, essentiel for etableringen af evidensbaseret medicinsk behandling. Den anden begivenhed, der i denne fase truede anvendelsen af lithium, var - ligeledes danske forskeres - offentliggørelse af nyreundersøgelser hos patienter, der havde været i behandling med lithium gennem mange år [8]. Disse undersøgelser fastslog at der, i det mindste hos patienter som tidligere havde lidt af lithiumforgiftning, optrådte såvel morfologiske som funktionelle skader på nyrene, skader der i yderste konsekvens kunne føre til nyresvigt.

I de følgende 20 år, indtil sin pensionering fra stillingen som leder af det Psykofarmakologiske Institut ved Psykiatrisk Hospital i Århus kæmpede Mogens Schou for at overvinde omverdenens tvivl om lithiums gunstige behandlingsmæssige virkninger og frygten for lithiumbehandlingens bivirkninger. Trods modgang og skuffelser opnåede Mogens Schou at se moderne metaanalyser fastslå en klar evidens for lithiums positive virkning overfor forebyggelse af bipolar sindslidelse (men ikke overfor den unipolare tilstand, hvor alene depressioner optræder) [9] og ligeledes at læger og patienter fik tiltro til, at lithium trygt kunne indtages, når blot forskrifter for kontrol af serum koncentration og bivirkninger blev overholdt [6]. Desuden oplevede Mogens Schou, som fortsatte sit aktive virke som lithiumforkæmper lige til sin dødsdag, at kollegaer og patientforsamlinger over hele verden hædrede ham gennem talrige æresdoktorater og priser, heriblandt den "lille nobelpris", The Lasker Award, som Mogens Schou blev tildelt i 1987.

Ib Munkvad, Jørgen Ravn og Lundbecks antipsykotika.

Ib Munkvad (1921-1998) og Jørgen Ravn (1903-1993), overlæger på henholdsvis Sct. Hans Hospital i Roskilde og på Statshospitalet ved Middelfart var, sammen med lægemiddelfirmaet Lundbecks forskere, pionererne der introducerede de vigtige antipsykotiske lægemidler i Danmark [10]. Antipsykotika var de nye psykofarmaka, somder især symboliserede den psykofarmakologiske revolution, den ændring der førte til, at mange patienter kunne udskrives fra de gamle institutioner for sindslidende, at patienters ophold kunne afkortes fra år til måneder og - endnu senere - til uger og til at stemningen blandt patienter og personale bedredes mærkbart således at håndgemæng og tvang blev afløst af samtale og informeret samtykke. Antipsykotiske lægemidler blev introduceret i 1952 i Frankrig af Delay og Deniker, der - noget tilfældigt - observerede at et nyt lægemiddel, klorpromazin (Largactil), som oprindeligt var udviklet til behandling af chok, helt kunne fjerne hallucinationer og vrangforestillinger hos psykotiske patienter [11]. De forstod hurtigt betydningen af disse sensationelle observationer og nyheden om den nye, specifikke behandling af f. eks. patienter med skizofreni, bredte sig hurtigt over hele den vestlige verden. I Danmark kom de første meddelelser om den succesfulde anvendelse af klorpromazin allerede i 1954 fra læger ved Sct. Hans Hospital[10]. Dette hospital blev i de følgende år midtpunkt for laboratorieforskning af skizofrenisygdommen og for dens behandling, hvilket resulterede i offentliggørelsen af den såkaldte dopaminteori for skizofreni [12], en teori der viste sig at indeholde megen sandhed og som dannede et frugtbart grundlag for andre forskere arbejde, heriblandt det der blev udført af den senere nobelpris vinder, svenskeren Arvid Carlsson, en god ven af lægerne på Sct. Hans. På samme tid lykkedes det forskerne ved medicinalfirmaet Lundbeck i København at syntetisere et andet antipsykotisk lægemiddel, klorprotixen (Truxal), som dannede grundlag for firmaets efterfølgende succes med udvikling af nye psykofarmaka. De nye danske antipsykotika blev for en stor dels vedkommende afprøvet præklinisk af læger og patienter knyttet til Ib Munkvads laboratorium og hospitalsafdeling på Sct. Hans Hospital. De mere patienttunge kliniske afprøvninger af Truxal, som gik forud for registrering hos myndighederne, gennemførte Lundbeck i samarbejde med Jørgen Ravn i Middelfart, som også deltog i den kliniske introduktion af flere af Lundbecks senere antipsykotika [11]. Truxal blev registreret til almindelig klinisk brug i 1959. Takket være Ib Munkvads kontakt med tyske forskere lykkedes det også på et meget tidligt tidspunkt i Danmark afprøve det atypiske og særdeles effektive antipsykotikum, clozapin (Leponex), som på grund af sine ekstraordinære virkninger og bivirkninger, kom til at danne model for de langt senere udviklede moderne atypiske antipsykotiske lægemidler, der - fri for de frygtede ekstrapyramidale motoriske bivirkninger - nu ganske dominerer markedet for behandling af de sværeste psykoser [13].

### Lars Gram, DUAG og antidepressiva

Lars Gram (1938-) blev i 1978 udnævnt til professor i farmakologi - den første - ved det nye universitet i Odense og pensioneret fra denne stilling i 2002. Lars Gram kom til Odense fra stillinger ved Rigshospitalets psykiatriske afdeling, Psykokemisk Institut og Farmakologisk Institut ved Københavns Universitet. Tidligere havde han gennemført studieophold ved psykiatriske institutioner i USA og Frankrig. Lars Grams hovedinteresse indenfor farmakologien var psykofarmakas kinetik, emnet for hans disputats fra 1977 og i forbindelse hermed også effekten af behandling med psykofarmaka, især de stadigt hyppigere anvendte antidepressive lægemidler. Den farmakokinetiske forskning ved farmakologisk institut på Odense Universitet blev hurtigt kendt over hele verden takket være talrige publikationer om netop antidepressivas,

i første omgang de såkaldte tricykliske (TCA), skæbne i organismen [14]. På grund af disse lægemidlers interaktion med andre lægemidler og deres giftighed (for hjertets funktion) var nøjagtig afstemt dosering af stor betydning. Forskningen i Odense viste at omsætningen af antidepressiva i organismen (leveren) på grund af medfødte, arvelige forskelle, varierede særdeles meget fra person til person med heraf følgende store variationer i plasmakoncentrationen. Derfor var rutinemæssige plasmakoncentrationsbestemmelser af TCA et nødvendigt element i den almindelige patientbehandling. Denne erkendelse førte til omfattende programmer for plasmakoncentrationsbestemmelse som led i rutineovervågning af psykiatriske patienter og Danish Drug Monitoring Network blev grundlagt som et samarbejde mellem danske universitetslaboratorier og stillet til rådighed for praktiserende læger og hospitalsafdelinger. Denne form for lægemiddelservice blev, når man sammenligner med andre nationer, udviklet meget tidligt i Danmark til gavn for patienternes sikkerhed og til støtte for deres villighed til at følge den ordinerede behandling, såkaldt kompliance.

I bestræbelserne på at fastslå de antidepressive lægemidlers behandlingsmæssige effektivitet, etablerede Lars Gram i 1982 - sammen med kollegaer fra de tre danske universiteter - et samarbejdsforum, Danish University Antidepressant Group (DUAG). Dette forum eksisterer fortsat og har igennem årene publiceret et betydeligt antal artikler i den internationale fagpresse om effekten af behandling med antidepressive lægemidler. DUAG fik tidligt en fremtrædende plads i den internationale debat om de nye såkaldte anden generations antidepressivas effektivitet sammenlignet med virkningen af de traditionelle tricykliske antidepressiva (TCA)[15]. Anden generations antidepressiva kaldes i dag også selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI) eller i folkemunde "lykkepiller". Debatten skyldtes, at flere DUAG undersøgelser samstemmende viste at de ældre TCA lægemidler var signifikant mere effektive end de nye anden generations antidepressiva. DUAG resultaterne er senere blevet bekræftet af andre forskergrupper, således at forskellen i behandlingseffektivitet mellem gamle og nye antidepressiva i dag er en fastslået kendsgerning og resultaterne fra DUAG leverer stadig videnskabelige argumenter til den ofte følelseladede debat om antidepressive lægemidlers berettigelse, et debat der fra tid til anden blusser op i såvel læg som videnskabelig presse.

Det er ingen tilfældighed, at netop interessen for antidepressive lægemidlers kliniske virkninger og farmakologiske profiler har fået en så fremtrædende plads i dansk akademisk psykiatri. Flere danske lægemidlerfirmaer, med Lundbeck i spidsen, arbejdede allerede fra den moderne psykofarmakologis tidlige barndom i 1960'erne med udvikling af antidepressive lægemidler og testede disse klinisk. Især Lundbeck har indtaget en dominerende stilling med fabrikation af såvel TCA ((nortriptylin (Noritren) og amitriptylin (Saroten)) som SSRI ((citalopram (Cipramil) og escitalopram (Cipralext)) og har med årene opnået en international lederposition, men også et andet meget anvendt SSRI antidepressivum, paroxetin (Seroxat), stammer fra en dansk lægemiddelvirksomhed (Ferrosan), hvorfra det dog senere blev frasolgt.

### Erik Jacobsen og Antabus

Erik Jacobsen (1903-1985) var den første internationalt kendte danske farmakolog, takket været sin opdagelse af disulfiram (Antabus) og takket været sin aktive deltagelse i det internationale samarbejde om udviklingen af psykofarmaka [16]. Dette samarbejde tilgodeså Erik Jacobsen

dels via aktiv deltagelse i internationale fora, først og fremmest Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), et selskab som Erik Jacobsen var præsident for i 1960'erne og dels via sit mangeårige og dedikerede arbejde som hovedredaktør for et af de store internationale psykofarmakologiske tidsskrifter "Psychopharmacology"[17]. Erik Jacobsen var læge af uddannelse, og blev senere professor på Danmarks Farmaceutiske Højskole.

Under sin ansættelse på medicinalvirksomheden "Medicinalco" (senere "Dumex") under 2. verdenskrig opdagede Erik Jacobsen, sammen med kollegaen Jens Hald, at disulfiram kunne anvendes til behandling af alkoholafhængighed [16]. Disulfiram var en gammel syntese fra 1800-tallet, som oprindeligt blev anvendt i vulkaniseringsindustrien. De to danske forskere undersøgte stoffet i håbet om at finde et effektivt middel mod indvoldsorm, et betydeligt sundhedsproblem under krigen. Ved et tilfælde - historien formidles i flere variationer - fandt de to forskere at samtidig indtagelse af disulfiram og alkohol udløste ekstremt ubehagelige legemlige symptomer, forårsaget af forgiftning med, viste det sig senere, alkohol nedbrydningsproduktet acetaldehyd, som ikke kunne nedbrydes yderligere i organismen når disulfiram var tilstede. Sammen med lægen, Oluf Martensen-Larsen (1912-2000), udviklede forskerne herefter den aversionsbehandling, der senere blev en grundpille i dansk (og i et betydeligt omfang også international) behandling af alkoholafhængighed.

### Danske pionerer i internationale psykofarmakologiske sammenslutninger.

#### *Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP)*

Erik Jacobsen var, som anført ovenfor, en pioner i Danmarks internationale engagement i den nye disciplin, psykofarmakologi, som stormede frem i 1950'erne. Erik Jacobsen deltog, sammen med internationale notabiliteter, i WHO's arbejde med introduktion af moderne psykofarmaka, et arbejde, der var en af forudsætningerne for dannelsen af CINP (se ovenfor), hvis ottende præsident Erik Jacobsen var i 1972. Samme år blev CINP's verdenskongres afholdt i København. En anden dansker, Arild Faurbye (1907-1983) fra Sct. Hans Hospital, var ligeledes blandt grundlæggerne af CINP. Ved den første CINP verdenskongres, afholdt i Rom i 1958, deltog foruden de ovennævnte, også Mogens Schou, som her introducerede sit videnskabelige arbejde med lithium i et internationalt forum og Ole Jørgen Rafaelsen (1930-1987) hvis foredrag handlede om klorpromazins farmakologiske egenskaber belyst i dyreforsøg. Rafaelsen, der senere blev professor i biologisk psykiatri ved Københavns Universitet, opnåede også at blive valgt til præsident for CINP, et embede han bestred i årene fra 1984-1986, umiddelbart før sin tragiske og meget tidlige død [17].

#### *Scandinavian College of Neuropsychopharmacology (SCNP)*

Kort efter grundlæggelsen af CINP dannede skandinaviske psykiatere, med de ovenfor nævnte blandt initiativtagerne, Skandinavisk Selskab for Psykofarmakologi, med deltagere fra alle fem nordiske lande. Dette selskab holdt sit første møde i København i 1960 og har siden afholdt årlige møder. Selskabet har for nylig ændret navn til Scandinavian College of Neuropsychopharmacology (SCNP) for at tilkænde give indholdet af sit virke overfor internationale samarbejdspartnere.

### *Clinical Pharmacology in Psychiatry (CPP)*

Endnu to internationale sammenslutninger med stærkt dansk præg skal nævnes: Clinical Pharmacology in Psychiatry spillede i sidste fjerdedel af forrige århundrede under Lars Grams ledelse en betydelig rolle for udbredelsen af kendskabet til psykofarmakas kinitik og til terapeutisk plasmamonitorering af psykofarmaka.

### *International Group for Study of Lithium (IGSLI)*

International Group for Study of Lithium (IGSLI) blev stiftet af Mogens Schou i 1988 ved dennes pensionering som 70-årig. IGSLI har spillet en betydelig rolle for, via årlige symposier i Europa og Nordamerika, at udbrede kendskabet til nye landvindinger indenfor lithiumforskningen.

### Afslutning

Denne redegørelse for en dansk pionerindsats i moderne psykofarmakologi, er ikke fuldstændig uden en omtale af Claus Bræstrups (1945-) opdagelse af benzodiazepinreceptoren, en opdagelse der vakte berettiget international opsigt [18]. Når dette vigtige danske bidrag til psykofarmakologiens historie ikke har fået et selvstændigt afsnit i denne fremstilling er grunden, at opdagelsen ikke har ført til et mere omfattende arbejde i Danmark med udvikling og anvendelse af benzodiazepiner (men derimod nok til en fornem international karriere i medicinalindustrien for CB). Opdagelsen skete under Claus Brædstrups ansættelse på Ib Munkvads laboratorium på Sct. Hans Hospital, endnu et vidnesbyrd om dette laboratoriums store betydning for dansk psykofarmakologi.

De her omtalte psykofarmakologiske pionerer er enten pensionerede eller afdøde. Mange nulevende, aktive danske læger og naturvidenskabsmænd har også leveret betydelige bidrag til forståelsen af psykofarmakas terapeutiske effektivitet og virkemåde – og gør det fortsat. Deres historie skal fortælles på et senere tidspunkt, når værdien af deres indsats bedre lader sig bedømme og indføjede en helhed.

### Litteratur

1. Healy D. The Antidepressant Era. Cambridge: Harvard University Press, 1997
2. Kragh JV. Det hvide snit. Odense: Syddansk Universitetsforlag, 2010
3. Johnson FN. The History of Lithium Therapy. London: Macmillan, 1984
4. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Australia 1949; 36: 349-52
5. Schou M, Juel-Nielsen N, Strömngren E, et al. The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1954; 17: 250-60
6. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. Lithium in Neuropsychiatry. Oxon: Informa UK, 2006

7. Blackwell B, Shepherd M. Prophylactic lithium: another therapeutic myth? An examination of the evidence to date. *Lancet* 1968; 1: 968-71
8. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, et al. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977; 12: 203-13
9. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217-22
10. Kragh JV. *Psykiatriens Historie i Danmark*. København: Hans Reitzels Forlag, 2008
11. Ayd FJ, Blackwell B. *Discoveries in Biological Psychiatry*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1970
12. Munkvad I, Randrup A. The persistence of amphetamine stereotypi in rats in spite of strong sedatin. *Acta Psychiat Scand* 1966; 42 (suppl 191): 178-87
13. Fog R. Personlig meddelelse, Rasmus Fog, juli, 2011
14. Gram LF. Factors influencing the metabolism of tricyclic antidepressants. Studies on interactions and first pass elimination. *Dan Med Bull* 1977; 24:81-9
15. Vestergaard P, Gram LF, Kragh-Sørensen P, et al. Therapeutic potentials of recently introduced antidepressants. *Psychopharmacol Ser* 1993; 10: 190-98
16. Jacobsen E. Et præparat fødes. *Medicinsk Forum* 1958; 11: 180-86
17. Ban TA, Ray OS. *A History of the CINP*. Nashville: CINP, 1996
18. Bræstrup C, Albrechtsen R, Squires RF. High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature* 1977; 269: 702-04

## Summary

### Danish pioneers of psychopharmacology

Per Vestergaard

Although a small country, Denmark has played an important role in the development of modern psychopharmacology due to an active and ambitious pharmacological industry, excellent researchers and last but not least, far-sighted clinicians. The most prominent among these clinicians are portrayed here. Mogens Schou advocated throughout his long life

for the benefits of lithium treatment for bipolar patients, Lars Gram for the use of drug monitoring in the pharmacological treatment of depressed patients, Erik Jacobsen invented Antabus for treatment of alcohol dependence and later became one of the first presidents of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP) and finally, Claus Bræstrup was the first to describe the benzodiazepine receptor.