

## Kapitel 7

# Temaartikler

## Klinisk farmakologi, hvad er nu det for noget?

Af Kim Brøsen, Institut for sundhedstjenesteforskning, Klinisk Farmakologi

f. 1954. Cand.med. ved Københavns Universitet 1981, speciallæge og overlæge i klinisk farmakologi ved Odense Universitetshospital 1996, professor i human farmakologi med særlig henblik på farmakogenetik 1995. Fra august 2002 en 1-årig ansættelse som professor associé ved Farmakologisk Laboratorium på Saint-Antoine Medicinsk Fakultet i Paris. Næstformand i European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) og sekretær i Clinical Division af International Union for Pharmacology, IUPHAR. Var præsident for den 5. EACPT kongres i Odense i 2001 med knapt 1000 deltagere. Er netop blevet valgt som præsident for den første fælles verdenskongres i basal og klinisk farmakologi, som finder sted i København i 2010. Kim Brøsen har offentliggjort mere end 100 videnskabelige artikler i internationale tidsskrifter med peer review især om farmakogenetik og lægemiddelinteraktioner. Er netop optaget på listen over de 100 mest citerede farmakologer inden for de seneste 20 år. Fra 1995 til 1998 var Kim Brøsen prorektor ved Odense Universitet.



## Thalidomid

I slutningen af 1950'erne introducerede det tyske medicinfirma Grünenthal et nyt sovemiddel kaldet thalidomid. Thalidomid blev meget hurtigt populært til behandling af angst og søvnløshed hos gravide. I løbet af ganske få år nåede 40.000 gravide at få stoffet, men det fik en brat ende, da det i begyndelsen af 1960'erne stod klart, at hver fjerde kvinde fødte et barn med svære misdannelser - de såkaldte thalidomidbørn med den latinske betegnelse phokomeli efter de græske ord phoke, som betyder sæl, og melos, som betyder „lem“ (arm eller ben). Patienter, læger og myndigheder var i chok. Før thalidomidkatastrofen indtraf, havde det været et dogme i den medicinske verden, at moderkagen (placenta), som filtrerer moderens blod, så fosteret får de nødvendige næringsstoffer, var en uigennemtrængelig barriere for giftstoffer inklusive lægemidler.

Thalidomid blev det første lægemiddel i medicins historie, hvor det stod klart for en bredere offentlighed, at indførelsen af et nyt lægemiddel

ikke automatisk betød et medicinsk fremskridt, idet en hyppig forekomst af meget svære bivirkninger godt kunne overstige eventuelle gavnlige virkninger af stoffet.

## Myndighedskontrol

Den amerikanske sundhedsstyrelse, Food and Drug Administration (FDA) reagerede prompte på thalidomidkatastrofen, og snart fulgte sundhedsmyndighederne i hele verden efter. I løbet af ganske få år blev der indført et meget strengt regelsæt for godkendelse af nye lægemidler. I snart 40 år har lægemiddelområdet været underlagt en meget streng myndighedskontrol. I princippet giver myndighederne kun tilladelse til markedsføring og salg af et nyt lægemiddel, hvis producenten er i stand til at fremlægge en detaljeret dokumentation for, at lægemidlet er terapeutisk ligeværdigt med eller helst bedre end eksisterende terapi. Mere specifikt lægges der vægt på dokumentation af, at stoffet med en accepteret risiko kan gives til mennesker, og at

stoffet har en dokumenteret virkning på patienter med en bestemt sygdom. Det er endvidere et ufravigeligt myndighedskrav, at stoffets gifttegenskaber og bivirkninger ved kort- og langtidsbehandling skal være kendte i tilstrækkeligt omfang. I den sammenhæng er det vigtigt at gøre sig klart, at lægemidlers ønskede virkning og uønskede (bi-)virkninger er ligeværdige parametre. Herudover har myndighederne siden begyndelsen af 1960'erne stillet en lang række tekniske krav om, at lægemidlers molekylære angrebepunkt i organismen (farmakodynamik) skal være kendt, og at der skal foreligge en detaljeret beskrivelse af de kvalitative og kvantitative aspekter af lægemidlers absorption, fordeling og fjernelse fra kroppen (farmakokinetik).

Det gælder dog stadigvæk, at lægemidlers bivirkninger ved længere tids behandling, sjældne bivirkninger, nye anvendelsesområder og endelig placering i behandlingshierarkiet som hovedregel ikke vil være dokumenteret på markedsføringstidspunktet. Det sker derfor jævnligt, at et nyt lægemiddel trækkes tilbage på grund af bivirkninger, men aldrig efter noget, der i omfang minder om thalidomidkatastrofen.

### **Evidensbaseret medicin**

Det meget omfattende og rigide regelsæt for myndighedernes godkendelse af nye lægemidler er med løbende justeringer bevaret uændret siden begyndelsen af 1960'erne. Indførelsen udtrykker samtidig et paradigmeskift i den moderne medicin. Indtil dette tidspunkt var nye metoder til at stille diagnoser til udførelse af kirurgiske indgreb eller medicinske behandlinger blevet indført, når de ansvarlige læger følte, at tiden var moden uden krav om videnskabelig dokumentation. Princippet om videns- eller evidensbaseret medicin har sidenhen bredt sig til andre områder af lægevidenskaben.

### **Klinisk Farmakologi**

Klinisk farmakologi opstod som en ny lægevidenskabelig disciplin i kølvandet på thalidomidkatastrofen. Klinisk farmakologi har lige siden på et videnskabeligt grundlag arbejdet for at kombinere farmakologisk, klinisk, epidemiologisk og sundhedsøkonomisk ekspertise med det formål at fremme en rationel, økonomisk og sikker anvendelse af lægemidler.

Allerede i 1970 udgav verdenssundhedsorganisationen WHO en rapport om, hvordan klinisk farmakologi burde udvikles for at fremme disse generelle

mål. Siden har klinisk farmakologi udviklet sig som en selvstændig akademisk disciplin i det meste af verden, men fagets synlighed i sundhedsvæsenet har været mindre omfattende, end man oprindeligt havde håbet. Der er flere forklaringer herpå. Den væsentligste er nok den, at klinisk farmakologi er alt for vigtigt til at blive overladt til nogle få specialiserede enheder. Klinisk farmakologisk tankegang gennemsyrrer den industrielle udvikling af nye lægemidler og ligger til grund for myndighedernes godkendelse af lægemidler. Hver gang en læge ordinerer et lægemiddel til en patient, eller et apotek udleverer medicinen, ligger der en ofte ubevidst klinisk farmakologisk tankegang bag beslutningen. Dette er i sig selv meget positivt, men svækker den politiske argumentation for oprettelse af specialiserede enheder og afdelinger i klinisk farmakologi.

### **Danske forhold**

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi blev etableret i 1977, og i årene, der fulgte, blev der oprettet professorater i faget ved alle de tre sundhedsvidenskabelige fakulteter. I Odense blev det første professorat i klinisk farmakologi besat i 1978, og et yderligere professorat blev besat i 1995 med forfatteren til denne artikel.

I 1996 bragte Danmark sig på linie med de fleste lande i Europa, idet klinisk farmakologi blev oprettet som et nyt selvstændigt speciale. Det skete som et led i den daværende regerings erhvervs politik for at imødekomme den danske medicinindustri's ønske om at forbedre rekrutteringen af veluddannede forskere til at varetage den kliniske udvikling af nye lægemidler. Initiativet blev fulgt op af en statslig bevilling på 70 mio. kroner for perioden 1996-2000 til forskning og forskningsbaseret uddannelse i klinisk farmakologi. Pengene blev fordelt efter ansøgning til Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, og oprettelsen af Center for Klinisk Farmakologi i Odense blev således støttet med 30 mio. kroner.

### **Funktioner**

Klinisk farmakologi omfatter funktioner i relation til patientrettet klinisk service, undervisning og forskning, og i realiteten er de tre elementer uadskillelige. Internationalt findes der to hovedmodeller for varetagelsen af de patientrettede kliniske funktioner. Den angelsaksiske model, som blandt andet praktiseres i Storbritanien, Irland og Australien, er kendetegnet ved, at der findes klinisk farmakologiske hospitalsenheder med indlagte patienter. I den skan-

dinaviske model, som blandt andet omfatter Danmark, praktiseres klinisk farmakologi som et tværgående medicinsk rådgivningsområde uden selvstændigt ansvar for patientbehandling. I Danmark varetages de klinisk farmakologiske funktioner i såvel praksis- som hospitalssektoren. De består i behandlingsstuegange, hvor det ikke er diagnosen, der er i centrum, men derimod de lægemidler, som patienten behandles med, der er i fokus. Andre kliniske funktioner omfatter lægemiddeltilsyn, lægemiddelkomite, lægemiddelhøringer, mundtlig og skriftlig lægemiddelinformation, måling af lægemidler i blodet ved behandlings- og forgiftningsovervågning, udarbejdelse af evidensbaserede behandlingsinstrukser og varetagelse af Lægemiddelinformationscentraler.

### Lægemiddelinformation

Lægemiddelinformationscentraler ved de 5 klinisk farmakologiske enheder i Danmark er en nyskabelse i det danske sundhedsvæsen. Lægemiddelinformationscentralerne fungerer på den måde, at læger eller andet sundhedspersonale henvender sig med et lægemiddelproblem relateret til en konkret patient. Spørgerne fordeler sig nogenlunde ligeligt blandt praktiserende og hospitalsansatte læger. De fleste spørgsmål drejer sig om bivirkninger, råd om valg af præparat, interaktioner mellem lægemidler og problemer med at give lægemidler til gravide eller ammende kvinder. Den læge eller farmaceut, som modtager spørgsmålet, gennemfører først en grundig litteratursøgning, hvorefter de relevante videnskabelige artikler bestilles hjem. På grundlag af litteraturen - eventuelt suppleret med informationer fra producenten, WHO's store database om bivirkninger eller tidligere lignende spørgsmål - udarbejdes der et skriftligt svar, som i første gang gennemgås af en speciallæge i klinisk farmakologi. Herefter drøftes svaret ved en ugentlig konference, hvor alle afdelingens læger og farmaceuter deltager, og først derefter udsendes svaret til spørgeren. Af hensyn til det internationale samarbejde udarbejdes svarene på engelsk, men der følger altid et dansk resumé af konklusionen med. Lægemiddelinformationscentralen i Odense er den mest aktive i Danmark, og den har siden oprettelsen i 1997 besvaret mere end 1000 spørgsmål.

### Undervisning

Kliniske farmakologer er særdeles aktive inden for den prægraduate undervisning af medicin- og andre

studerende. Kliniske farmakologer er også aktive i efteruddannelsen i andre lægelige specialer, af andet sundhedspersonale og af medarbejdere i medicinindustrien. En lang række offentlige myndigheder - blandt andre Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen og lægemiddelindustrien - benytter sig også i vid udstrækning af kliniske farmakologer til undervisnings- og rådgivningsopgaver.

### Forskning

Klinisk farmakologisk forskning følger en humanbiologisk linie, en klinisk linie og en mere samfundsorienteret linie. Forskningen ved den klinisk farmakologiske enhed ved Syddansk Universitet har siden oprettelsen i 1978 været brugt til at illustrere disse 3 hovedlinier.

Den humanbiologiske forskningslinie inden for klinisk farmakologi drejer sig især om studier over lægemidlers skæbne i kroppen - det område, der i fagets terminologi betegnes som farmakokinetik. I Odense har vi især interesseret os for lægemidler mod depression. De klassiske midler betegnes tri-cykliske antidepressiva, og takket være en pionerindsats udført af to Odense-professorer Per Kragh-Sørensen og Lars F. Gram blev der allerede i 1970'erne påvist en sammenhæng imellem plasmakoncentrationen af to af disse stoffer, nortriptylin og imipramin, og virkningen på patienterne. Ved for lavt indhold i blodet var der ikke en tilstrækkelig virkning på depression, og ved for stor mængde i blodet optrådte der hyppigt ubehagelige bivirkninger.

Disse forskningsresultater dannede grundlag for indførelse af blodmåling af disse lægemidler i den rutinemæssige styring af behandlingen gennem dosisjustering hos deprimerede patienter.

Årsagen til den store variation i mængden i blodet hos patienter, som fik den samme dosis af nortriptylin og imipramin, skyldes store forskelle i leverens enzym-betingede evne til at omsætte stofferne. Mekanismen bag ved denne variation var dog stort set ukendt.

### Farmakogenetik

I 1977/78 skete der et betydeligt forskningsmæssigt gennembrud, idet engelske og tyske forskere samtidigt opdagede, at 7-10 procent af en hvid vesteuropæisk befolkning var født med en arvelig defekt i leverens evne til at nedbryde nogle, men ikke alle lægemidler. Man betegner disse personer som langsomme omdannere, og i dag ved man, at de har nogle mutationer i et gen på den lange arm af kromosom 22

benævnt CYP2D6. Mutationerne bevirker, at de ikke kan danne et bestemt lægemiddelnedbrydende enzym, som på tilsvarende vis betegnes CYP2D6. Godt 90 procent af befolkningen udtrykker dette enzym, og disse personer kalder man hurtige omdannere.

I en lang række undersøgelser udført på deprimerede patienter, der blev behandlet med imipramin, hos raske frivillige forsøgspersoner og i rene laboratorieforsøg med human levermikrosompræparation kunne vi i Odense påvise, at CYP2D6 var hovedenzymet for nedbrydningen af imipramin. Dette indebærer, at det er de langsomme omdannere, der får de højeste mængder af imipramin i blodet, og at disse patienter derfor skal have særligt lave doser for at undgå alvorlige bivirkninger.

De ubehagelige bivirkninger ved de klassiske tricykliske antidepressiva og deres endnu mere ubehagelige evne til at fremkalde dødeligt forløbende forgiftninger ved overdosering stimulerede lægemiddelindustrien til at udvikle nye, forhåbentligt lige så effektive, men mindre giftige antidepressiva med færre bivirkninger. Da de første nyere antidepressiva kom i klinisk brug omkring 1980, var de kliniske erfaringer meget nedslående. Erfaringen blev hurtigt, at de ganske enkelt ikke var effektive mod depression.

### **Danish University Antidepressant Group**

Dette førte til, at en række fremtrædende danske psykiatere etablerede en såkaldt multicentergruppe, som de gav betegnelsen Danish University Antidepressant Group (DUAG) med grundlæggeren af klinisk farmakologi i Odense, professor Lars F. Gram som formand. DUAGs erklærede mål var at forbedre kvaliteten af den kliniske afprøvning af nye antidepressiva. DUAG har altid selv planlagt og udført forsøgene og - hvad vigtigere er - selv taget hånd om databearbejdning, fortolkning af resultaterne og udarbejdelse af den videnskabelige artikel. Dette har flere gange ført til resultater, der var betydeligt mere negative over for de nye antidepressiva end resultaterne af producenternes egne undersøgelser. Det er op til læserne at drage deres egne konklusioner om årsagerne til disse diskrepanser!

Blandt de første nyere antidepressiva, som DUAG afprøvede, var en helt ny stoftype, de såkaldte selektive serotonin re-optagshæmmere (SSRI). Denne type lægemidler har senere i folkemunde fået den helt misvisende betegnelse „lykkepiller“. Grunden til, at DUAG fik mulighed for at afprøve SSRI, var den enkelte, at to af de 5 SSRI, som i dag er på

markedet, er fremstillet af danske lægemiddelfirmaer. H. Lundbeck A/S står bag præparatet citalopram, og det lille københavnske firma Ferrosan stod oprindeligt bag ved et andet SSRI, som kaldes paroxetin.

### **Paroxetin**

Det var i forbindelse med afprøvningen af paroxetin for cirka 15 år siden, at vi tilfældigvis opdagede, at paroxetin er en meget kraftig hæmmer af enzymet CYP2D6. Hæmningen blev opdaget ved, at en patient, som er en hurtig omdanner, så ud som om, han var en langsom omdanner, mens han var i paroxetinbehandling. Det betyder, at paroxetin forsinket nedbrydningen af alle de lægemidler, der fjernes fra kroppen ved hjælp af enzymet CYP2D6.

Dette fund førte til etableringen af en helt ny og meget frugtbar forskningslinie, som har resulteret i et meget stort antal publikationer, specialer, Ph.D.-afhandlinger og doktordisputater. Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet udførte for nyligt en såkaldt citationsanalyse, som viste, at klinisk farmakologi lå meget højt både efter national og international standard. Dette skyldes især vores mange og banebrydende studier vedrørende SSRI-præparaters evne til at fremkalde interaktioner med andre lægemidler.

### **Smerteforskning**

Medikamentel behandling af smerter har været et andet frugtbart forskningsområde. Projekterne tog udgangspunkt i en særlig form for nervesmerter især i benene hos patienter med sukkersyge, såkaldt diabetisk neuropati. Vi var i stand til at vise, at midler mod depression også lettede smerterne hos sukkersygepatienterne via en mekanisme, der var forskellig fra den antidepressive virkning. Senere etablerede vi et eksperimentelt smertelaboratorium, hvor vi kunstigt kunne fremkalde forskellige typer af smerte hos raske forsøgspersoner. Dette har gjort det muligt for os at afprøve mange forskellige smertestillende midler. Vi har især undersøgt to midler, kodein og tramadol, som begge virker ved hjælp af aktive metabolitter, hvis dannelse i leveren sker ved hjælp af CYP2D6. Hos langsomme omdannere, der som tidligere nævnt mangler CYP2D6, er den smertestillende virkning ikke til stede eller væsentligt mindre.

### **Farmakoepidemiologi**

Den samfundsorienterede forskningslinie eller farmakoepidemiologiske forskningslinie startede med en stort anlagt undersøgelse af, hvor hyppigt bivirk-

ninger eller uhensigtsmæssig anvendelse af medicin førte til indlæggelse på medicinske afdelinger på Odense Universitetshospital. Undersøgelsen bekræftede udenlandske studier, idet den viste, at cirka hver tiende patient blev indlagt på grund af bivirkninger eller forkert dosering af medicin.

I forbindelse med undersøgelsen blev vi interesserede i at anskue frekvensen af lægemiddelrelaterede hospitalsindlæggelser fra en anden vinkel. Hvor hyppigt sker det, at patienter i medicinsk behandling på Fyn får så mange bivirkninger, at de bliver indlagt? Denne analyse viste, at dette heldigvis skete relativt sjældent. Hermed var kimen lagt til en meget spændende nyskabelse inden for farmakoepidemiologien.

## **OPEd**

Oprettelsen af Odense PharmacoEpidemiological Database (OPEd) bygger på det forhold, at afregningen imellem patient og Sygesikring med hensyn til refundering af tilskuddet til tilskudsberettiget medicin foregår ved hjælp af patienternes cpr-nummer. Derved bliver det muligt elektronisk at følge den enkelte fynske patients forbrug af medicin. Heri ligger der en guldgrube af informationer, og i de godt 10 år, OPEd har eksisteret, er der gennemført et meget stort antal spændende studier over lægemiddelforbrugsmønstre, sammenhæng imellem lægemiddelforbrug og sygdomme, kvalitetsindikatorer for lægemiddelanvendelse etc.

Den seneste udvikling på den samfundsorienterede klinisk farmakologiske forskningslinje i Odense drejer sig om inddragelse af farmakoøkonomiske perspektiver. Farmakoøkonomi er en videnskabsgren, der omhandler de samfundsøkonomiske konsekvenser af lægemiddelforbrug. Oprettelsen af farmakoøkonomi som et selvstændigt forskningsområde i snitfladen mellem klinisk farmakologi og sundhedsøkonomi skal ses på baggrund af samfundets stigende udgifter til lægemidler. I Danmark forhandles der årligt for mere end 10 mia. kroner lægemidler, og udgifterne stiger voldsomt år for år!

## **Farmakoøkonomi**

I samarbejde med Sundhedsøkonomisk Forskningsenhed ved Syddansk Universitet er vi i øjeblikket i gang med at udvikle sundhedsøkonomiske modeller for de økonomiske og sundhedsmæssige konsekvenser af medikamentel forebyggelse af knoglebrud, som skyldes afkalkning af knoglerne (osteoporose).

## **Kvalitetsudvikling**

Egentlige klinisk farmakologiske kvalitetsudviklingsprojekter ligger i naturlig forlængelse af forskningen og omfatter metoder til påvirkning af praktiserende lægers ordinationsvaner og lægemiddelanvendelse, forebyggelse af medicineringssvigt, elektronisk patientjournal, lægemiddelsortiment blandt praktiserende læger, regional bivirkningsovervågning med videre.

Sundhedsvæsenet er til for patienternes skyld, og alle lægelige specialer søger at fremme det formål ved at have en strategi for diagnostik og behandling af patienter, en strategi for uddannelse og undervisning af kommende speciallæger, studerende og andre medicinske faggrupper og endelig en strategi for udvikling og forskning. Som dokumenteret ovenfor gælder dette også for klinisk farmakologi.

## **Erhvervsstrategi**

I tilgift har vi noget man kunne kalde en erhvervsstrategi. I ethvert større lægemiddelfirma er der en klinisk farmakologisk afdeling. Som redegjort for i indledningen af denne artikel, skyldes opblomstringen af klinisk farmakologi i Danmark, at den danske lægemiddelindustri har gennemskuet, at der i sundhedsvæsenet findes faglige kompetencer, som også er anvendelige, når man udvikler lægemidler. Medicinindustrien er Danmarks vigtigste eksporterhverv med en årlig eksport, der nærmer sig 30 mia. kroner.

Det er meget kompliceret, langvarigt og kostbart at udvikle et nyt lægemiddel. Det tager sædvanligvis mere end 10 år og koster 4-6 mia. kroner. Udviklingsprocessen kan groft set inddeles i en præklinisk og en klinisk del. Den kliniske del af udviklingen, hvor kliniske farmakologer spiller en central rolle, er alene ansvarlig for mere end 70 procent af de samlede udgifter. Det er især de kliniske forsøg, hvor op imod 3.000 patienter indgår i de såkaldte dobbeltblinde lodtrækningsforsøg, der koster mange penge. Korrekt udførte giver disse forsøg svar på, om lægemidlet har en gavnlig effekt hos patienter med den givne sygdom, man får en viden om de mest almindelige bivirkninger og den mest hensigtsmæssige dosis.

## **God klinisk praksis**

Den tekniske kvalitet - men ikke nødvendigvis den videnskabelige! - er markant forbedret inden for de seneste 10 år gennem indførelsen af reglerne for God Klinisk Praksis eller på engelsk Good Clinical Practice forkortet GCP. GCP er en etisk og viden-

skabelig kvalitetsstandard, der oprindeligt er tænkt som en retningslinje for samarbejdet mellem lægemiddelindustrien og læger i forbindelse med den kliniske udvikling af nye lægemidler

Efterlevelse af GCP-reglerne skal sikre dokumentation for et lægemiddels kliniske egenskaber samt dokumentation for, at et forsøg er planlagt, udført, kontrolleret, kvalitetssikret samt afsluttet og rapporteret på en sådan måde, at man er sikker på, at forsøget er etisk og videnskabeligt acceptabelt, at forsøgspersonerne er beskyttede, og at data er korrekte og kan verificeres. I praksis har det været en pligt at følge disse retningslinjer ved forsøg med nye lægemidler iværksat af et lægemiddelfirma, såkaldte sponsorinitierede lægemiddelforsøg.

Europa-parlamentet og Rådets Direktiv 2001/20/EF blev vedtaget forsommeren 2001. Direktivet omhandler „indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug“.

Direktivet forpligter medlemslandene til inden 1. maj 2003 at vedtage og offentliggøre de love og administrative bestemmelser, der er nødvendige for at efterkomme direktivet. Bestemmelserne skal senest være i anvendelse 1. maj 2004.

En af de væsentlige konsekvenser af direktivet er, at **alle** kliniske forsøg med lægemidler skal følge retningslinjerne for GCP. Denne pligt omfatter fra sommeren 2004 også lægemiddelforsøg iværksat af en læge eller klinisk forsker, såkaldte investigatorinitierede lægemiddelforsøg. For Syddansk Universitet og Odense Universitetshospital betyder det, at det i praksis vil være umuligt at lave kliniske forsøg med lægemidler igangsat af læger af almindelig videnskabelig interesse. Det vil også på lidt længere sigt betyde, at medicinindustriens interesse i at placere deres egne kommercielle forsøg på Odense Universitetshospital vil forsvinde.

Center for Klinisk Farmakologi i Odense er derfor gået i gang med at opbygge en GCP-enhed, og dette kræver et specielt uddannet personale. Det er de ansvarlige politikeres ansvar at sikre den fornødne økonomiske støtte til permanentgørelsen af en GCP-enhed.

## **Fremtid**

Klinisk farmakologi har i snart 25 år sat sit præg på Syddansk Universitets forskningsprofil, og det agter vi at blive ved med. I mere end 5 år har vi desuden været dybt engageret i opbygningen af en række patientrettede kliniske servicefunktioner og uddan-

nelsen af speciallæger. Ved at kæde forskning, uddannelse og klinisk ansvar sammen har vi skabt en model, der sikrer en effektiv videnovertøring imellem de tre elementer til gensidig styrkelse og inspiration.

## Hvad er proteomics, og hvordan Odense blev et af de førende steder inden for feltet?

*Af professor Matthias Mann, Center for Experimental BioInformatics (CEBI), Department of Biochemistry and Molecular Biology*

Matthias Mann er professor for bioinformatik ved Syddansk Universitet, Odense. Han er uddannet som fysiker og matematiker i Goettingen, Tyskland, og har en Ph.D. fra Yale Universitet i 1989. Efter et treårs ophold som seniorstipendiat i Odense, ledte han "the Protein & Peptide Group of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL)" i Heidelberg i seks år. Han kom tilbage til Danmark i 1998 og etablerede et laboratorium med understøttelse af Danmarks Grundforskningsfond. I dag leder Matthias Mann en gruppe bestående af 20 forskere med baggrund i biologi, kemi, fysik og datalogi. Matthias Mann har fået mange internationale priser og hans gruppe er en af de mest citerede i Danmark.



### Odense har fået en førerposition inden for en af de mest aktuelle discipliner i bioteknologien kaldet „proteomics”

Historien om proteomics (figur 1) tager sin begyndelse i slutningen af tresserne. På det tidspunkt brugte kemikere store og uhåndterlige instrumenter til at måle små kemiske enheder. Metoden kaldtes massespektrometri. Fordelen ved massespektrometri består i, at man kan måle massen af et hvilket som helst kemisk substans – for eksempel et æbles pesticide – ned til den allermindste mængde med stor hastighed og nøjagtighed. Nogle få visionære forskere i verden – blandt disse professor Peter Roepstorff, som har været tilknyttet Syddansk Universitet (tidligere Odense Universitet) i mere end 26 år – indså, at hvis massespektrometri kunne anvendes inden for biologien, ville den kunne blive en enorm stærk metode. Den ville kunne bidrage til med „nye øjne“ at betragte proteiner, som er de molekyler, der er vigtige for snart sagt enhver af kroppens funktioner.

I begyndelsen var „biologisk massespektrometri“ et meget specialiseret område, og ikke mange troede på dets betydning. I virkeligheden tog det mere end 25 år og mange skelsættende udviklinger, før massespektrometri virkelig slog igennem inden for biologien. De mest betydningsfulde af disse udviklinger skete hos John Fenn, der dengang var professor ved Yale University. Professor Fenn fandt ud af, at man kunne „elektrospraye“ opløsninger af proteiner ud af spidsen på en elektrisk ladet nål, og herefter ville de så komme ud i bittesmå elektrisk ladede dråber. Dråberne fordampede herefter, og de elektrisk ladede proteiner kunne nu for første gang

adskilles fra hinanden og analyseres i et massespektrometer. Denne teknik blev indført i Odense af undertegnede, som har været Ph.D.-studerende hos Fenn, i slutningen af firserne.

Næsten lige så vigtig var udviklingen af computeralgoritmer, som kunne få store mængder af massespektrometriske protein-informationer til at matche informationer i store sekvensdatabaser. På denne måde tillod disse algoritmer analyse af store mængder eksperimentelle data. Denne opfindelse blev gjort uafhængigt i USA og mellem Odense og Heidelberg, hvor undertegnede tilbragte seks år som gruppeleder ved Det Europæiske, Molekylære, Biologiske Laboratorium (EMBL), et af Europas førende laboratorier inden for nutidig forskning. I løbet af de seneste år er mange spændende opdagelser blevet udført af et mindre antal „proteomics“-grupper i verden, inklusive grupper i Odense.

For indeværende forbedres teknologien inden for proteomics i stadigt stigende hastighed. Massespektrometri er det tekniske fundament for proteomics og udgør en standardmetode i moderne biologi og bioteknologi, som intet anerkendt universitet eller nogen erhvervsvirksomhed ville være foruden.

### Teknikken bag proteomics

Proteomics er studiet af mange af cellens proteiner samtidig. Dette er forskelligt fra traditionel biokemi og molekylær biologi, hvor fokus er på et enkelt protein eller gen, som har været studeret af forskere i et antal år (undertiden en hel karriere)!

Ud over hvorledes individuelle, isolerede komponenter opfører sig, er proteomics interesseret i cellernes opførsel som system. Derigennem bidrager proteomics til „systems biology“, en disciplin der

igen er på mode, og som - ud over proteomics - trækker på et antal teknologier, såsom DNA-chips.

Udtrykket proteomics blev oprindeligt brugt om en særlig teknologi, med hvilken det var muligt at studere mange proteiner i cellen samtidig, de såkaldte „todimensionale geler“. Den er en metode, med hvilken en blanding af proteiner anbringes på en transparent gel, hvis form minder om et stykke papir. Proteinerne udskilles som pletter på gelen, og ved at sammenholde mønstrene fra syge og sunde celler håbede forskere via denne „klassiske proteom“-teknik at lære noget om sygdommes oprindelse. Danmark har været førende inden for forskningen i dette klassiske proteomområde, som blev udført i mere end 20 år af Julio Celis i Århus (nu ved Kræftens Bekæmpelses Laboratorium i København). Syddansk Universitet har ligeledes førende eksperter inden for denne teknik Stephen Fey og Peter Mose Larsen, som leder Center for Proteom-Analyse i Forskerparken.

I dag analyseres store mængder proteiner ved massespektrometri (se figur 1 af et massespektrometer, der benyttes i vores gruppe). Tusinder, ja selv millioner af datapunkter måles under disse eksperimenter, og disciplinen kræver meget stor computerkapacitet. Ud over selve tilrettelæggelsen af forsøget, som er det mest afgørende for at få succes, er den intelligente analyse af resultatmængden den største udfordring inden for området. Delvis som en reaktion på disse udfordringer inden for proteomics og andre områder inden for moderne biologi har Syd-

dansk Universitet startet en ny masteruddannelse i bioinformatik, som skulle kunne etableres på Syddansk Universitet inden for området.

I de kommende år vil teknologien inden for proteomics spille en større og større rolle. Det skal blive interessant at se, om proteomics kan begynde at konkurrere med veletablerede teknikker såsom DNA-chips og gentests, som rutinemæssigt benyttes i klinisk forskning i dag.

### På vej mod ny forståelse

Mens kortlægningen af det menneskelige genom har givet os en „blue print“ for sekvensen af alle menneskelige proteiner, er det endnu ikke klart, hvorledes de fleste proteiner fungerer. At bestemme proteinerne funktion på en hurtig måde udgør „den hellige gral“ i store dele af biologien.

I Odense har vi blandt andet brugt den nye proteomteknologi til at studere multiproteinkomplekser i cellen. Proteinerne gør ikke arbejdet - som at bygge nye komponenter i cellen eller være katalysator for biokemiske reaktioner eller forberede cellen til at dele sig - alene. De har sædvanligvis følgeskab af adskillige andre proteiner. Såfremt vi kendte identiteten og konstruktionen af disse proteinkomplekser, ville vi være godt på vej til at kunne bestemme funktionen af hvert enkelt protein. Dette skyldes, at funktionen af proteinkomplekset er langt lettere at bestemme - og ofte allerede er kendt - end funktionen af et protein, hvor kun sekvensen kendes. Eksempelvis er „spliceosomet“ en cellefabrik, i hvilken den genetiske information bliver redigeret og behandlet i overensstemmelse med cellens løbende behov.

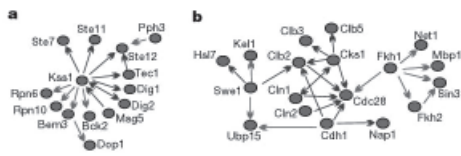
I samarbejde med Angus Lamond i Dundee - en tidligere kollega fra EMBL - satte vi os for at bestemme spliceosomets proteinkomponenter. For at anskueliggøre proteomics-teknologiens kapacitet fandt vi 19 nye proteiner i et enkelt forsøg, som ingen tidligere har haft kendskab til. For ganske nylig har Jens Andersen, der er forskningsadjunkt i gruppen, været i stand til at håndtere hele nucleolus, celleorganellen, der danner komponenter til ribosomerne, som syntetiserer proteiner.

Indtil nu har vi identificeret flere end 350 proteiner, og mere end en tredjedel af disse var komplet ukend-



Figur 1: Ph.D. student Hanno Steen (nu på Harvard Medical School) benytter et massespektrometer hos Center for Experimental Bioinformatik (CEBI).





Figur 2. Et eksempel på interaktionen i gærceller ved hjælp af proteomanalyse.

te før dette forsøg. Vi regner med at undersøge så mange cellulære komplekser, som vi kan.

Begrænsningen ligger nu i den rene oprensning af proteinkomplekset.

Vi håber at ende med at kortlægge mange af de cellulære komplekser og derved kunne etablere interaktionskort af proteinerne i cellen. Dette vil hjælpe os til at definere funktionen af generne og deres proteinprodukter. Det sker ved hjælp af princippet „guilt by association“, hvilket betyder, at når et nyt gen påvirker et protein, hvis funktion allerede er kendt, må det nye protein på en eller anden måde være associeret til denne funktion. Dette princip kan benyttes inden for medicin og farmaci. Hvis en kemisk substans i en pille ikke direkte kan binde sig til et mangelfuldt protein, så kan måske nogle af dets samspillere bedre angribes. Figur 2 viser et eksempel på interaktionen i gærceller ved hjælp af proteomanalyse.

De forskellige forskergrupper inden for proteomics ved Syddansk Universitet har forskellige mål. Eksempelvis fokuserer Ole N. Jensen på at kortlægge proteinmodifikationer. Dette er ændringer i proteiner, som ikke direkte er afspejlet i deres genetiske sekvens, men som de senere modificeres med. De vigtigste proteinmodifikationer, som involverer tilknytningen til en fosforgruppe, fungerer som en slags „on and off“-mekanisme. Hvis et sygdomsprotein altid er „on“, kan det ligne en bil med acceleratoren trykket i bund og kan forårsage den ukontrollerede celledeling, som er karakteristisk for cancer. Sådanne modifikationsstudier kan nu for første gang foretages direkte ved at benytte de nye proteometoder.

En anden Odense-forsker, Peter Højrup har udviklet nogle af de første computerprogrammer på området og hans Generelle program for Masseanalyse (GPMA) er fortsat et af standardredskaberne for proteomforskere.

De fleste proteomicsgrupper ved Syddansk Universitet har samarbejdet med mange andre grupper over hele verden. I disse samarbejder leverer Odense teknologien, og andre grupper tager sig af de

biologiske spørgsmål. Syddansk Universitet er således blevet en attraktiv samarbejdspartner. På samme måde har vi været i stand til via vores styrke i proteomicsteknologien at tiltrække nationale og internationale talenter og funding til Odense. Udfordringen i dag ligger i at holde sig på toppen, når det gælder proteomics nu, hvor disciplinen ikke bare er en niche, men en disciplin som hundredevis af grupper tilslutter sig. Sikke en forandring fra blot nogle få år siden, hvor spørgsmålet bestod i at få nogle gjort interesserede i det esoteriske område kaldet protein karakterisation ved massespektrometri!

### Referencer:

- Roepstorff P, Nielsen PF, Klarskov K, Højrup P. Applications of plasma desorption mass spectrometry in peptide and protein chemistry. *Biomed Environm Mass Spectrom* 1988; 16: 9-18.
- Fenn JB, Mann M, Meng CK, Wong SF, Whitehouse CM. Electrospray Ionization for the Mass Spectrometry of Large Biomolecules. *Science* 1989; 246: 64-71.
- Wilm M, Shevchenko A, Houthaeve T, Breit S, Schweigerer L, Fotsis T, Mann M. Femtomole Sequencing of Proteins from Polyacrylamide Gels by Nano Electrospray Mass Spectrometry. *Nature* 1996; 379: 466-469.
- Andersen JS, Lyon CE, Fox AH, Leung AK, Lam YW, Steen H, Mann M, Lamond AI. Directed proteomic analysis of the human nucleolus. *Curr Biol* 2002; 12 (1): 1-11.
- Ho Y., Gruhler A, m.fl. Systematic identification of protein complexes in *Saccharomyces cerevisiae* by mass spectrometry. *Nature* 2002; 415 (6868): 180-3.



## Regnskabsregulering

Af Hans Frimor, Institut for Regnskabsvæsen, Finansiering og Erhvervsjura

Hans Frimor født i 1964. Professor inden for fagområdet regnskab og revision ved Institut for Regnskab, Finansiering og Erhvervsjura i Odense. Cand.merc. fra Odense Universitet i 1991 og Ph.D. samme sted i 1996. Har i flere perioder arbejdet i USA og senest været ansat på University of Florida i 2000/2001. Forsker primært på grænsefladerne mellem mikroøkonomi, finansiering og regnskabsvæsen med speciel interesse for situationer med asymmetrisk information og dermed sammenhængen mellem regnskabsinformation og kapitalmarkedets funktion.



Regnskabsinformation er en vigtig del af kommunikationen mellem en virksomhed og dens interessenter, og regnskabsregulering tjener til at definere det sprog, hvormed denne kommunikation finder sted. Ideelt giver regnskaber information om organisationens økonomiske forhold og anvendes derfor til

- ressourceallokering, det vil sige placering af kapital og dermed også prisfastsættelse af virksomheden,
- forvaltningsformål - for eksempel til ledelsesaflønning,
- i myndighedernes regulering - for eksempel er de regnskabsmæssige omkostninger medbestemmende for prisen, som TDC (tidligere Tele Danmark) kan forlange for adgangen til deres kobberkabler.

Årsagen til, at regnskabsinformation anvendes til nævnte formål, er dels, at regnskaber indeholder information, som ikke er offentligt tilgængelig andetsteds, og dels, at regnskabsaflæggelsen er reguleret, hvilket gør revision lettere. Dette giver anledning til en interessant problemstilling. På den ene side er en 'forudsætning' for, at regnskaber kan kommunikere privat information vedrørende virksomhedens økonomiske stilling, at regnskabsreglerne tillader en vis frihed i rapporteringen.<sup>1</sup> På den anden side er det oplagt, at ifald adgangen til kapi-

tal, lederes aflønning og myndigheders indgriben afhænger af regnskabet, kan der - såfremt man har friheden dertil - være incitament til at manipulere dette.

Manipulation af præstationsmål er et anerkendt problem i både analytisk og empirisk regnskabsforskning, ligesom fænomenet også er kendt fra dagspressen, hvor blandt andre Enron, Hafnia og Nordisk Fjer nærmest er blevet synonyme med mangelfulde oplysninger og regnskabsmanipulation.

Manipulationen kan generelt antage to former: Reel manipulation af den tidsmæssige fordeling af indkomst- og eller udgiftsstrømme, eller regnskabsmæssig manipulation af samme. Den reelle manipulation kan ske i form af en intertemporal tilpasning af produktion, salg, vedligeholdelse eller arbejdsmæssig indsats, mens den regnskabsmæssige manipulation kan gennemføres via ændringer i afskrivningsgrundlag, hensættelser eller ændret værdiansættelse af varebeholdninger.<sup>2</sup>

Populært opfattes manipulation som værende skadelig for virksomhedens interessenter, og denne opfattelse har i forbindelse med konkrete sager givet sig udslag i en større detailregulering af virksomheders regnskabsaflæggelse.<sup>3</sup> For eksempel var en konsekvens af Nordisk Fjer-sagen, at man i 1991

<sup>1</sup> Hvis rapportering af nettobetaling er eneste mulighed, kan regnskabet ikke afspejle ledelsens forventninger.

<sup>2</sup> Hvis en virksomhed eksempelvis ejer en byggegrund, som er opført i regnskabet til en lavere værdi end markedsværdien, og virksomheden sælger grunden, vil forskellen mellem salgsværdien og den bogførte værdi figurere i resultatopgørelsen som en gevinst. Hvis det var tilladt at ændre værdiansættelsen i regnskabet (opskrive) og lade værdiforøgelsen indgå som en del af resultatet, ville der ikke være grund til at sælge grunden, men da opskrivninger ikke må føres over resultatopgørelsen, er det nødvendigt at sælge for at påvirke resultatet.

<sup>3</sup> Effekten af den reelle manipulation, hvor optimale beslutninger ændres, er indlysende - for eksempel kan et forceret salg af en byggegrund klart være inoptimal.

indførte regler for regnskabsaflæggelsen i forbindelse med skift af regnskabspraxis. I sin yderste konsekvens (og lidt naivt) kunne man forestille sig, at regnskabslovgivningen blev forsøgt indrettet således, at regnskabsmanipulation helt kunne forhindres. Der er imidlertid tre problemer med en sådan fremgangsmåde. For det første kan regnskabsaflæggeren i stedet for at manipulere regnskaberne direkte vælge at manipulere de underliggende økonomiske transaktioner og forhold. For det andet vil en strammere regulering begrænse muligheden for at kommunikere privat information i regnskabet. Og for det tredje er erfaringerne med en sådan type af regulering ikke specielt gode. I USA, hvor regnskabsreguleringen fylder ca. 6.000 sider, forekommer regnskabsmanipulation stadig, og overfladisk betraget synes problemerne ikke at være mindre end i Danmark, hvor regnskabsreguleringen har et langt mindre omfang.<sup>4</sup> Regnskabslovgiverne står altså over for et ikke-trivielt problem: En strammere regulering gennemført for at forbedre blandt andet resourceallokeringen kan have det modsatte resultat - dels indirekte, fordi regnskaberne bliver mindre informative, og dels direkte, fordi manipulationen udføres indirekte (realøkonomisk) i stedet for direkte.

Ideen med denne temaartikel er ikke at se detaljeret på regnskabsregulering, men i stedet at give en kort oversigt over den forskning, som har regnskabsmanipulation som tema. Mere specifikt vil den empiriske og analytiske, men ikke den adfærdsmæs-

sige/eksperimentelle forskning på området blive behandlet.

## Empirisk litteratur

Af de to former for manipulation er den direkte manipulation af regnskabsdata den letteste at opdage. Det vil eksempelvis stort set være umuligt at afgøre, om for eksempel en anskaffelse er blevet skubbet i tid med det formål at manipulere.

Selvom visse studier også opsamler den indirekte manipulation, er det derfor også den direkte regnskabsmanipulation, som den empiriske forskning primært har forsøgt at identificere. Der er generelt tre typer af empiriske studier inden for dette område;

- Fordelingsmæssige studier
- Generiske studier af periodiseringer (afskrivninger, hensættelser, ...)
- Sektorspecifikke modeller af periodiseringer

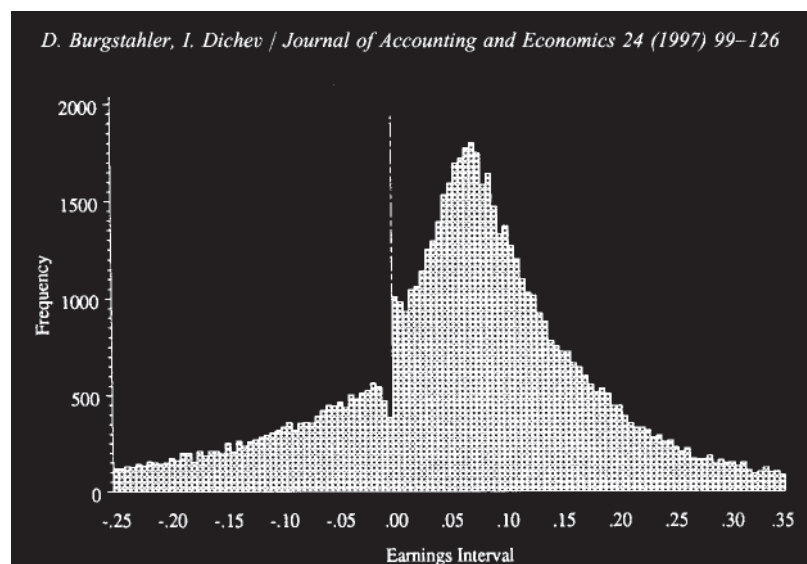
I de fordelingsmæssige studier betragtes årets resultat/overskud (divideret med markedsværdi primo) for et stort antal virksomheder. Indtegnes de normerede overskud i et histogram, og antages det, at der ikke manipuleres, skulle man formode, at histogrammet ville være glat - forstået således, at det forventede antal observationer i ét overskudsinterval vil udgøre gennemsnittet af observationerne i „nabointervallerne“.

Som det ses af figur 1, fandt Burgstahler og Dichev (1997), at antallet af normerede overskud, som ligger i intervallerne  $[-0,005, 0)$  og  $[0, 0,005)$ , er henholdsvis for „småt“ og „stort“. Det ser altså ud, som om årets overskud manipuleres, ifald det - uden manipulation - ville ligge lige under 0. Den af Burgstahler og Dichev gennemførte analyse er, omend simpel, særdeles godt udtænkt, idet både den direkte og den indirekte manipulation opfanges.

Da regnskabet er indrettet således, at

$$\begin{aligned} \text{Årets driftsresultat} &= \\ &= \text{nettobetaling fra driften} \\ &+ \text{periodiseringer} \end{aligned}$$

har man i studierne af periodiseringer undersøgt, om anomale periodiseringer har tendens til at forekomme i år, hvor regnskabsaflægger for-



Figur 1: Kilde Burgstahler og Dichev (1997). Placeringen af nul på den horisontale akse er markeret af den lodrette brudte linie.

modes at have incitament til at manipulere. Et eksempel på et generisk studie af periodiseringer kan man finde i Jones (1991), hvori det studeres, om amerikanske virksomheder manipulerer deres regnskaber i forbindelse med „import relief investigations“. Ifølge „Trade Act of 1974“ kan de amerikanske myndigheder indføre importbegrænsende foranstaltninger i form af told og importkvotaer, hvis det vurderes, at en branche lider (skade) under udenlandsk import.<sup>5</sup> Brancher, som føler sig truede, kan via deres handelsorganisation anmode International Trade Commission (ITC) om at undersøge, hvorvidt branchen skades af import. For at afgøre dette undersøger ITC blandt andet trends i såvel det absolutte niveau af branchens overskud som salg og varelagre. Resultatet af undersøgelsen sendes - sammen med ITCs anbefaling af mulige foranstaltninger - til præsidenten, som så beslutter, om og i givet fald hvilke indgreb der iværksættes.<sup>6</sup> Analysen i Jones (1991) indikerer - måske ikke overraskende - at virksomhederne manipulerer deres regnskaber i forbindelse med ITCs undersøgelser. Ved på lignende vis at studere periodiseringer er regnskabsmanipulation „konstateret“ i forbindelse med

- Aflønning af ledere, Healy (1985) samt Gaver, Gaver og Austin (1995). Resultatløn får ledere til at manipulere.
- Forecasts, Kasznik (1999). Ledere manipulerer for at få årets resultat til at matche det forudsete resultat.
- Afskedigelser, DeFond og Park (1997). Ledere manipulerer for at undgå afskedigelse.
- Overtagelsesforsøg, Perry og Williams (1994) og DeAngelo (1988). Ledere manipulerer forud for overtagelsesforsøg, både management buyouts og proxy contests.
- Børsintroduktioner, Teoh, Wong og Rao (1998). Virksomhederne manipulerer forud for børsintroduktioner.

I de sektorspecifikke analyser ser man på en bestemt branche, hvor den direkte regnskabsmanipulation angiveligt er let at opdage. Beaver, Nelson og McNichols (2001) analyserer forsikringsindustrien, hvor en vigtig periodisering er hensættelser

til erstatningsforpligtelser. Som i Burgstahler og Dichev (1997) er „fordelingen“ af årsresultater diskontinueret omkring nul, men der er også indikationer på indkomstudjævning. Det vil sige, at selskaberne manipulerer resultaterne op i de år, hvor overskuddet er lavt, og ned i de år, hvor overskuddet er højt.

Ved nærmere eftertanke afføder forskningen, der forsøger at identificere regnskabsmanipulation, flere spørgsmål;

- Hvorfor er regnskabsmanipulation så let at identificere, som ovennævnte studier indikerer?
- Er det regnskabsmanipulation, hvis regnskabsmodtagerne kan observere manipulationen? (Hvis man som i Børsen den 4. marts 2002 kan læse, at TDC har manipuleret regnskabet ved at sælge ejendomme for 248 mio. kroner til medarbejderens pensionskasser, er det så manipulation?)
- Opnås formålet med regnskabsmanipulation, selv om modtagerne kan regne ud, hvad resultatet ville være uden manipulationen?
- Er regnskabsaflæggerne naive? (Hvis ledelsen i TDC virkelig ønskede at manipulere, hvorfor gjorde man det da ikke mere grundigt end, at en journalist på Børsen ikke alene kunne opdage, der var manipuleret, men også hvorledes og hvor meget?)
- Er regnskabsbrugerne naive?

Visse studier indikerer, at regnskabsbrugerne kan gennemskue den direkte regnskabsmanipulation, mens andre studier indikerer det modsatte. En indikation på det første giver Beaver og Engel (1996), hvor studier af bankers hensættelser til tab på debitorer (lån) viser, at investorerne reagerer negativt på ordinære, men positivt på ekstraordinære hensættelser. Modsat indikerer fald i aktiepriserne på firmaer, der af myndighederne undersøges for at have manipuleret, Dechow, Sloan og Sweeney (1996), det sidste.

### Analytisk forskning

Det er umiddelbart indlysende, at manipulation af regnskabsinformation kun vil forekomme, hvis regn-

<sup>4</sup> Naturligvis er forskellene imellem den danske og den amerikanske måde at regulere regnskabsaflæggelse på ikke udtryk for naivitet hos den ene eller anden part, men er affødt af forskellige traditioner.

<sup>5</sup> Trade Act of 1974 er ikke eneste lov på området. Flere andre love giver mulighed for indførelse af importbegrænsende foranstaltninger.

<sup>6</sup> Emnet er i marts 2002 igen blevet aktuelt, da USA - med det formål at beskytte egen stålindustri - indførte told på importeret stål.

skabsaflægger derved kan opnå en fordel. Hvis virksomhedens aktier kan opnå en højere pris, hvis myndighedens indgriben kan påvirkes, eller hvis ledelsen kan påvirke nuværende eller fremtidig aflønning. I forholdet mellem ejere og ledelse må man imidlertid tilsvarende acceptere, at ejerne, som regnskabet aflægges til, må kunne se en fordel i at indrette informations- og incitamentsystemet på en sådan måde, at ledelsen vil manipulere.

Den analytiske forskning har for en stor dels vedkommende fokuseret på, hvorledes manipulation af regnskabsdata kan opstå som et endogent fænomen.<sup>7</sup>

Når to parter ønsker at indgå i et samarbejde, arrangeres dette ofte via en kontrakt. Hvis man forestiller sig, at en af parterne på et tidspunkt opnår privat information vedrørende et for kontrakten betydende forhold, så kan kontrakten skrives på en sådan måde, at den informerede part vil være villig til at delagtiggøre medkontrahenten i informationen. Christensen (1981) indeholder et eksempel herpå. Dette princip kaldes afsløringsprincippet og bygger på to (tre) antagelser. For det første skal kommunikationen være ubegrænset, og for det andet skal kontraktens parter kunne forpligte sig til ikke efterfølgende at bruge informationen imod hinanden. Endelig forudsætter sandfærdig kommunikation, at der anvendes optimale kontrakter. Såfremt en af parterne får adgang til privat information, og denne ønskes anvendt i kontraheringen, må kontrakten udformes, så der er incitament til at kommunikere sandfærdigt. At give sådanne incitamenter indebærer omkostninger, som kunne undgås, hvis informationen ikke kunne manipuleres. Hvis regnskabsregulering letter revision, kan regulering tjene til at vanskeliggøre manipulation og kan således være fordelagtig. En sådan konklusion bygger imidlertid på en antagelse om, at regnskabsmæssig manipulation er eneste mulighed. Hvis reel indkomstmanipulation også er mulig, kan regnskabsmanipulation eventuelt tjene samme formål som en zinkanode på et skib. Det er måske bedre, at regnskabet manipuleres, end at de underliggende økonomiske transaktioner bliver det.

Problemet med at vise indkomstmanipulation og

specielt intertemporal indkomstudjævning som et endogent fænomen er, at afsløringsprincippet som regel gælder. Hvis årets resultat,  $x$ , er privat information, og ledelsen kan manipulere rapporten,  $\hat{x}$ , desangående under følgende begrænsning

$$\hat{x} \leq x + \tilde{\epsilon}$$

hvor  $\tilde{\epsilon}$  er en ikke negativ stokastisk variabel, som ligeledes er privat information, så kan man skrive kontrakten, så  $\hat{x}$  nok manipuleres, men så ledelsen er villig til at afsløre det korrekte resultat for eksempel i en note, Verrechia (1986).<sup>8</sup> Hvis man ønsker at finde en forklaring på manipulation, må man derfor fokusere på situationer, hvor afsløringsprincippet ikke holder. Der er tre sådanne situationer:

- hvis der anvendes inoptimale kontrakter,
- hvis kommunikationen er begrænset,
- hvis parterne ikke kan forpligtige sig til en begrænset anvendelse af informationen.

Hvis man udformer kontrakten, så ledelsen får en bonus, ifald årets resultat kommer over et vist niveau, er det klart, at ledelsen vil forsøge at komme over hurdlen i dårlige år og vil spare op i gode år. Dye (1988) og Healy (1985) indeholder eksempler på anvendelsen af inoptimale kontrakter, der giver anledning til en sådan indkomstudjævning. At begrunde indkomstmanipulation med inoptimale kontrakter er ikke specielt tilfredsstillende, hvorfor man da også har forsøgt at finde andre forklaringer.<sup>9</sup>

En anden forklaring kan findes i begrænset kommunikation. Hvis man i førstnævnte eksempel kun kan rapportere  $\hat{x}$ , men ikke  $\tilde{\epsilon}$ , så vil der være indkomstmanipulation ( $\hat{x} \leq x + \tilde{\epsilon}$ ). Demski (1998) og Dutta og Gigler (2002) er eksempler på modeller med sådanne antagelser. Det demonstreres imidlertid i begge papirer, at regnskabsmanipulation under visse omstændigheder kan være optimal, og derfor ikke bør forhindres.

Da regnskabsproget ikke kan siges at være begrænset, i det mindste ikke hvis noterne, årsberetningen og pengestrømsanalysen tages med i betragtning, er antagelsen om begrænset kommunikation problematisk. Der er således kun én tilbageværende

<sup>7</sup> Med endogent menes, at det er rationelt for ejerne at acceptere ledelsens manipulation.

<sup>8</sup> I den analytiske forskning betragtes dette som sandfærdig kommunikation og ikke som manipulation.

<sup>9</sup> Antagelserne om kontraktens form, eller hvilke informationsvariable kontrakten kan afhænge af, er oftest eksogent givet, hvilket er klart utilfredsstillende.

situation, hvori afsløringsprincippet ikke gælder. Hvis parterne ikke kan forpligte sig til den fremtidige anvendelse af information, kan der dels være incitament til at tilbageholde denne, men også til at designe systemet, så det bliver lettere at manipulere. I Arya, Glover og Sunder (1998) beskrives en model med to perioder, hvor ledelsen udsender en rapport efter hver periode. Det antages, at ifald første periodes resultat er (uoplyst) dårligt, har ejerne (intet) incitament til at udskifte ledelsen, og det antages endvidere, at ejerne ikke på forhånd kan forpligte sig til at undlade dette. Hvis risikoen for afskedigelse betyder, at lønnen, som ledelsen forlanger, bliver væsentligt større, kan man forestille sig, at ejerne vil tillade ledelsen at manipulere rapporten, så det rapporterede førsteperiode-resultat bliver uinformativt, og ledelsen dermed ikke bliver afskediget. Modellen har dog den svaghed, at ejerne effektivt kan fjerne egne incitamenter til at udskifte ledelsen ved at love en tilstrækkelig stor sum penge i tilfælde af en fyring. Ejerne kan altså opnå det samme ved at love ledelsen et „gyldent håndtryk“ som ved at tillade manipulation. I Demski og Frimor (1999) og Christensen, Demski og Frimor (2002) udnyttes det faktum, at kontrakter kun binder, hvis mindst én af kontraktens parter ønsker at fastholde kontraktens indhold. Således kan aktionærerne måske nok forpligte sig til ikke at straffe ledelsen for visse signaler, men ejerkredsen kan ikke forpligte sig til ikke at belønne ledelsen eller på anden vis ændre kontrakten, hvis ledelsen accepterer dette. Muligheden for at ændre kontrakten operationaliseres ved at lade aktionærerne og ledelsen genforhandle kontrakten, som løber over to perioder, baseret på en regnskabsmeddelelse. I Demski og Frimor (1999) demonstreres det, at regnskabsmanipulation om muligt bør forhindres, men at der, ifald dette ikke er muligt, bør tilskyndes til regnskabsmanipulation. I modsætning hertil demonstreres det i Christensen, Demski og Frimor (2002), at regnskabsmanipulation skal tillades og ikke forhindres. Årsagen til, at manipulation kan være ønskelig, er, at ejernes incitament til at ændre kontrakten reduceres, når ledelsen får mulighed for at udnytte ændringer til egen fordel via manipulation.

### Konklusion

Den empiriske forskning giver kraftige indikier på, at regnskaber manipuleres, men hverken den empiriske eller den analytiske forskning giver imidlertid præcise svar på

- hvilke poster i regnskabet virksomheder anvender

til at manipulere,

- hvor ofte og hvor meget der manipuleres,
- hvor alvorlige konsekvenserne er af manipulationen.

For så vidt regnskabslovgiverne i det hele taget orienterer sig om forskningen på området, giver dette anledning til ikke ubetydelige problemer. Hvordan skal man regulere, hvis man ikke ved, hvilke detailregler der skal fokuseres på, og har manipulationen og konsekvenserne heraf et omfang, der retfærdiggør en strammere regulering med de negative konsekvenser, en sådan måtte have?<sup>10</sup>

Lettere bliver det ikke, når den analytiske forskning afhængigt af antagelserne kan demonstrere, at

- regnskabsmanipulation om muligt bør forhindres,
- regnskabsmanipulation er at foretrække, hvis den ikke kan forhindres,
- regnskabsmanipulation er ønskelig og skal ikke forhindres.

Den optimale regulering afhænger således af, hvilke antagelser (modeller) man anser for mest realistiske. Nogen forenende teori, hvorunder den optimale regulering kan udledes, findes ikke. Manglen på en sådan teori er uproblematisk for forskerne, da modelleringen af kontraktlige forhold nødvendigvis er situationsspecifik. For lovgiverne derimod er fraværet af en forenende teori mere alvorlig, idet disse via lovgivningen forsøger at gennemføre en universel regulering, hvor den optimale nødvendigvis er situationsspecifik.

Måske lidt skuffende har forskningen ingen konkrete anbefalinger at give lovgiverne ud over den universelt gyldige, at der er grund til at tage sig endog særdeles grundigt i agt, skulle man møde en, som altid synes at have svar på rede hånd.

### Referencer

- Arya, A., J. Glover og S. Sunder. „Earnings Management And The Revelation Principle.“ *Review of Accounting Studies*, 1998.
- Beaver, W.H. og E. Engel. „Discretionary Behavior with Respect to Allowances for Loan Losses and the Behavior of Security Prices.“ *Journal of Accounting and Economics*, 1996.
- Beaver, W.H., M.F. McNichols og K.K. Nelson. „Management of the Loss Reserve Accrual and the Distribution of Earnings in the Property-Casualty Insurance Industry.“ Working paper, Stanford University, 2001.
- Burgstahler, D. og I. Dichev. „Earnings Management to Avoid Earnings Decreases and Losses.“ *Journal of*

<sup>10</sup> Når man ikke ved, hvilke poster der fortrinsvis manipuleres, er det vanskeligt at fokusere på disse.

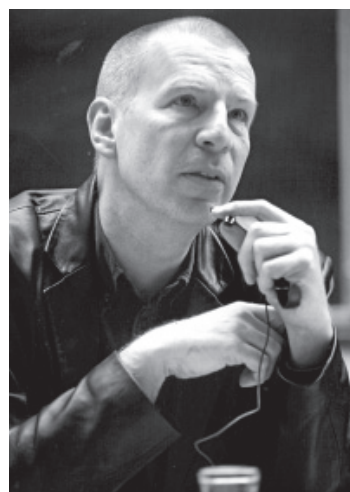
- Accounting and Economics*, 1997.
- Christensen, J.A. „Communication in Agencies.“ *Bell Journal of Economics*, 1981.
- Christensen, P.O., J. Demski og H. Frimor. „Accounting Policies in Agencies with Moral Hazard and Renegotiation.“ Working paper, 2002. Forthcoming in *Journal of Accounting Research*.
- DeAngelo, L.E. „Managerial Competition, Information Costs, and Corporate Governance: The use of Accounting Performance Measures in Proxy Contests.“ *Journal of Accounting and Economics*, 1988.
- Dechow, P., R.G. Sloan og A.P. Sweeney. „Causes and Consequences of Earnings Manipulation: An Analysis of Firms Subject to Enforcement Actions by the SEC.“ *Contemporary Accounting Research*, 1996.
- DeFond, M.L. og C.W. Park. „Smoothing Income in Anticipation of Future Earnings.“ *Journal of Accounting and Economics*, 1997.
- Demski, J.S. „Performance Measure Manipulation.“ *Contemporary Accounting Research*, 1998.
- Demski, J. og H. Frimor. „Performance Measure Garbling Under Renegotiation in Multi-Period Agencies Agencies.“ *Journal of Accounting Research*, 1999.
- Dutta, S. og F. Gigler. „The Effects of Earnings Forecasts on Earnings Management.“ Working paper, 2002. Forthcoming in *Journal of Accounting Research*.
- Dye, R. „Earnings Management in an Overlapping Generations Model.“ *Journal of Accounting Research*, 1988.
- Gaver, J., K. Gaver og J. Austin. „Additional Evidence on Bonus Plans and Income Management.“ *Journal of Accounting and Economics*, 1995.
- Healy, P. „The Effect of Bonus Schemes on Accounting Decisions.“ *Journal of Accounting and Economics*, 1985.
- Jones, J.J. „Earnings Management During Import Relief Investigations.“ *Journal of Accounting Research*, 1991.
- Kasznik, R. „On the Association between Voluntary Disclosure and Earnings Management.“ *Journal of Accounting Research*, 1999.
- Perry, S. og T. Williams. „Earnings management preceding management buyout offers.“ *Journal of Accounting and Economics*, 1994.
- Teoh, S.H., T.J. Wong og G. Rao. „Are accruals during initial public offerings opportunistic?“ *Review of Accounting Studies*, 1998.
- Verrechia, R. „Managerial Discretion in the Choice Among Financial Reporting Alternatives.“ *Journal of Accounting and Economics*, 1986.



## Den evige krig: USA efter den 11. september

Af lektor Carl Pedersen, Center for Amerikanske Studier

Uddannet ved Franklin & Marshall College, USA. Cand. mag. i russisk og engelsk ved Københavns Universitet. Ph.D. i engelsk, Københavns Universitet 1985. Lektorvikar, Roskilde Universitetscenter 1987-1993, lektor 1993-95. Lektor ved Center for Amerikanske Studier, Syddansk Universitet 1995-. Gæsteprofessor ved University of Wyoming (1991) og University of Iowa (1992). Forsker ved Schomburg Center for Research in Black Culture, New York City (1993) og ved The Du Bois Institute for African-American Research, Harvard University (1996). Forfatter (med Fran Hopenwasser) til radioserien 'Voices from the African American Experience' (Danmarks Radio 1998). Medlem af bestyrelsen for The Collegium for African American Research in Europe og for Fulbright Kommissionen i Danmark. Medredaktør (med David Nye) af tidsskriftet American Studies in Scandinavia.



En rapport lavet for Den Amerikanske Kommission for den Nationale Sikkerhed, som udkom i september 1999, skrev forhenværende senatorer Gary Hart og Warren Rudman, at nye trusler mod USA i tiden efter den kolde krigs afslutning gjorde det sandsynligt, at mange „amerikanere vil komme til at dø på amerikansk jord.”

Deres rapport blev stort set ignoreret af den daværende Clinton-regering og igen i 2001, da George W. Bush indtog præsidentposten. Efter de tragiske begivenheder den 11. september 2001 var der mange kommentatorer, der med bagklogskab beklagede, at den amerikanske regering ikke havde været mere lydhør over for Harts og Rudmans rapport.

Lige så sårbar som den amerikanske befolkning følte sig efter den 11. september 2001, lige så selvtillfreds følte den sig op gennem 1990'erne. 1991 begyndte med USAs sejr i Golfkrigen mod Saddam Hussein. George Ws far kunne sole sig i tårnhøje meningsmålinger og fik trang til at erklære, at Golfkrigen ikke blot havde drevet Iraks enehersker Saddam Hussein ud af Kuwait - den havde endelig gjort det af med Vietnamsyndromet på hjemmefronten, det vil sige en manglende vilje til at anvende militærmagt efter nederlaget i Vietnam i 1975. 1991 endte med, at en langt ældre fjende af USA, Sovjetunionen, gik i opløsning. Koldkrigen var definitivt forbi.

Forholdet mellem USA og verden i 1990'erne var imidlertid kendetegnet ved et paradoks, som til dels udsprang af begivenhederne i 1991 - USA var nu verdens eneste supermagt, men landets ledere udviste en tilbageholdenhed med at engagere amerikanske tropper i konfliktramte områder i Europa, Afrika, og Mellemøsten.

USA har altid haft et tvetydigt forhold til omverdenen. USAs første præsident, George Washington, advarede sit land mod faren ved at være permanent indblandet i europæiske anliggender, for, som han udtrykte det i sin afskedstale i 1796, USA skulle nødtigt i fremtiden „sammenfiltre vor fred og velstand“ med europæisk „ambition, kappestrid, interesser eller lune.“ Bush-regeringens tilsyneladende enegang både før og efter den 11. september fører således en linie videre, som grunder i en opfattelse af USA som et enestående land med en mission om at sprede ideer om frihed og demokrati (og kapitalisme) over hele verden, men som samtidig frygter at blive smittet af andre landes ideologier og konflikter. Denne tvetydighed har dybe rødder i den amerikanske selvforståelse. De første puritanske bosættelser i det nordøstlige USA i det 17. århundrede var således optaget af at skabe et harmonisk fællesskab i modsætning til Europas klassesdelte samfund, men var besat af tanken om, at det nye samfund kunne ødelægges af udefra kommende kræfter.

USAs internationalisme indeholder to tendenser (som ikke altid er i modstrid med hinanden): Et samarbejde mellem staten og erhvervsinteresser for at fremme eksporten af amerikanske varer og et engagement i verden for at sprede demokratiske værdier. Ligeledes omfatter den amerikanske nationalisme (som nogle kalder unilateralisme) også to tendenser: Et ønske om at værne demokratiet inden for USAs grænser og en trang til at fremhæve den nationale sikkerhed frem for alt i udenrigspolitikken.

På trods af de skyhøje meningsmålinger lige efter Golfkrigen (eller måske på grund af dem, idet sejren

fik Bush til stort set at ignorere indenrigspolitikken) tabte George H.W. Bush præsidentvalget i 1992 til en forholdsvis ukendt guvernør fra Arkansas med ringe udenrigspolitisk erfaring. I de 8 år, Bill Clinton var i Det Hvide Hus, stod USA over for en række udenrigspolitiske udfordringer: Bosnien, Haiti, Somalia, Rwanda og Kosovo. USA vægrede sig (især efter opfordring fra daværende stabschef Colin Powell) ved at engagere sig i Bosnien i 1993, men indsatte tropper i Haiti i 1994 for at sikre overgangen til et demokratisk styre.

I Somalia kom USAs udenrigspolitik imidlertid til kort, da det, som begyndte som en humanitær mission for at sikre mad til befolkningen og stække klanernes magt, endte med tab af 18 soldater i oktober 1993 (amerikanernes engagement i Somalia bliver fremstillet i Ridley Scott-filmen *Black Hawk Down* fra 2002). Vietnamsyndromet var tilsyneladende ikke udraderet fra amerikanernes bevidsthed, og Clinton trak straks tropperne ud af landet. Men mod slutningen af sin præsidentperiode indvilgede Clinton i at begynde et luftangreb mod Kosovo i 1999 for at beskytte albanerne mod serberne. I denne såkaldt virtuelle krig gik der ingen amerikanske liv tabt. Kosovo blev et symbol på en ny amerikansk krigsførelse, der skulle tjene amerikanske interesser fra luften.

Udenrigspolitik optog ikke synderlig mange amerikanere i 1990'erne. En tilsyneladende selvtilfredshed bredte sig hos den amerikanske befolkning. USA stod nu som verdens eneste supermagt, men vendte i 1990'erne blikket indad. Medierne (især tv) gennemførte drastiske nedskæringer i deres udenrigspolitiske dækning. De gamle tv-kanaler CBS, NBC og ABC lukkede nogle af deres kontorer i udlandet. Tom Brokaw, nyhedschef på NBC, forestod nedskæringerne i udlandsredaktionen i 1990'erne, alt imens han udgav bøger om amerikanske soldaters heltegerninger under Anden Verdenskrig. Den konservative republikaner Jesse Helms, senator fra South Carolina, rasede mod FN, som han betragtede som en organisation, som havde til hensigt at opbygge en verdensorden, der ville betyde en underminering af USAs magt. O.J. Simpson-mord-sagen i 1994-95 og rigsretssagen mod præsident Clinton i 1998-1999, som begge fik massiv dækning fra de nye kabel-tv-kanaler, var med til at befæste amerikanernes mangel på interesse i udenrigspolitiske spørgsmål.

Den amerikanske højesteret udpegede George W. Bush som USAs præsident i december 2000 (alt tyder nemlig på, at Bush tabte valget i Florida til den

demokratiske kandidat Al Gore) i et valg, hvor kun lidt over halvdelen af de stemmeberetigede havde deltaget. Bush synes at være indbegrebet af en provinsiel amerikaner - hans udenlandske rejser kunne tælles på én hånd, og udenrigspolitikken havde spillet en mildt sagt beskedent rolle i valgkampen. I foråret 2001 kom Bush med en række initiativer, som synes at pege imod en strengt unilateral udenrigspolitik, som havde til hensigt at tjene USAs snævre nationale sikkerhedsinteresser. Især tanken om opbygningen af et missilskjold vakte bekymring verden over.

Så kom den 11. september. Denne dag blev det amerikanske fastland angrebet af fremmede magter for første gang, siden briterne satte ild på Washington i 1812. Flere mennesker mistede livet som følge af terrorangrebet den 11. september (det officielle tal er nu 3.064) end i samtlige militære aktioner tilsammen siden slutningen af Vietnamkrigen i 1975. Datoen den 11. september er nu fæstnet i amerikanernes kollektive bevidsthed som et vendepunkt. Den 10. september fremstår nu som uskyldens tid, hvor medierne havde den luksus at kunne kredse om sager som kongresmedlem Gary Condit's forhold til en kvindelig praktikant, og hvorvidt spejderne kunne ekskludere homoseksuelle medlemmer. For ligesom at lindre på frygten og usikkerheden og for at udvise standhaftighed og beslutsomhed begyndte mange amerikanere umiddelbart efter den 11. september bogstaveligt talt at vifte med flaget - uden for deres huse og på deres biler. Efterspørgslen kom bag på flagproducenterne. Så stor var den, at mange af de flag, der smykkede det amerikanske landskab, var fremstillet i Kina.

George W. Bush, hvis udenrigspolitiske erfaring var lig nul, og som fik foræret præsidentposten under yderst tvivlsomme omstændigheder efter valget i 2000, blev med ét forvandlet fra snæversynet sydstatsguvernør til international statsmand. I de knapt 9 måneder, han havde været præsident før den 11. september, var Bush tyet til sin fars gamle venner: Vicepræsident Dick Cheney, forsvarsminister Donald Rumsfeld og national sikkerhedsrådgiver Condoleezza Rice. Sammen førte de en unilateral udenrigspolitik, som konservative republikanere mente var verdens eneste supermagt værdig.

Den bølge af sympati, som skyllede over den nu sårbare nation efter den 11. september fra nær og fjern, skubbede tilsyneladende USA hen imod en stiltiende multilateralisme i opbygningen af en koalition mod verdenssamfundets nye fælles fjende - den internationale terrorisme. Bush valgte at frem-

stille krigen mod terrorisme i dommedagsagtige vendinger som kampen mellem det gode og det onde, som hans forgænger Ronald Reagan havde gjort det mod den kolde krigs ærkefjende Sovjetunionen i 1983 ved at betegne det som „det onde imperium.“ Som en politiker med hang til uovervejede udtalelser kom Bush i dagene efter angrebet til at tale om nødvendigheden af et korstog. Hans vagtsomme rådgivere anede straks, at det var en noget uheldig formulering at anvende i denne sammenhæng.

Sådan klar snak kunne enhver amerikaner forstå. Unilateralismen forsvandt ikke efter den 11. september, men blev dog noget modificeret. USA betalte langt om længe sin gæld til FN. Udenrigsminister Colin Powell blev ført frem som Bush-regeringens menneskelige og multilaterale ansigt (en ganske ny rolle: Tidsskriftet Time havde ham på forsiden den 10. september under overskriften „Hvor er Colin Powell?“). Men både retorisk og i handling var det imidlertid klart, at det var USA, der stillede betingelserne for andre landes deltagelse i krigen mod terrorisme. „Den, der ikke er med os, er imod os“, har Bush gentagne gange udtalt. Treenigheden Cheney, Rumsfeld og Rice satte stadig dagsordenen. En gruppe NATO-officerer var da mildest talt også forførende, da de ankom til et Commando Center i Florida og blev nægtet adgang til den afdeling, hvor krigen mod Afghanistan var i gang med at blive planlagt.

Der var andre klare indici for, at USAs nyvundne multilateralisme mere var en skinmanøvre end et reelt skift i USAs udenrigspolitik. I december ophævede USA ensidigt ABM-traktaten med Rusland. Ligesom i Golfkrigen med Irak var det USA, som gennemførte hovedparten af den militære aktion fra luften, der begyndte den 7. oktober mod Talibanstyret og Al-Qaida-medlemmer i Afghanistan. Resultaterne af denne aktion har været blandede. Det forhådede fundamentalistiske Taliban-styre blev væltet hurtigere end ventet, og en del af Al Qaida blev destrueret. Men et halvt år efter den 11. september var Osama bin Laden, som Bush med et udtryk fra det vilde vesten havde udtalt skulle fanges „død eller levende“, stadig på fri fod. Det samme var tilfældet med Taliban-styrets leder Mullah Omar.

USAs militære ledelse indså, at angrebet mod Tora Bora i december, hvor strategien gik ud på at bruge afghanske soldater og amerikanske kommandosoldater, slog fejl - blandt andet fordi de afghanske styrker modtog bestikkelse fra Taliban-soldater mod at lade dem slippe over grænsen til Pakistan.

Den amerikanske militærledelse besluttede at anvende regulære landtropper og nye thermobaric-bomber, som fjerner ilten fra de afghanske huler og kvæler dem, der gemmer sig der.

Den nye strategi havde også til hensigt at vise omverdenen, at USA, som lige siden Vietnamkrigen og siden den mislykkede aktion mod klanerne i Somalia i 1993 havde værget sig mod storstilede militære aktioner, ikke står tilbage for at bruge landtropper og nu ikke kun vil føre krig fra luften. Faren ved denne nye taktik blev tydelig den 4. marts 2002 i Gardez i det østlige Afghanistan, hvor 8 amerikanske soldater mistede livet, og ca. 40 blev såret i voldsomme kampe med Taliban-kæmpere fra de arabiske lande Uzbekistan og Tjetjenien, som i modsætning til deres afghanske kammerater ikke har andre steder at tage hen. Amerikanerne mistede flere soldater den 4. marts end under hele aktionen mod Afghanistan siden den 7. oktober. Selvom det amerikanske forsvarministerium igen havde advaret, at krigen kunne koste amerikanske liv, frygtede USAs politiske og militære ledelse, at for mange „body bags“ kan indvirke på den støtte, som Bush-regeringen for øjeblikket nød blandt det amerikanske folk.

Høgene i Bush-regeringen (især inden for forsvarsministeriet) var nemlig klar over, at Bush havde brug for en bred opbakning fra den amerikanske befolkning, hvis han skulle udvide den permanente krig mod terrorisme, sådan som Bush fremstillede det i sin tale i januar om unionens tilstand. Her lancerede han endnu et begreb (dog i nær slægtskab med „det gode mod det onde“) - nemlig „ondskabens akse“, som omfattede 3 lande: De forhenværende ærkefjender Irak og Iran og den fjernøstlige staliniststat Nordkorea. I sandhed en noget besynderlig akse. Pudsigt nok kom Yemen, Sudan og Somalia ikke med i dette eksklusive selskab, selvom de også klart indgår i USAs fremtidige planer om bekæmpelsen af den globale terrorisme. Og fordi USA simpelthen ikke kunne fremskaffe beviser nok for, at Irak og Nordkorea aktivt støttede den globale terrorisme, blev begrundelsen for et muligt amerikansk angreb mod disse lande retfærdiggjort med det gamle slogan „fremstilling af masseødelæggelsesvåben.“

Dette nye initiativ fra USA førte til splid mellem USA og EU. Chris Patten, EUs kommissær for udenrigspolitik, som ingen kan beskyldes for at være fjendtligt indstillet mod USA, udtalte, at man kun kan takle globaliseringens mørke sider ved multilateralt engagement. Frankrigs udenrigsminister Hu-

bert Vedrine erklærede ligeledes, at USAs fristelse til at handle unilateralt i det lange løb kan være skadelig for det internationale samarbejde. Ikke just de vendinger, man forventer fra trofaste (og underordnede) alliancepartnere. Uenigheden mellem USA og Europa grundede til dels i anderledes erfaringer med terrorisme. USAs pludselige sårbarhed stod i skærende kontrast til et Europa, som har oplevet terrorisme de seneste 30 år. Desuden fremførte europæiske politikere nødvendigheden af „linkage“ - det vil sige af at indse sammenhængen mellem terrorisme og andre politiske og sociale problemer i den tredje verden. I marts lovede Bush en beskeden stigning i ulandsbistanden, men USA stod stadig på sidstepladsen blandt de industrialiserede lande med hensyn til ulandsbistanden.

Bush, som fik en halv million færre stemmer end sin modstander Al Gore ved valget i 2000, soledede sig i en opbakning uden fortilfælde (ifølge Gallup nød Bush over 80% støtte fra befolkningen i over fem måneder - længere end nogen anden præsident) fra en amerikansk befolkning, der ifølge samfundsforskeren Robert Putnam har udvist et større samfundssind og tillid til staten end før den 11. september. Bush forsøgte bevidst at slå politisk mønt af denne opbakning ved blandt andet at få vedtaget en antiterror-lovpakke i oktober, som giver justitsministeren bemyndigelse til at tilbageholde mistænkte terrorister i op til et år uden rettergang. Borgerretsgrupper frygtede, at lovpakken vil kunne bruges til at brændemærke bestemte etniske grupper. Bush gik endnu videre ved i november 2001 at foreslå, at mistænkte terrorister kunne retsforfølges ved militære domstole, der kunne føre sager uden for offentlighedens søgelys. Bush fik desuden også støtte fra medierne. Hvis Golfkrigen blev CNNs krig, har den permanente krig mod terrorisme været en velsignelse for den konservative tv-kanal Fox. Belejligt nok var Fox' nyhedschef Roger Ailes en af Bushs fars nærmeste rådgivere. Og netværkets stjernereporter, den kontroversielle Geraldo Rivera, udtalte før sin afrejse til Afghanistan, at „jeg føler mig mere patriotisk end nogen sinde før. Parat til retfærdighed - eller måske bare hævn.“ Ikke lige opskriften for objektiv reportage.

At Bush klart ønskede at føre en unilateral politik også på hjemmefronten, kom klarest til udtryk i foråret 2002, da Tom Daschle, den demokratiske senatsleder, spurgte regeringen om dens fremtidige politik mod Afghanistan, og om regeringens politik hidtil havde været effektiv nok. Han blev straks rettet af kongresmedlem Tom Davis fra Virginia,

som nærmest beskyldte Daschle for landsforræderi ved at sige, at Daschles udtalelser kun kunne tjene til at hjælpe USAs fjender ved at lade dem udnytte politiske uenigheder i USA. Trent Lott, republikanernes leder i Senatet, viste sin foragt for demokraterne ved at udbryde: „Hvor vover senator Daschle at sætte spørgsmålstegn ved Præsidentens politik i krigstid?“

I Den amerikanske magts paradoks (The Paradox of American Power) skelner Joseph Nye fra Harvard University mellem USAs „bløde magt“ (USAs åbenhed og velstand som tiltrækningskraft) og „hårde magt“ (USAs militære og økonomisk overlegenhed). Nye advarer om, at „overlegenhed langtfra er almagt“ og opfordrer USA til at indgå i et tættere samarbejde med andre nationer og internationale organisationer. Mod slutningen af bogen Nådigt forsyn (Special Providence) stiller Walter Russell Mead, som arbejder ved USAs Råd for Udenrigspolitik, et yderst relevant spørgsmål om USAs fremtidige politik: „Hvad er meningen med (USAs) „imperium“ - at gøre os rige, eller at gøre os sikre, eller at bygge en bedre verden?“ Splittelsen mellem Europa og USA kan måske opsummeres ved at sige, at mens USA tror det sidste, er europæerne (og andre potentielle allierede for den sags skyld) mere tilbøjelige til at tro, at det er USAs sikkerhed, der, som så mange gange før, ligger amerikanerne mest på sinde i det 21. århundrede. Der er i skrivende stund intet tegn på, at Bush-regeringen har i sinde at opgive sin permanente krig mod multilateralisme - endsige mod terrorisme.