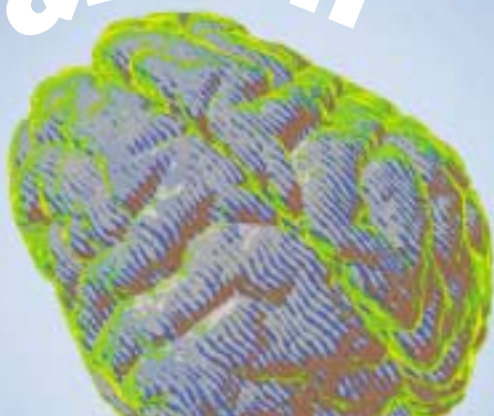


Om den självläkande hjärnans process

Den deprimerade hjärnans revansch



Lars Häggström

Överläkare psykiatriska kliniken i Halmstad

På psykifronten mycket nytt

Den nya tiden inom psykiatri inleddes 1952, för exakt 50 år sedan, när psykotiskt sjuka människor för första gången visades bli distinkt mindre psykotiska av nya *antipsykotiska* läkemedel, och inte bara ytligt lugnade som med äldre droger. Senare på 1950-talet hade andra läkemedel visats ha *antidepressiva* egenskaper, och svår ångest kunde betvingas med ytterligare andra *anxiolytiska* läkemedel. Samtidigt lades en fast kunskapsbas kring livsupplevelsers och psykiska traumans betydelse som triggerfaktorer för insjuknande i psykisk sjukdom. Insikten att man kan bli frisk från sjukligt beteende och sjukliga känslor med hjälp av specifika mediciner och specifika psykoterapier erbjöd en oerhörd utmaning för neurobiologiskt baserad psykiatrisk forskning, som allt sedan 1970-talet fick brett politiskt och finansiellt stöd från statliga forskningsinstitutioner, den privata läkemedelsindustrin och patient- och brukarorganisationer, särskilt i USA.

Och området har exploderat i en serie knallar. På 1970-talet lärde vi oss grunderna till signalöverföring mellan nervceller. På 1980-talet lystes himlen upp av nya upptäckter om psykoendokrinologi och kortisolstegring vid stress och depression. Och 1990-talet inleddes med ny praktisk kunskap — allmänheten lärde sig vad antidepressiva kunde åstadkomma i den populistiska lyckopillerdebatten — och avslutades med ett spektakulärt kunskapsfyrvorke kring hur celler i hjärnan (neuron, glia, blodkärlsceller) går en match mot elakartade omgivningsfaktorer, hur de kan svikta (och se ut att duka under) och hur de kan stärkas (och gå segrande ur striden). Det är dynamiskt. Det är utvecklingsbiologi och utvecklingspsykologi i salig blandning. Det är hjälp till självhjälp.

Om detta handlar Lars Häggströms bok.

Hans Ågren, Professor i psykiatri



Copyright: Författaren samt Organon AB

Utgiven av Organon AB, Fiskhammsgatan 6 A, 414 58 Göteborg.

Tel 031-720 65 00 Fax 031-720 65 01

E-post cns@organon.se

www.organon.se

Författarna svarar för innehållet och är ej nödvändigtvis den uppfattning som Organon företräder.

Eftertryck av boken är ej tillåtet utan tillstånd av författaren och Organon AB.

ISBS: 91-631-2859-4

PPLF: 02 262 962-E

Projektledning, grafisk form och produktion: Rosell+Co Reklambyrå AB, Göteborg
Repro och tryck: Fototext Göteborg

Innehåll:

Paradigmskifte, eller? _____	6
”The new biology of depression” _____	8
Vad är det nya? _____	8
Sjukdomsbegreppet _____	9
Vad är då sårbarhet? _____	12
HPA-axeln igen _____	14
Varför är höga kortisolvärden skadliga för hjärnan? _____	17
Är det bara Hippokampus som skadas? _____	20
Och så prefrontala cortex! _____	22
”Late life depression” _____	23
Tidigare depressionsinsjuknande _____	24
Men Revanschen då? _____	29
Förstärkning av 5-HT _{1A} receptorn vid antidepressiv sjukdom _____	34
Glutamat _____	34
Paradigmskiftets kliniska innebörd _____	36

Paradigmskifte, eller?

Inom vetenskapen inträffar ett paradigmskifte då något gammalt får ge utrymme för något nytt, då en teori blivit föråldrad och en ny tar vid. Just denna fas står behandlingen av den deprimerade patienten inför. Det är knappast möjligt för någon – distriktsläkare eller psykiater – att inte förändra tänkandet, att inte korrigera vardagliga kliniska ställningstaganden vid depressionsbehandling, med anledning av de senaste årets nya neuropsykiatriska kunskaper.

Då det gäller behandling av depression har vi länge levt i ett paradigm som förenklat innebär att sjukdomstillståndet uppstår eller vidmakthålls via en försämrad transmission mellan nervcellerna; Ett slags ”bristtillstånd” på aktiva signalsubstanser som serotonin och noradrenalin. Det har dock alltid upplevts vara en otillräcklig förklaring.

Då det gäller den kliniska erfarenheten och den kliniska forskningen kring depressionssjukdomar, har de senaste åren följande konsensus utkristalliserats:

- De rekommenderade behandlingstiderna har blivit längre, ofta flera år
- Det har blivit allt tydligare att återkommande recidiv försämrar livsprognosen
- Långa och återkommande sjukdomstillstånd drabbar ofta kognitiva funktioner som minne, inlärning, koncentrationsförmåga och mental uthållighet

- De kognitiva bristerna förefaller förbättras över tid om återfall kan förebyggas, den farmakologiska behandlingen behålls samt negativ stress minskas. Någon tillfredställande teori, som förklarar både kognitiva bortfall vid depression och dess förmåga till delvis eller fullständig läkning har, tills för några år sedan, inte funnits

Under 1990-talet kom så några nya förklaringsmodeller. R.S. Dumans artikel från 1997 är här betydelsefull.⁶ Han sammanfattade och exemplifierade en elegant teoretisk modell som därefter fördjupats och utvecklats, men i grunden kvarstått och som kommenteras mer utförligt på sidan 29.

De flesta "larmrapporterna" om stress och psykisk sjuklighet har hittills handlat om minnesstörningar, nedsatt stresstolerans och skador i hippocampus. Det är den ena delen av paradigmskiftet. Föga har ännu hunnit sägas om den andra:

om behandlingsmöjligheter, om läkning och kanske tillväxt av nervceller i samma hippocampus, om vikten av att erövra den nya kunskapen för att behandla rätt – om den deprimerade hjärnans revansch.

”The new biology of depression”

Vid Amerikanska psykiatriska föreningens årsmöte 2001 i New Orleans, väckte ett symposium speciellt intresse. Titeln ”*The new biology of depression*” klargjorde att man ansåg sig ha något nytt att säga.

Detta ”nya” kom inte överraskande. Men vägen från laboratoriet och dess teoretiska universum, där grundforskningens principer och regler gäller, till den psykiatriska öppenvårdsmottagningen eller vårdcentralen, är ofta lång.

Massmedia och allmänhet är som alltid snabbare. Forskningsresultat presenteras som om de direkt skulle kunna översättas i behandlingsrutiner och vårdprogram och patienterna förväntar sig de nya rönen omsatta i klinisk vardag. Varje behandlande läkare vet att så inte är fallet så frågan är när paradigmskiftet kan ske.

Men kunskapen formerar sig dock så entydigt att den bör få direkta följder då det gäller den vardagliga behandlingen och handläggningen av depressionstillstånd, antingen vi populärt kallar dem ”utmattning”, ”utbrändhet” eller depression. Då det gäller affektiv sjuklighet är pianot – själva klaviaturen – nämligen densamma, endast tonart och melodi skiftar och förändras. Samma biokemiska system är involverade, påverkade, och kanske med tiden också förändrade. Och detsamma gäller vid långvarig stress!

Vad är det nya?

Är det nya att depression och andra affektiva tillstånd som bipolär sjukdom (manodepressiv sjukdom), PTSD (post traumatisk stress sjukdom) och sannolikt stress, kan ge hjärnskador och att dessa – under gynnsamma betingelser – förmodligen delvis kan läka ut? Eller att hjärnceller

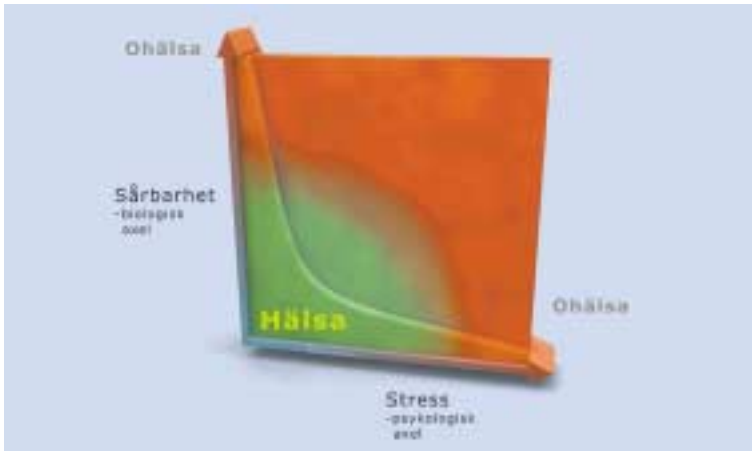
nybildas och att antidepressiva och stämningsstabiliserande läkemedel, som litium och valproat, kan vara delaktiga i den processen? Är nyheterna att det finns olika typer av depression och att dess följder kan åskådliggöras med hjälp av neuroradiologiska undersökningar som MR, PET, SPECT och rCBF?

Ja, men inte bara det. Själva sjukdomsbegreppet och det intrikata samspelet mellan tidiga barndomsupplevelser, senare livshändelser och hjärnans biokemiska mognad, öppnar nya perspektiv och en kunskap kring mänskligt liv och växt som för 10 år sedan var svår att förutsäga. En kunskap som måste ge anledning till reflektion kring diagnostik och behandling av affektiv sjukdom. Denna uppmaning till nytänkande gäller såväl för allmänläkaren som för psykiatern.

Sjukdomsbegreppet

Tiden då man talade om "endogen" och "exogen" depression är definitivt förbi. Den vittnar om ett synsätt som statistiskt, såväl mänskligt och kliniskt. Den av Zubin och Spring lanserade Stress-sårbarhetsmodellen ger en bättre och mer dynamisk bild av depressionssjukdom.²⁵

Depression är här mer att jämföra med en process, där tillräcklig belastning under tillräckligt lång tid kan föra individen in i ohälsa. Vem som helst kan således bli deprimerad i klinisk bemärkelse även om man ligger långt ned på y-axeln och således har mycket liten sårbarhet, bara belastningen – stressorn på x-axeln – är tillräckligt stark, se figur på sidan 10.



Stress-sårbarhetsmodellen. Denna åskådliggör sambandet mellan ärvd eller förvärvad biologisk sårbarhet och yttre eller inre psykologisk påverkan i form av stress. Ju högre sårbarhetsfaktor, desto högre upp befinner sig individen på y-axeln och ju mindre stress behövs för att föra individen ut i sjukdomssymtom och ohälsa. (efter Zubin&Spring 1977)²⁵

Anna-Lena är chef för ett företag i en större industrikoncern. Hon har fått olika uppdrag av företagsledningen för att ”städa upp” i olika dotterföretag som haft problem. Hon kommer till en ny stad just för denna uppgift och ger sig snabbt i kast med att förändra arbetet och effektivisera verksamheten. Anna-Lena blir tydligt motarbetad av personalgruppen. Hon är van vid motstånd och arbetar vidare, men börjar efter ett halvårs resultatlöst arbete, med angrepp på henne som person, att sova sämre om nätterna. Hon söker distriktsläkare, får sömnmedicin och sjukskrives två veckor. Därefter återgår hon till arbetet. Möter ännu större motstånd från personalen och söker efter ytterligare ett halvår med tydliga depressionssymtom. Sjukskrives två månader och behandlas med SSRI medel. Förbättras och återgår till arbetet. Efter tre månader insjuknar Anna-Lena i en klart psykotisk depressiv bild med stupor och matvägran. Behandlas med ECT. Är två år efter den djupa depressionen fortfarande sjukskriven med främst koncentrationsbesvär och ökad uttrötthet. Anna-Lena hade ingen ärftlig belastning för affektiv sjukdom. Hon var testad i flera chefsutbildningar som extremt duktig, med stor förmåga till att ha flera arbetsuppgifter på gång samtidigt samt god stresstolerans.

Anna-Lenas fall påvisar också en viktig erfarenhet i Zubins & Springs modell: Efter en eller flera depressioner förändras individens sårbarhet så att den glider uppåt på y-axeln. Nästa gång krävs det således mindre stress för att utlösa ett liknande sjukdomstillstånd. I en ofta citerad bild, har den amerikanske psykiatern Robert Post beskrivit samma skeende:¹⁹



Bilden beskriver hur svåra livshändelser påverkar sårbarheten och utvecklingen av upprepade depressioner. Ju större pil, desto kraftfullare livshändelse. Vid de tre första livshändelserna uppstår förväntad och naturlig nedstämdhet. Vid fjärde pilen inträffar ett kliniskt depressionstillstånd som kräver behandling. Den femte livshändelsen är mycket liten, men utlöser ändå en depression. Därefter uppstår depressioner utan föregående negativ livshändelse. Sårbarheten har förvärvats. Fenomenet kallas också "kindlingeffekt" (efter Post 1992¹⁹)

Vid upprepad stress eller traumatiska livshändelser ökar känsligheten. Livshändelsen utlöser en depressiv reaktion, även om kraften och intensiteten i händelsen inte är så stor.

Motståndskraften, om man så vill, mot depression avtar. Efter flera insjuknanden börjar så depressionstillfällena att komma utan någon påvisbar stressfaktor. Depressionen "cyklar" iväg och kan även övergå i maniska faser som tecken på ytterligare sårbarhetsutveckling (teorin om att en ren unipolär depressionssjukdom skulle kunna övergå i mani är dock omtvistad).

Fenomenet kallas ibland kindlingeffekt och påminner om liknande utveckling vid neurologiska sjukdomar som epilepsi eller vid smärta.

Modellen påvisar också två möjliga vägar för ökad stresskänslighet:

- den yttre stressen (livshändelsen) i sig
- den depressiva episoden och dess påverkan på nervcellernas känslighet

Senare forskning har tydliggjort att det är den senare känsligheten som blir av allt större betydelse, ju fler depressionsperioderna är och ju längre de varar.

Vad är då sårbarhet?

Sårbarhet kan naturligtvis vara ärftlig. Genetisk forskning har främst kunnat påvisa ärftlighetsgång då det gäller bipolär sjukdom, även om de genetiska sambanden är mycket komplexa och innebär att flera kromosomförändringar måste samverka för att ärftligheten skall slå igenom.

Då det gäller unipolär depression finns också tydliga genetiska faktorer, men här är komplexiteten ännu större. Nya neuropsykiatriska fynd hos familjer som i flera generationsled drabbats av depression, understryker dock den genetiska sårbarhetens betydelse, åtminstone för återkommande och svårare sjukdomstillstånd. Den kliniska erfarenheten är också att ärftlighet ofta uppenbaras om man frågar flera generationer tillbaka.

Mer påtagligt, och nu till viss del forskningsbelagt, är att sårbarheten *kan förvärvas* via tidiga barndomstrauma eller senare livshändelser. I en nyligen publicerad studie (Heim et al. 2002)¹⁰ undersöktes 49 kvinnor. De delades in i följande grupper:

- kvinnor med tydliga minnen av övergrepp i barndomen, fysiska eller sexuella

- kvinnor med pågående depressionssjukdom, av vilka några hade minnen av liknande barndomstrauma
- kvinnor utan pågående depression eller traumatiska barndomsminnen, dvs kontrollgrupp

Noggranna intervjuer gjordes med samtliga då det gällde barndomsupplevelser, stress och viktiga livshändelser i vuxenlivet. Därefter utsattes alla för mycket stressande uppgifter i laboratoriemiljö, varefter man mätte det hormonella svaret på stresshormoner (ACTH, kortisol, se sidan 14). Resultaten genomgick avancerad statistisk analys för att hitta säkra statistiska samband.

Mest sårbara för stress dvs de som visade högst stresshormonhalt, var kvinnor med pågående depression *och* minne av övergrepp i barndomen. Därpå kom kvinnor med tydligt minne av övergrepp även om de vid undersökningen inte var deprimerade. Efter dessa kom kvinnor med pågående depression utan minne av övergrepp.

Kombinationen av tidigt övergrepp i barndomen och senare upprepade svåra livshändelser i vuxen ålder uppvisade påtagligt höga halter av stresshormoner. Studien påvisade således, *att svåra trauma tidigt i livet kan påverka den biologiska sårbarheten i vuxen ålder.*

Andra viktiga faktorer som påverkar en individs sårbarhet är:

- den mer allmänna förmågan till coping, dvs hantera stress, svårigheter och belastningar på ett sätt som gör att möjligheterna till problemlösning och framtidsperspektiv hålls levande
- socialt stöd och nätverk i form av nära vänner och anhöriga
- känslan av mening och sammanhang i tillvaron
- annan medicinsk eller psykiatrisk sjuklighet

I en pågående studie har 33 personer med ett första eller andragångsinsjuknande i depression undersökts avseende flera psykologiska, sociala och biologiska parametrar. Då det gällde socialt nätverk och antalet nära vänner, var skillnaden påtaglig mellan de insjuknande och en kontrollgrupp. De flesta hade bara 3–4 personer som de hade kontakt med, jämfört med ca 20 för friska i kontrollgruppen. Män med depression fick stöd i familjen, kvinnor oftare utanför familjen (Skärsäter och Häggström, under publikation).

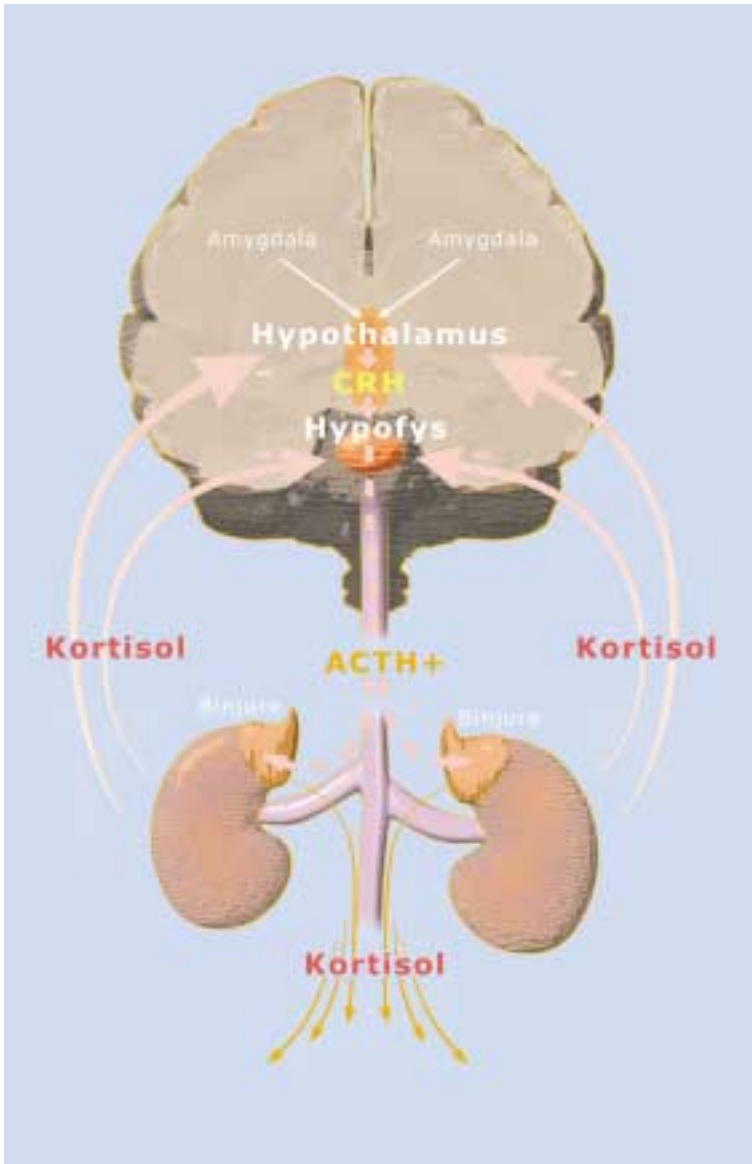
SLUTSATS :

Sårbarhet ärvs och förvärvas, ibland tidigt i livet, ibland senare. Sårbarheten kan förändras hos en person under livets gång och vi kan plötsligt eller långsamt förflytta oss utmed Zubins linjer, i riktning mot x – eller y – axeln se figur sid 10. Vi kanske också, med rätt klinisk intervention, kan "läka ut" delar av en förvärvad sårbarhet. Det är för dagen, den nya utmaningen.

HPA-axeln, igen!

Få "axlar" har på senare år blivit så kända som HPA-axeln (hypothalamisk – pituitary – adrenal axis). Ett stort forskningsintresse har riktats mot detta hormonella och normalt välreglerade system då det gäller stress, smärta och depression.

Lennart hade för sju år sedan en svår depression som varade drygt 6 månader. Han sökte aldrig sjukvård utan "överlevde" med hjälp av vänner. Nu söker han med tydliga depressionssymtom där ångest, sömnstörning och koncentrationsbesvär dominerar. Han testas med dexametason test + CRH-belastning. Denna påvisar att han har en klar störning av HPA-axeln, där den normala kontrollmekanismen och fininställningen av den hormonella balansen är utslagen. Lennart har konstant höga kortisolvärden, utan någon kompensatorisk feed-back mekanism. HPA-axeln "skenar". Se vidare sidan 36.



HPA-axeln

I hypothalamus finns en cellkärna – nucleus paraventricularis, PVN. Denna kärna är säte för majoriteten av CRH producerande nervceller. CRH är ett protein – en neuropeptid – med uppgift att förmedla kardiovaskulärt och neuroendokrint svar på stress. CRH utsöndras från hypothalamus, via ett portablodföde till hypofysen där den stimulerar frisättning av ACTH (adrenokortikotropiskt hormon) från hypofysens främre del. ACTH stimulerar i sin tur frisättningen av kortisol från binjurebarken.

Under normala förhållanden är systemet inställt och välkontrollerat, med höga kortisolvärden på morgonen och låga på kvällen. Detta sker via ett återkopplingssystem, en feed-back mekanism, som förmedlas via kortisolreceptorer i hjärnan – GR-receptorer. Dessa finns av två slag:

- GR_1 , eller mineralokortikoid-receptorer (MR), är mycket känsliga för endogent producerat kortisol. Dessa receptorer finns i stor mängd i hippokampus och är viktiga för feed-back kontrollen vid de normala variationerna under dygnet
- GR_2 , har högre affinitet för syntetiskt framställt kortisol och är aktiverade av endogent kortisol endast vid tillfälligt höga värden, som vid stress. Även GR_2 -receptorer finns i hippokampus, men deras koncentration är högre i septum, thalamus, i delar av cortex samt i nucleus paraventricularis i hypothalamus

GR-receptorerna och deras funktion är således avgörande för att feed-back mekanismen fungerar och att de endogena kortisolvärdena håller en fysiologisk och inte skadlig nivå.

Vid upprepad eller långvarig stress med höga kortisolvärden sker en nedreglering av GR-receptorerna, vilket innebär att feed-back mekanismen gradvis försämras och till slut avtar.

Det är vid dessa tillstånd som kortisolet riskerar att utöva en direkt

toxisk effekt på sårbara delar av hjärnan, som hippokampus, men även i frontala delar av hjärnbarken, cortex.

Ett sätt att testa HPA-axelns funktion är att tillföra kortison i tablettform på kvällen och sedan mäta kortisolvärdena vid upprepade tillfällen nästa dag (dexametason-test). Normalt sett skall värdena vara låga, eftersom GR-receptorerna skall känna av de höga värdena och bromsa systemet. Om GR-receptorerna är nedreglerade av långvarigt höga kortisolvärden, fungerar inte feedbacken och man uppmäter höga värden nästa dag. Ett sätt att ytterligare förfinas testet är att injicera CRH dagen efter kortisolintaget (dexametason + CRH belastning). Om GR-receptorerna fungerar skall hypofysen inte reagera med ACTH utsöndring vid CRH injektionen. Då feedbackmekanismen är utslagen får man en tydlig höjning av både ACTH och kortisol.

STUDIE

I en pågående studie på 33 patienter med första eller andra depressionsinsjuknandet hade ca 50% störd funktion av HPA-axelns feedbackmekanism vid dexametason-test + CRH belastning, med konstant höga kortisolvärden som följd (Skärsäter och Häggström, under publikation).

Varför är höga kortisolvärden skadliga för hjärnan?

Kortisolets skadliga effekt på delar av hjärnan, och då främst hippokampus, är tidigare klarlagt i flera djurförsök. För att påvisa detta hos människor finns två möjligheter; Studier av hjärnor hos avlidna som lidit av depressionssjukdom eller neuroradiologiska undersökningar hos personer med pågående eller långvarig sjukhistoria av depression.

Höga kortisolvärden påverkar nervceller toxiskt i flera delar av hjär-

nan, men kanske främst i de delar där nervcellsnybildning kan ske, som i hippocampus. Hippocampus är indelat i tre sk pyramidcellsområden; CA1, CA2 och CA3. Axon från hjärnbarken och angränsande subkortikala nervcellskärnor projiceras in till pyramidcellerna CA3, och därifrån till CA2 och sist till CA1. Från CA1 löper sedan axon ut från hippocampus till andra delar av hjärnan, som hjärnbarken i frontalloben.

Hippocampus har flera funktioner, men den kanske viktigaste och bäst dokumenterade gäller inlärning och minne. Hippocampus har en avgörande roll då det gäller att omvandla och konsolidera korttidsminne, eller "arbetsminne" till semantiskt långtidsminne, dvs minne som berör fakta och som är kopplat till språkliga uttryck.

Djurförsök har påvisat att långvarig stress minskar nervcellernas små utskott, dendriterna, i CA3-området. Sannolikt kan höga kortisolvärden under längre tid även leda till celldöd inom samma och andra områden, samtliga viktiga för våra kognitiva funktioner. Celldöd av gliaceller har också kunnat påvisas, dvs de celler som omger, "skyddar" och försörjer nervcellerna.

Ytterligare en effekt av höga kortisolvärden under stress, är att nybildningen av celler – neurogenesen – i hippocampus hämmas.

För människan kan detta åskådliggöras med röntgenologisk teknik. Med hjälp av MR-undersökningar har man i tre studier kunnat påvisa mellan 8–19%-ig reduktion av hippocampus volym hos personer med depression.²² I samtliga studier var vänstra delen av hippocampus något mer påverkad än höger. Vänster hippocampus har större betydelse vid språklig framställning av kognitiva uppgifter, medan höger hippocampus har betydelse för mer spatial förmåga.

Även vid PTSD och Cushings syndrom, kunde hippocampusatrofi på-

visas, men *dock ingen sidoskillnad som vid depression*. Vid PTSD påvisas ofta höga värden av CRH centralt, men låga värden av kortisol perifert i blodet. Detta *kan tyda på att HPA-axeln vid långvarig eller upprepad extrem stress avmattas*: Från att från början ha varit överaktiv, blir den mindre benägen att reagera perifert. Kortisolvärdena blir därmed konstant låga.

Det som främst korrelerade till de atrofiska förändringarna var *längden* på depressionsperioderna, inte hur svåra symtomen var eller hur många episoder som tidigare förelegat. Andra studier har dock menat att även antalet episoder har betydelse.

Studier av hjärnor hos avlidna som lidit av långvarig depressions-sjukdom stöder teorin om cellatrofi inom de områden som tydliggjorts vid MR-undersökningar.

Margareta är 43 år och arbetar som lärare. Hon har under ett års tid lidit av depressionsymtom. Första gången hon insjuknade behandlades hon med SSRI-preparat och en kortvarig psykoterapi pga aktuell skilsmässa. Hon förbättrades och återgick i arbete, med hade kvarstående måttliga sömnbesvär och mild nedstämdhet som inte behandlades. Hon tyckte också att koncentrationen sviktade och fick ofta ta med sig arbete hem. Efter 5 månaders behandling avslutade hon medicineringen då hon var missnöjd med att ha kvarstående besvär. Efter ytterligare tre månader återinsjuknade Margareta åter i svår depression, nu med ångest och paranoidea symtom. Hon upplevde att alla talade om henne och att några kolleger ville henne illa. Behandling gavs med ECT och därefter sk dual action preparat. Hon har förbättrats och är i princip fri från depressionsbesvär, men har en kvarstående kortminnesstörning och svårigheter att koncentrera sig på t ex läsning. Hon arbetar långsammare och är stresskänslig jämfört med före sjukdomen. Arbetsförmågan är 50%. Försök att gå upp i arbetstid ger direkt sömnstörning och ytterligare försämrad koncentrationsförmåga.

Är det bara Hippokampus som skadas?

Det sk limbiska systemet består av flera kärngrupper och bansystem inom frontal- och temporalloberna. Omgivande paralimbisk cortex, förmedlar perceptioner in till limbiska systemet så att *känslomässig mening* och *konstans i minnet* uppnås.

Förutom hippocampus är amygdala en viktig del av limbiska systemet. Amygdala kan ses som en förmedlare och katalysator mellan hypothalamus primitiva impulser och hjärnbarkens förfinade analys av sinnesförmåelser. Amygdala bidrar till att våra känslor, efter saklig bearbetning i hjärnbarken, får djupare mening och innehåll samt medverkar i processen med minnesinlagring i hippocampus och hjärnbarken.

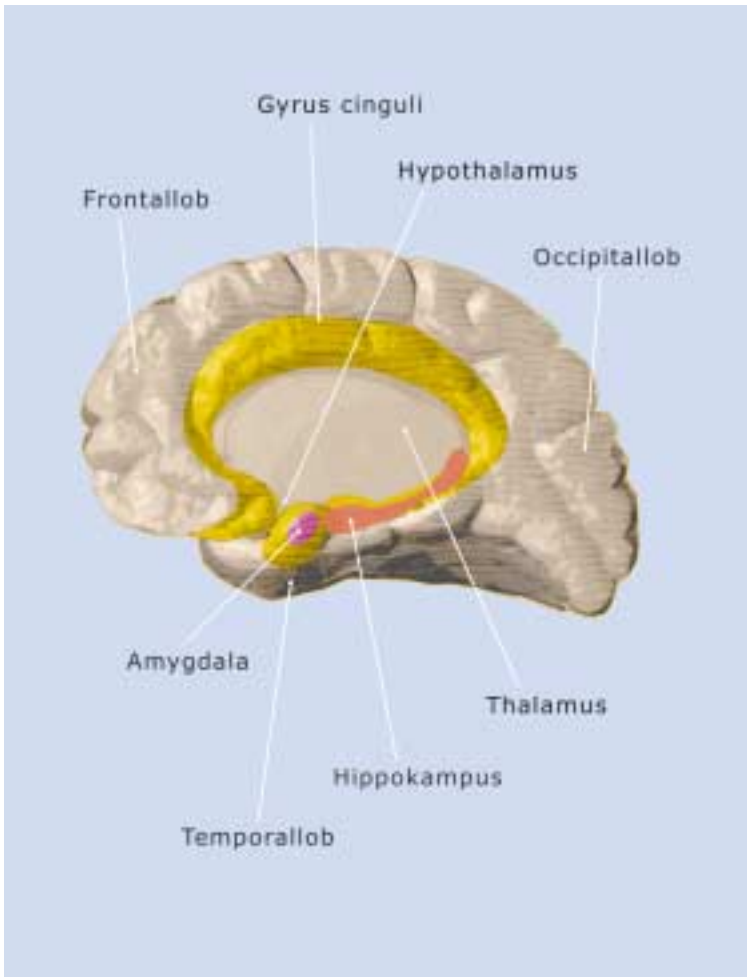
Då det gäller amygdalas roll vid depression visar blodflödesundersökningar med CBF entydigt på en ökad metabolism och aktivitet hos personer med pågående depressionssjukdom. Tydligt var detta hos dem med ärftlighet för depression och bipolärsjukdom av typ II, där depression oftast är det dominerande symtomet. Vissa studier har konstaterat att aktiviteten i amygdala är direkt korrelerad till depressionens svårighetsgrad.

Djurstudier har också påvisat att stimulering av amygdala ökar frisättningen av CRH vid depression och detta är således en viktig faktor för aktiveringen av HPA-axeln och ökad kortisolfrisättning.

Då det gäller atrofiska förändringar i amygdala vid depression är fynden motstridiga, med både förminskning eller förstoring av volymen. Antidepressiv medicinering normaliserar intressant nog, överaktiviteten i amygdala.

Andra viktiga strukturer i limbiska systemet, förutom hippocampus

och amygdala, är främre delen av thalamus, hypothalamus, gyrus cinguli och ett antal cellkärnor benämnda septum – hjärnans njutningscentrum.



Limbiska systemet – färgat i gult/rött – och dess ingående strukturer

Och så prefrontala cortex!

Vi är nu framme vid första påståendet om ett möjligt *paradigmskifte* då det gäller förståelsen av de processer som underhåller och påverkar depressionssjukdom. Vi kommer också att få tydliggjort att det inte går att tala om depression som *en* sjukdom eller *ett* tillstånd. Det är sannolikt att depression innefattar en grupp av olika sjukdomstillstånd med olika etiologi och patofysiologi. Och därmed kanske olika behandlingsstrategier!

Prefrontala cortex – hjärnbarken – innefattar större delen av frontalloben. Detta är en central och viktig del av hjärnan, med överblick och sammanhållande egenskaper för vårt sociala beteende och vår personlighet.

Prefrontala cortex har direkt, eller indirekt, kontakt med de flesta områden i hjärnan. Den *ventrala* delen är starkt förbunden med limbiska systemet och främst amygdala. De ventrala/mediala delarna aktiveras tillsammans med amygdala vid olika emotionella reaktioner.

De *dorsala* delarna – främst de dorsolaterala – har mest kontakt med övriga cortex och aktiveras då vi utför mer kognitiva uppgifter.

De senaste årens neuroradiologiska undersökningar, har tydliggjort hur de olika delarna av prefrontala cortex är involverade vid depressionstillstånd samt hur behandling med antidepressiva medel och psykoterapi påverkar eller förändrar aktiviteten i olika centra. Även om de kommande åren ger svar på ännu olösta frågor eller otydliga forskningsresultat, går det att dra några betydelsefulla slutsatser:

- Det finns ofta en tydlig skillnad i lokalisering mellan de områden i hjärnan som uppvisar atrofiska förändringar vid depression som debuterat efter 55 år – late life depression – och depression som debuterar i yngre medelåldern eller tidigare
- Det finns skillnad i intensitet hos de förändringar i hippocampus som uppstår vid depression med tydlig familjär ärftlighet och de som uppstår utan att någon ärftlighet kan beskrivas
- Det finns ett inverst förhållande mellan delar av limbiska systemet och ventrala cortex gentemot prefrontala cortex vid depression. Ett förhållande som kanske är avgörande för tillfrisknande-remission – vid depressionssjukdom

”Late life depression”

Hos personer med första depressionsinsjuknandet efter 55 år finner man typiska neuroradiologiska fynd i form av MR-signaler djupt i vit substans invid ventriklarna i hjärnan.

Ofta framkommer också förstoring av ventriklarna, vidgade sulci och reducerad frontallobes volym.

Detta är fynd som väl överensstämmer med små sk lacunära infarkter. Riskfaktorer för att utveckla ”late life depression” är också desamma som för övrig kardiovaskulär sjuklighet: hypertoni, rökning, diabetes och hög ålder.

Den kliniska erfarenheten är att tillståndet förekommer även utan kända riskfaktorer och att det är svårbehandlat, ibland med snabba skiftningar mellan depressiva faser och symtomfrihet eller med kvarstående milda symtom mellan de svåra skoven – sk residualsymtom. Oftast behövs behandling med antidepressiv medicinering som påverkar både serotoninerg och noradrenerg transmission.

Gustav har tidigare varit frisk. Han söker vid 66 års ålder, med hjälp av anhöriga, för tydliga depressionssymtom; ångest och rastlöshet, nedstämdhet med stark känsla av hopplöshet, sömnstörning och rädsla för total ekonomisk ruin för hela sin släkt. Han behandlas med ECT och är symptomfri efter 6 behandlingar. Erhåller antidepressiv medicinering med SSRI-preparat. Gustav återfaller efter två månader, nu med självmordstankar. Trots flera behandlingsförsök med olika antidepressiva läkemedel med serotonerg och noradrenerg profil samt stödterapeutisk kontakt, lider Gustav av kvarstående ångestsymtom med stark somatisering. Endast vid uppehållande ECT, med en behandling varannan vecka + antidepressiv medicinering i höga doser i kombination med ångestlindrande medel, är han någorlunda besvärsfri. Datatomografi visar vidgade ventriklar och tecken till atrofiska förändringar runt dessa, dvs periventrikulärt.

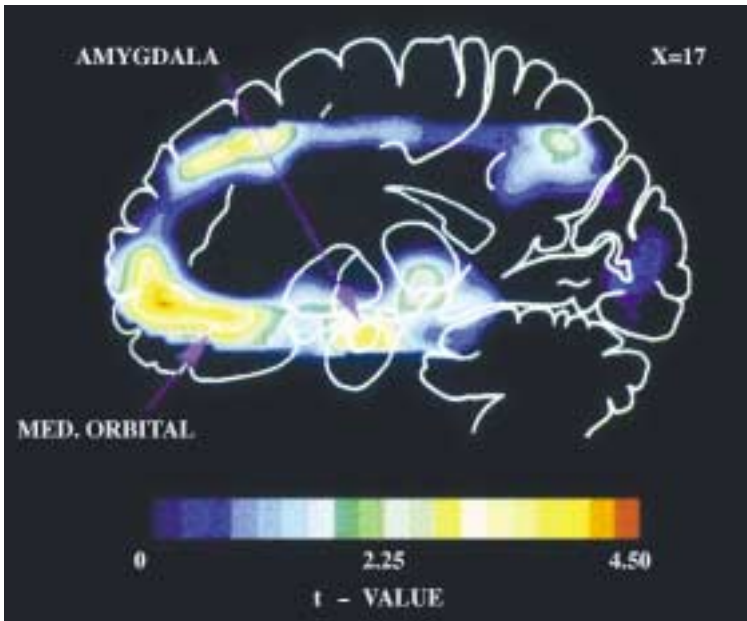
Tidigare depressionsinsjuknande

Den normala debutåldern för unipolär depression är mellan 35–45 år. Tidigare insjuknande, före 30 års ålder, är ofta förknippat med tydligare ärftlighet. I vissa fall utvecklas bipolär sjukdom.

Även om fynden vid neuroradiologiska undersökningar ännu kan vara något motstridiga vid denna typ av depression, framträder några tydliga fynd som också stämmer med den kliniska erfarenheten.

Vid pågående depressionssjukdom har man vid CBF-undersökning funnit ökat flöde i amygdala och i orbitala och ventromediala hjärnbarren – cortex, områden som normalt aktiveras vid emotionella reaktioner, som nedstämdhet och rädsla.

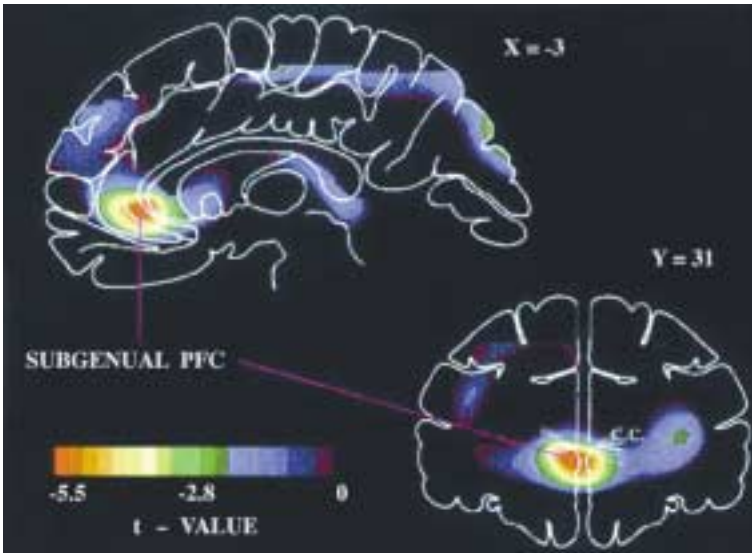
En ökad metabolism i amygdala förefaller direkt korrelerad till depressionens svårighetsgrad: ju djupare depressionssymtom desto högre metabolism. Amygdala är central för kontrollen och organisationen av autonoma, neuroendokrina och beteendemässiga uttryck för depressionstillståndet.



Bilden påvisar ökat blodflöde i amygdala och mediala posteriora orbitala cortex hos personer med depressionssjukdom och tydlig familjär ärftlighet. Undersökningarna är gjorda med hjälp av CBF-teknik. Efter statistisk bearbetning kunde blodflödet hos friska försökspersoner jämföras med flödet hos deprimerade. Bilden åskådliggör således de deprimerade personernas relativt ökade flöde (Drevets 1997, använd efter tillåtelse från författaren).

Förklaringen till att mediala och orbitala cortex uppvisar ökat flöde och ökad metabolism är något annorlunda; dess uppgift förefaller vara att nyansera, avväga och reducera de autonoma och neuroendokrina reaktionerna vid depression. Flödet i orbitala cortex ökar både vid depression och vid experimentellt framkallad ledsenhet eller oro hos friska försökspersoner. Ju djupare depressionssymtom, desto högre metabolism i dessa områden, i ett försök att dämpa och mildra den mer pådrivande aktiviteten i amygdala.

Vid depression minskar blodflödet samtidigt i dorsolaterala prefrontala cortex och i dorsala anteriora cingulate; områden som normalt aktiveras vid utövande av kognitiva uppgifter. Dessa står för mer vilje- och tanke- mässiga försök att hantera och mildra starka känslouttryck och därmed påverka aktiviteten i amygdala och övriga delar av limbiska systemet.



Här påvisas med hjälp av PET teknik, nedsatt glukosmetabolism, dvs nedsatt aktivitet, i subgenuala prefrontala cortex, dvs just framför corpus callosum, hos personer med pågående depressionssjukdom. Detta område är viktigt för kognitiva funktioner, vilka således är nedreglerade vid depression. (Drevets 1997, med författarens tillstånd).

Alltså: Vid pågående depression aktiveras djupare liggande strukturer i hjärnan som har stark förbindelse med det limbiska systemet och vårt mer primitiva affektutlevande. Samtidigt nedregleras viktiga främre delar i hjärnbarken som är avgörande för vår förmåga att analysera, förstå och

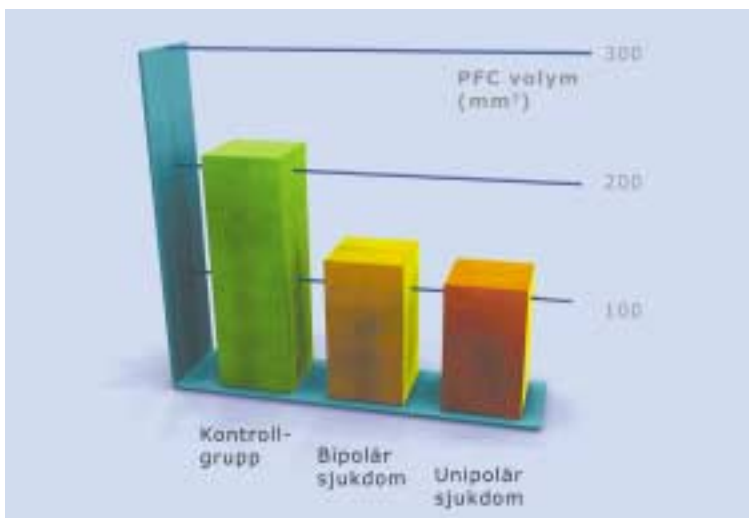
själva ta kontroll över skeendet och vårt känsloliv.

Varje kliniker som behandlat depression vet, att vid milda depressiva symtom kan patienten förstå, tolka och viljemässigt påverka sin situation. Det finns också studier som påvisar att kognitiva terapeutiska insatser här kan ha god symtomreducerande effekt.

Då depressionssymtomen fördjupas – då mer uttalad ångest kombineras med sömnstörning och kognitiva symtom såsom koncentrationsstörning och minnesproblem – förlorar patienten förmågan att viljemässigt påverka symtombilden och psykoterapeutiska insatser har föga effekt, mer än som stödjande och omvårdande. Farmakologisk behandling är här nödvändigt för att uppnå förbättring och på sikt utläkning – remission – av depressionssjukdomen. Denna erfarenhet överensstämmer med ovan beskrivna neuropsykiatriska fynd.

Ännu viktigare: Vid en lyckad behandling med total symtomreduktion nedregleras det ökande flödet i limbiska strukturer för att uppregleras i de prefrontala delar som representerar den kognitiva förmågan. Då inte denna uppreglering sker fullt ut kvarstår måttliga depressiva symtom – sk residualsymtom och dessa är viktiga prediktorer för ett nytt återinsjuknade.

Studier av hjärnor från avlidna som lidit av depression har påvisat atrofi av gliaceller och nervceller i både orbitala och prefrontala delar av cortex, samma områden som är inverst upp- eller nedreglerade vid depression. Det kan vara så, att just cortex är mer utsatt för bestående skador vid mycket långvarig eller återkommande depressionssjukdom, medan den minskade volym som uppmätts i hippokampus dels kan bero på celldöd inom CA₃-neuronen och dels på hämning av normal cellnybildning.



Bilden åskådliggör volymminskning av prefrontala cortex (PFC), hos personer med bipolär sjukdom och depressionssjukdom, jämfört med en frisk kontrollgrupp. I varje grupp ingick 21 personer. Mätningen är gjord med röntgenologisk teknik. (Efter Husseini K Manji APA 2001).

Det inversa förhållandet mellan affekt och kognition – åskådliggjort med neuroradiologiska tekniker – överensstämmer med klinisk erfarenhet, med nya utvecklingspsykologiska affektteorier och med kunskap om den farmakologiska behandlingens roll vid depression. Den överensstämmer också med kunskapen om vilka delar av hjärnan som riskerar att påverkas på ett negativt sätt i sina funktioner – i vissa fall med skada på nervcellsnivå – om inte behandlingen utförs konsekvent, till symtomfrihet och utläkning.

Gäller då dessa fynd alla former av affektiv sjukdom? Det samlade intrycket är att personer med tydlig familjär ärftlig belastning för depression ofta har högre halter kortisol i blodet under sjukdomsfas och också ökat blodflöde i limbiska strukturer samtidigt som flödet är sänkt i delar av prefrontala cortex.¹⁸ Fynden rör ett relativt begränsat antal personer.

Det bör tolkas så, att personer med en första- eller andragångs depression, med en tydlig ärftlig belastning, skall behandlas intensivt med antidepressiv medicinering och psykoterapeutiska eller stödjande insatser, så att full remission uppnås. Den profylaktiska farmakologiska behandlingen skall sedan pågå under lång tid och man bör ha noggrann observans på återfallsrisken.

Tre möjliga depressionstillstånd utkristalliseras:

- Depressionsdebut tidigt, från tonår till tidig vuxenålder med tydlig ärftlig belastning och stark påverkan på HPA-axel och flödesförändringar i specifika delar av hjärnan vid depression
- Depressionsdebut mellan 35–45 år, med eller utan mindre tydlig ärftlighet, med risk för successivt förvärvade störningar av HPA-axel och flödesförändringar i samma hjärnstrukturer
- "Late life depression" med atrofiska förändringar runt hjärnans centrala ventriklar, dvs i andra strukturer än hos dem med tidigare insjuknande, och därmed annan klinisk bild

Men revanschen då?

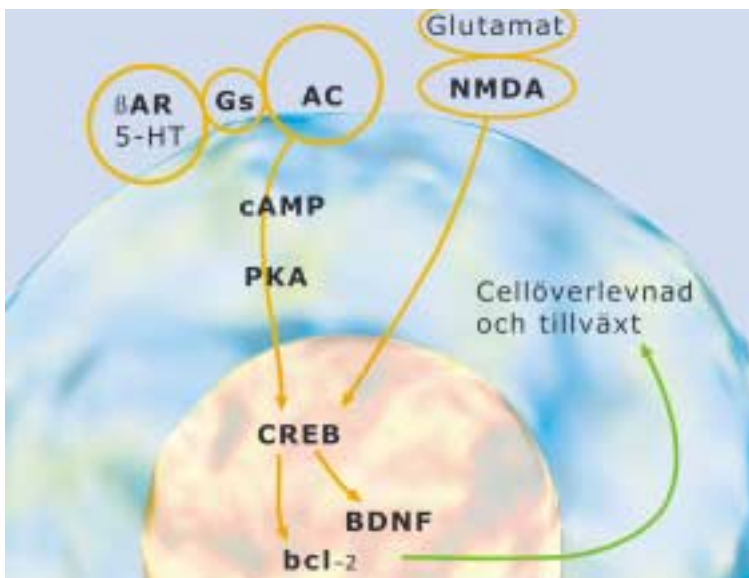
I den tidigare nämnda artikel från 1997 påvisade den amerikanske psykiatern Roland S. Duman vid Yale University, att antidepressiva läkemedels egentliga effekt är att påverka och ingripa i samma biokemiska och cellulära system som står för den nedbrytande och skadliga effekten vid depression och stress, förknippat med höga kortisolvärden.⁶

Tidigare hade den främsta debatten kring antidepressiva medel handlat om att de ökar koncentrationen av serotonin eller noradrenalin i det intercellulära spatiet, och att de på något sätt förbättrar känsligheten i receptorerna och bidrar till ökad aktivitet i nervcellen. Att antidepressiva tagit relativt lång tid för att verka, förklarades med att en sk pre-synaptisk autoreceptor, som anses ha en bromsande effekt på neuronet,

också aktiverades till en början, men sedan långsamt adapterades, dvs förlorade i effekt.

Vad som inte stämde med denna teori var att långtidsbehandling med antidepressiva medel nedreglerade vissa serotonin och noradrenalinreceptorer, bl a de sk beta-adrenerga receptorer.

Nu uppenbarades en helt ny teori för en medicinsk och psykiatrisk in-tresserad allmänhet. Detta är det andra viktiga *paradigmskiftet*. Duman och hans grupp påvisade, att antidepressiva mediciner, antingen de för-medlas via serotonin eller noradrenalin, ingriper i cellens inre liv och *på ett avgörande sätt bidrar till cellens överlevnad*.



Antidepressiv medicinering aktiverar cellens cAMP som via ytterligare reaktioner, bidrar till bildandet av CREB, som är en viktig genetisk transkriptionsfaktor (ung. "utskriftsfaktor") för både BDNF (brain-derived neurotrophic factor) och bcl-2. Båda dessa proteiner är betydelsefulla för cellens överlevnad och tillväxt. Långvarig anti-depressiv medicinering påverkar på detta sätt både cellens förmåga till överlevnad och dess reparerbara system (efter Duman⁷).

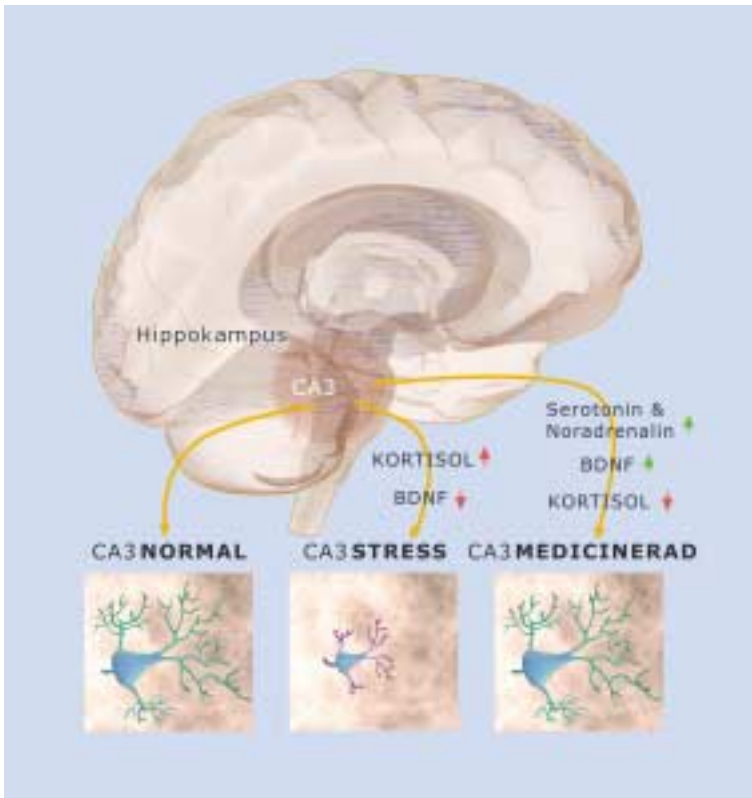
Detta sker genom att vissa serotonin och noradrenalinreceptorer via beta-adrenerga receptorer och ett sk G-protein (Gs) aktiverar cellens energitransportör cAMP som i sin tur aktiverar ett proteinkinase PKA. Detta proteinkinase har till uppgift att slutföra bildningen av speciella proteiner i cellkärnan. Ett av dessa är den viktiga transkriptionsfaktorn CREB.

CREB är således en slags utskriftsfaktor som krävs för att den genetiska koden i cellkärnan skall kunna "skriva ut" och bilda viktiga proteiner för cellens överlevnad. Ett sådant är BDNF, brain-derived neurotrophic factor. BDNF är nödvändigt för cellens överlevnad och för nybildning av celler. Det hade tidigare påvisats att BDNF positivt påverkar tillväxt av serotonin och noradrenalin neuron och dessutom skyddar cellen från toxisk inverkan av kortisol. BDNF minskar i koncentration i cellen, inte bara vid höga kortisolvärden, utan också vid andra orsaker till celldöd som då neuron utsätts för hypoxi, t ex vid stroke, cerebrala virusinfektioner och hypoglykemi.

Då BDNF koncentrationen i cellen minskade, kunde man observera celldöd inom CA₃-neuronen i hippokampus.

Det Duman påvisade i djurförsök, var att långtidsbehandling med antidepressiva medel, blockerade nedregleringen av BDNF och bidrog till hippokampuscellernas överlevnad och förmåga till nybildning.

Man fann också att elektrokonvulsiv behandling – ECT – ökade neuronens kontaktytor i hippokampus. Också detta förmedlades via BDNF.



Bilden påvisar hur cellerna (CA3) i hippocampus påverkades negativt med atrofi och risk för celldöd då försöksdjur utsattes för stress, med höga kortisolvärden som följd och minskad koncentration av BDNF i cellen. Antidepressiv medicinering återställde balansen så att kortisolvärdena sjönk och koncentrationen av BDNF normaliserades, med celltillväxt och ökad överlevnadsförmåga hos cellen som resultat (Efter Duman⁶).

I stort sett har Dumans teorier stått sig och utvecklats efter 1997. Vad som tillkommit är upptäckten att även stämningsstabiliserande mediciner som litium och valproat har en skyddande effekt och bidrar till nervcellernas tillväxt – neurogenesen. Detta har konstaterats vid långtidsbe-

handling med dessa medel vid bipolär sjukdom. Ytterligare ett protein, bcl-2, har befunnits kunna förhindra celldöd då cellen utsätts för bl a kortisolets toxiska inverkan.

Även bcl-2 skrivs ut av cellkärnan under inverkan av CREB.

Förstärkning av 5-HT_{1A}-receptorn vid antidepressiv behandling

Den för cellen skyddande och tillväxtbefrämjande effekten förmedlas via både serotonerga och noradrenerga receptorer. Intressant är de fynd som gjorts då det gäller behandling med antidepressiva medel och den förstärkning och aktivering som observerats av den serotonerga receptorn 5-HT_{1A} i dorsala delar av hippocampus. Receptorerna påverkades tydligt till ökad aktivitet vid behandling med mirtazapin, TCA (tricykliska medel), paroxetin (SSRI) och en MAO-hämmare befloxaton. Även ECT-behandling hade samma aktiverande effekt. Denna ökade receptoraktivering skulle kunna bidra till en förstärkning också av den direkt skyddande effekten av hippocampus.⁹

Glutamat

Glutamat är en neurotransmittor som varit aktuell på senare år då det gällt både antipsykotisk medicinering och minnesforskning. Intressant nog har glutamat också börjat framstå som en viktig transmittor vid depressionssjukdom. Det har påvisats att glutamatreceptorn NMDA (se tidigare bild sid 30) är överaktiv i prefrontala cortex vid depression och att detta har en toxisk effekt på cellen vilket skulle kunna bidra till celledöd inom dessa områden. Vid behandling med antidepressiva medel nedreglerades NMDA-receptorn, vilket kan vara ett bidrag till antidepressivas skyddande effekt också inom kortikala områden.²³

Slutsats

- Långvarig och/eller återkommande depressionssjukdom kan, pga ärftlig eller förvärvad sårbarhet, ge upphov till minskad volym av hippocampus och atrofiska förändringar i prefrontala delar av cortex
- Förändringarna kan delvis bero på direkt celldöd av gliaceller och neuron i cortex och av celldöd i CA3-regionen i hippocampus, samt på nedsatt cellnybildning, neurogenes, i hippocampus
- Skadorna uppstår sannolikt främst om depressionen är förknippad med höga kortisolnivåer
- Samma skador kan bekräftas vid långvarig stress, vid PTSD (post traumatiskt stresstillstånd) samt vid bipolär sjukdom
- Sårbarheten för skadorna kan vara genetisk och förvärvad pga stress eller flera depressionsinsjuknanden
- Exposition för uttalad stress tidigt i livet kan öka känsligheten i HPA- axeln och öka risken för sjuklighet i vuxen ålder
- Långvarig behandling med antidepressiva medel och vissa stämningsstabiliserande medel har, via intracellulära reaktioner, skyddande effekt på nervcellen samt en direkt tillväxtfrämjande effekt

Paradigmskiftets kliniska innebörd

PATIENTFALL

Lennart, som beskrevs på sidan 14 och som hade en tydlig störning på HPA-axeln med höga kortisolvärden. Han hade också neuropsykologiskt verifierade koncentrationsbesvär och minnesstörningar. Han behandlades med antidepressiva medel och förbättrades, men minnesstörningen kvarstod. Han ändrade till en del sitt livsmönster; arbetade under en tid mindre, tog längre pauser då han ägnade sig åt reflektion och sökte på många sätt minska den negativa stressen. Efter två år var minnesstörningen helt utläkt. Lennart arbetar i dag åter heltid på ett mycket kreativt sätt, men är noga med pauser i tillvaron.

Antidepressiv medicinering måste i dag betraktas som en väsentlig faktor för tillfrisknande och – så långt möjligt – återhämtning efter depressionssjukdom. Detta skall naturligtvis kombineras med andra åtgärder, där den drabbades förmåga att ta ansvar för en livsföring som är rimlig och inte sjukdomsframkallande är viktig. Utbildning och kunskap kring destruktiva processer är väsentligt, men också kunskap om hur läkning och återhämtning går till.

Modern omvårdnads- och psykoterapeutisk forskning har ökat kunskaperna om hur farmakologisk behandling i det enskilda fallet bör kompletteras för att nå bästa resultat.

Familjeinriktade och systemteoretiska modeller är också av vikt, men här behöver forskningen ytterligare utvecklas.

Några viktiga kliniska slutsatser vad gäller farmakologisk behandling är;

- identifiera i tid depressionssymtom med kognitiv svikt i form av koncentrationsbesvär och minnesstörning
- använd skattningsskalor, av typ MADRS, för att mäta och värdera depressionsdjup vid diagnostik och behandling
- behandla intensivt med antidepressiva farmaka och acceptera inte kvarstående symtom – residualsymtom
- behandla tillräckligt länge, minst ett halvår efter remission vid första insjuknandet, vid andra insjuknandet gärna i 1–2 år och vid tredje betydligt längre
- vid svår depression eller vid residualsymtom då behandlingen inletts med SSRI-läkemedel; använd medel som påverkar både serotonerg och noradrenerg transmission

Den kliniska erfarenhet som tydligt påvisar hur depression är en processjukdom som utvecklas symtomnämnt och förändras vid upprepade återfall, får genom aktuella forskningsfynd en ny belysning. Både förändringar i hippokampus och i prefrontala cortex kan förklara den process som alltför ofta innebär att residualsymtom accepteras som ”obotbara”.

Louise är 24 år då hon första gången insjuknar i depression. Den triggande livshändelsen var en bruten relation, där samtalsstöd inte givit effekt utan de depressiva symtomen hade fördjupats. Hon behandlades med 20 mg fluoxetin och var efter 6 veckor symtomfri. Behandlingen fortsatte i 6 månader. Efter 1 års medicinfrihet återinsjuknade Louise, nu med något fördjupade symtom, även denna gången föranlett av en bruten relation. 20 mg fluoxetin hade nu otillräcklig effekt. Förbättrades på 40 mg fluoxetin, i remission efter 8 veckor. Behandlingen fortsatte profylaktiskt i 1 år, därefter utsattes medicineringen pga sexuella biverkningar. Efter ytterligare ett år återinsjuknade Louise igen, denna gång utan någon påtaglig föregående livshändelse. Fluoxetin hade nu ingen effekt. Behandlades med mirtazapin i dosen 45 mg. Förbättrades och remission inträdde efter 10 veckor. Efter två års behandlingen ville Louise åter göra ett utsättningsförsök. Den sociala situationen var nu stabil. Hon återinsjuknade dock efter två månader i en kraftig depression med svår ångest och klara självmordstankar. Återinsattes på mirtazapin, nu i slutdosen 60 mg. I remission efter 10–12 veckor. Står fortfarande på 60 mg. Flera års behandling planeras.

Den deprimerade hjärnans revansch handlar dels om rätt insatt och doserad antidepressiv medicinerings, men också om rehabiliteringsprocessens förlopp.

Det finns anledning att anta att vissa långt gående depressionstillstånd, kanske med specifik genetisk eller förvärvad sårbarhet, utvecklar skador eller dysfunktion prefrontalt. Skadorna kan medföra kvarstående måttliga koncentrationsbesvär eller nedsatt stresstolerans även om övriga depressiva variabler förbättras. En väl genomförd rehabilitering går då ut på att belasta endast till den nivå som är möjlig, även om det inte innebär 100%-ig återgång till arbetslivet. Många stannar under några år på 50–75% av sin arbetskapacitet.

Social sanering och undanröjande av negativa stressfaktorer utanför arbetet är självklart också av vikt.

Om dysfunktionen främst drabbat hippocampus, finns då möjligheter till nybildning av celler och full utläkning? Det är ännu för tidigt att dra några säkra forskningsbelagda slutsatser. ”The precise clinical significance, however, of enhancing adult hippocampal neurogenesis by antidepressant is unclear”, Husseini K. Manji.¹⁵

Den kliniska erfarenheten är dock entydig. Även vid svåra och långvariga depressionstillstånd går det att uppnå – om inte alltid full remission – så åtminstone förbättring både kognitivt och emotionellt.

Även om den deprimerade hjärnans revansch inte alltid handlar om att uppnå 100%-ig arbetskapacitet, är ett värdigt och meningsfullt liv nog. Tidig upptäckt, adekvata behandlingsinsatser och tillräckligt lång profylax är viktiga steg.

Men kunskapen är, som vanligt, bara i början. Därför är det viktigt att vi alla, kliniker som forskare, fortsätter våra undersökningar och iakttagelser samt diskuterar dessa fynd i en kreativ dialog. Varje inlägg i denna debatt kan föra oss framåt mot ett fullt genomfört paradigmskifte.

Referens- och litteraturlista

1. Austin MP et al. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuro-pathology. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 200-6. Review.
2. Bench CJ et al. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med.*1995; 25(2): 247-61.
3. Diorio D et al. The role of medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci.*1993; 13(9): 3839-47.
4. Dougherty DD, Rauch SL. Psychiatric neuroimaging research. Contemporary strategies. American Psychiatric Press 2001.
5. Drevets WC et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-7.
6. Duman RS. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(7): 597-606. Review.
7. Duman RS et al. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 732-9.
8. Gould E et al. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 715-20.
9. Haddjeri N. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forbrain 5-HT-1A receptors. *J Neurosci.*1998; 18(23): 10150-6.
10. Heim C et al. The role of early adverse and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in woman; a multiple regression analysis. *Depress Anxiety* 2002; 15(3): 117-25.
11. Jameison K, Dinan TG. Glucocorticoids and cognitive function: from physiology to pathophysiology. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16(4): 293-302.
12. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl: 28-34. Review.
13. López JF et al. Regulation of serotonin 1A, glucocorticoid and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus; Implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 1998; 43(8): 547-73.
14. Manji HK et al. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. Millenium article. *Mol. Psychiatry* 2000; 5(6): 578-93. Review.
15. Manji HK et al. The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.* 2001; 7(5): 541-7. Review.
16. Mayberg HS et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5): 675-82.
17. Michael-Titus AT et al. Imipramine and phenelzine decrease glutamat overflow in the prefrontal cortex. *Neuroscience* 2000; 100(4): 681-4.
18. Morihisia JM. Advances in brain imaging. American Psychiatric Publishing 2001.
19. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149(8): 999-1010. Review.
20. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glia cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 766-77.

21. Reid IC, Stewart CA. How antidepressants work. New perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 299-303. Review.
22. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(10): 925-35. Review.
23. Silva AJ et al. Molecular and cellular mechanisms of cognitive function: implications for psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 47(3): 200-9. Review.
24. Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. I. Preclinical studies. *Depress Anxiety* 2002; 15(3): 126-47. Review.
25. Zubin J, Spring B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86(3): 103-26.

Ordlista

ACTH *adrenocorticotropic hormone*; hormon som bildas i hypofysen och stimulerar bildning av steroidhormoner, fra kortisol, i binjurebarken.

Axon långa trådliknande utskott från nervcellen – neuronet. Genom dessa utskott har nervcellen kontakt med andra celler. Via axonet leds nervimpulsen – aktionspotentialen – vidare.

cAMP *cykliskt adenosinmonofosfat*; viktigt enzym i cellen som fungerar som en andra budbärare (second messenger) för funktionen av ett antal viktiga hormoner. Verkar genom att aktivera (fosforylera) specifika proteiner (kinaser) och deltar i många viktiga cellfunktioner.

Bcl-2 betecknar ett protein som, via CREB, bildas i cellen och är nödvändigt för cellens överlevnad. Bcl-2 inaktiverar sk caspaser, ämnen som bidrar till nedbrytning av cellen.

BDNF *brain-derived neurotropic factor*; ett viktigt tillväxtbefrämjande protein i hjärnan. BDNF bidrar till utmognad av nya neuron under tillväxt samt till att nervceller bibehåller liv.

CRH *corticotropin-releasing hormone*; neuropeptid i hypothalamus som påverkar frisättningen av kortikotropin (ACTH) från hypofysen.

rCBF *regionalt cerebralt blodflöde*. Mäter, med isotopteknik, blodflödet i olika delar av hjärnbarken.

CREB *cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein*; ett viktigt protein inne i nervcellens kärna. CREB bidrar till att cellens DNA kan "skriva ut" och bilda livsnödvändiga ämnen som BDNF och bcl-2.

Cushings syndrom medicinskt syndrom med ökade fettdepåer på bålen, muskelsvaghet, högt blodtryck och ibland diabetes. Syndromet beror på ökade kortisolhalter i blodet pga ACTH producerande tumör i hypofysen, i andra organ eller en tumör i binjurebarken.

Dendrit mindre utskott från nervcellen. Dendriter är mottagande utskott. De "lyssnar in" signaler från omgivande cellers axoner och förmedlar informationen vidare in i cellen.

Dorsal av lat. *dor sua'lis* – rygg. Betecknar anatomiskt riktning bakåt, mot ryggen (kom-

bineras ofta med andra riktningssbeteckningar, t ex dorsolateral – "bakåt och åt sidan").

Dual action som används för de antidepressiva läkemedel som påverkar både serotonin- och noradrenalinneuron, och förbättrar deras nervimpulser.

ECT *electroconvulsive therapy*. Behandlingen innebär att i narkos och efter tillförsel av muskelavslappande medel, framkallas ett epileptiskt anfall i hjärnan. Behandlingen har en mycket god depressionslösande effekt, sannolikt pga att viktiga signalsubstanser som serotonin, noradrenalin och dopamin frisätts.

Gliaceller celler i hjärnan av annorlunda typ än neuronet. Gliaceller leder inte nervimpulser, utan underhåller neuronet med energi, frisätter tillväxtfaktorer eller producerar fettämnet myelin som bekläder neuronets axon.

Glutamat en av de viktigaste 20 aminosyror som ingår i uppbyggnaden av proteiner. I centrala nervsystemet är glutaminsyra en viktig signalsubstans som på senare år främst uppmärksammas då det gäller psykossjukdomar och antipsykotiska läkemedels effekt. Nu diskuteras glutaminsyra även i samband med depressionssjukdom.

GR-receptor betecknar *glukokortikoidreceptorer* i hippokampus, dvs receptorer som är känsliga för glukokortikoider som tex kortisol.

Gyrus cinguli den gördelformade hjärnvindling som är en viktig del av limbiska systemet.

HPA-axel *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Beteckning för det neuroendokrina system som, via hypothalamus och hypofysen, reglerar frisättning av kortisol i binjurebarken.

Hypoglykemi låga värden av blodsocker.

Hypoxi syrebrist.

5-HT *5-hydroxytryptamin*; kemisk benämning för serotonin, en viktig sk signalsubstans då det gäller depression. 5-HT beteckningen används oftast för att ange olika serotoninreceptorer, tex 5-HT₁.

Kognitiv av lat. *copgno'sco* – lära känna, med sinnen eller förstånd. Kognitiv psykologi studerar hur människan behandlar information; hur den inhämtas, bearbetas och an-

vänds eller utnyttjas. Kognitiv terapi arbetar ofta med att bearbeta och förändra destruktiva och för individen symtomgivande tanke-mönster.

Lateral *lat. latera˘lis – sido.* Betecknar anatomi- skt läge åt sidan från mittlinjen.

Limbiska systemet sammansatt system av nervceller i storhjärnan, nära mittlinjen. Viktiga anatomiska strukturer är gyrus cingu- li, hippokampus och amygdala. Limbiska systemet är ett överordnat centrum för utvär- dering av signaler från kroppen och från om- världen. Det är en viktig del för våra uttryck av känsloreaktioner samt för hjärnans belö- ningssystem som utlöser känslor av lust eller lust.

MADRS *Montgomery-Åsberg-Depression- Rating-Scale.* Skattningsskala som, efter de- pressionsdiagnostik, mäter depressionsdjup i en skala från 0 till 60 poäng. Gränsen för kli- niskt depressionsdjup brukas sättas till 18-20 poäng.

MAO-hämmare *monoaminoxidashämmare;* benämning för en grupp antidepressiva läke- medel som inaktiverar monoaminoxidas, ett enzym som bryter ner monoaminer som se- rotonin, och därmed bidrar till ökad koncen- tration av serotonin vid receptorerna.

Media *lat media˘lis – mot mitten.* Betecknar anatomi- skt läge mot mittlinjen.

MR *magnetisk resonans(tomografi).* Radio- logisk diagnostisk metod som innebär att in- dividens utsätts för radiofrekvens- och mag- netiska impulser. Efter en omfattande datorbearbetning erhålls bilder som visar snitt genom kroppen, där olika slags vävna- der framträder. Används i huvudsak för att diagnostisera sjukdomar i hjärna, ryggmärg samt olika tumörsjukdomar.

NA förkortning för *noradrenalin*, en viktig sig- nalsubstans i centrala nervsystemet, inte minst då det gäller depressionssjukdom.

NMDA *N-methyl-daspartat;* betecknar en re- ceptor för glutamat på cellens yta.

Orbital *fr orbita;* anatomi- sk beteckning för ögonhålan. Orbital anger den del av cortex som ligger just bakom ögonhålan.

PET *positronemissionstomografi.* Nukleär- medicinsk metod som innebär att med särskild teknik mäta och lokalisera koncen- trationen av positron-strålände radioisotoper som tillförs kroppen. Med PET kameran kan man mäta genomblödning och förbrukning av syre och glukos i olika organ, t ex i hjär- nan. Sjukdomar som demens, schizofreni och depression har kunnat kartläggas på ett nytt sätt.

PTSD *posttraumatiskt stressyndrom.* Psykia- trisk diagnos som innebär att individen varit utsatt för extrem traumatisk händelse som övergrepp, bevittnat en olycka eller någons traumatiska död, krigshändelser eller liknan- de. En tid efter traumat uppstår symtom med nedstämdhet, ångestattacker, sömnstörning- ar och plötsliga minnen – flash backs – av det inträffade.

Spatial spatial förmåga innebär att kunna lösa uppgifter som linjers, ytors och rymders förhållande till varandra; dvs att kunna se i och tänka i två- och tredimensionella struk- turer.

SPECT *single photon emission computed to- mography.* Nukleärmedicinsk teknik som mä- ter tillförda gammafotoner. Efter datorbear- betning möjliggörs avbildning av det undersökta området i tunna skivor. Kan sä- gas vara en enklare och billigare metod än PET.

SSRI *selective serotonin reuptake inhibitors;* beteckning på de antidepressiva läkemedel som har som verkningsmekanism att hämma återupptaget av serotonin i cellen och där- med öka koncentrationen av serotonin vid receptorn hos den mottagande, eller post- synaptiska, nervcellen.

Sulcus anatomi- sk beteckning för fördjupning i ett organ. Anger hjärnans fåror.

TCA *tricykliska antidepressiva;* beteckning för äldre typer av antidepressiva läkemedel som amitriptylin (Saroten) eller klomipramin (Anafranil).

Ventral *lat. ventra˘lis – ”som hör till buken”.* Betecknar anatomi- skt riktning framåt, mot buken.

Lars Häggström är chefsöverläkare vid Psykiatriska kliniken, Länssjukhuset i Halmstad.

Han är verksam som kliniker sedan flera år, speciellt inriktad på behandling av affektiva sjukdomar, ett kunskapsområde inom vilket han också bedriver forskning.

"Kliniker har länge observerat hur koncentrationsbesvär, minnesstörningar och nedsatt mental uthållighet efter depressionssjukdom, på sikt kan förbättras och läka ut vid rätt insatt och konsekvent genomförd behandling.

Denna iakttagelse får nu sin förklaring i de senaste årens cellbiologiska och neuropsykiatriska forskning. *Den deprimerade hjärnans revansch* är en kortfattad introduktion, ur mitt perspektiv, till denna nya kunskap som kommer att få stor betydelse för all behandling och, inte minst, rehabilitering av affektiva sjukdomstillstånd".



Korrespondens avseende innehållet i *Den deprimerade hjärnans revansch* ställs till Lars Häggström, Psykiatriska kliniken, Länssjukhuset, 301 85 Halmstad eller via e-post: lars.haggstrom@lthalland.se.



– ett växande CNS-företag