


Depressioner

Hjernen
på
overarbejde



DEPRESSIONER

Så tag dig dog sammen!



”Jeg forstår ikke, hvorfor nogen har det næsten perfekt, og andre har det forfærdeligt! Jeg er blevet mobbet, kaldt luder, so og bitch. Jeg er blevet svigtet af én, jeg troede, var min bedste veninde. Jeg er lige blevet skilsmissbarn, jeg er grim, dum og ulækker, jeg har verdens dårligste humor og den grimteste latter. Hvorfor skal det være sådan? Da jeg hørte om en ung pige, der var blevet stukket ned, tænkte jeg: Hvorfor ikke mig?! Hun havde det godt, så vidt man forstod på hendes familie og venner. Hvorfor så ikke én, som ikke har noget at leve for.”



Redigeret brev fra brevkasse for unge depressive.

I et sort hul

Hvem kender ikke følelsen af at ryge ned i et sort hul, når man har kærestesorger og føler sig forladt af alt og alle? Så siger vi, at vi er deprimerede, men heldigvis kommer de fleste af os ovenpå igen. Vi var i virkeligheden 'bare' kede af det og ikke 'rigtigt' deprimerede. Men det kan være svært at finde ud af forskellen – især hvis man ikke tidligere har haft en depression og derfor ikke kender symptomerne. Ingen mennesker ønsker at være deprimerede, men håber at den tunge sindsstemning snart letter. Det gør den bare ikke hos en rigtigt deprimeret. I stedet suger den mere og mere energi og livsglæde. På et tidspunkt bliver den depressive sindsstemning så knugende, at han eller hun ikke orker at forholde sig til nogen mennesker og isolerer sig. Helst under dynen. Familie og venner kan have svært ved at forstå, hvad der sker, og forsøger

med alle mulige gode råd og opmuntringer. Men alt preller af – en depressiv kan ikke se lys for enden af tunnelen. Omgivelserne reagerer typisk med irritation over ikke at kunne trænge igennem og opfordrer den depressive til at tage sig sammen.

Alt for mange deprimerede kommer så langt ud, at de forsøger at tage deres eget liv. De ønsker blot at blive udfriet for de knugende tanker og den manglende evne til at se noget som helst godt ved livet. Selv deres nærmeste kan de kun føle tomhed overfor, og det plager dem – de får skyldfølelse. Hvert år begår omkring 1.200 danskere selvmord, og ti gange så mange forsøger. En stor del af selvmordene og selvmordsforsøgene tilskrives depressioner. Der findes ingen undersøgelser af hvor mange danskere, der er depressive, men på baggrund af undersøgelser i udlandet skønner forskerne, at der til enhver tid er omkring 150.000 depressive danskere.

"Jeg går i perioder og bliver meget nedtrykt og synes, hele verden vender sig imod mig. Jeg har været til læge, men hun mente ikke, jeg havde en depression, fordi jeg sad og "smilede", da jeg sagde til hende, jeg var ked af det. Ja, jeg smilede. På fremmede virker jeg i det hele taget ikke, som om der er noget, der går mig på. Hvis jeg gjorde det, ville jeg rende rundt og græde hele tiden.

Jeg græder meget om aftenen, når jeg er alene. Jeg droppede ud af gymnasiet for et par år siden, fordi jeg ikke klarede mig særlig godt. Jeg kunne ikke koncentrere mig om at læse, når jeg kom hjem, fordi jeg bare sad og græd hele tiden.

Mange af mine venner og veninder har svigtet mig, så jeg stoler ikke længere på folk. Ikke engang min kæreste.

Hvad er der i vejen med mig?

Er jeg deprimeret eller bare totalt opmærksomhedskrævende?

Svar fra depressiv:

Umiddelbart virker det som om, du har en depression, men jeg er ikke læge og er selv depressiv. Du skriver, at din læge ikke anser dig for at være depressiv, fordi du smiler. Det er meget almindeligt, at vi depressive skjuler, hvad vi føler, og ofte lykkes det ganske godt. Gå tilbage til din læge og understreg, at du faktisk har det meget dårligt. Hvis hun ikke vil gøre noget ved det, må du finde dig en ny læge, for du bør komme til en psykiater. Ved en depression er det meget almindeligt, at man ikke kan læse og koncentrere sig, så netop at du har den slags problemer, tyder på en depression. Du skriver ikke, hvorfor dine venner har svigtet dig. Orker de ikke, at du er nedtrykt? Desværre er det sådan, at der ikke er nogen mennesker, som orker at blive ved med at høre på et andet menneskes problemer. Derfor er det også godt at komme til en psykiater, som får betaling for at lytte. Ergo – hvad jeg vil sige til dig, er, at du snarest muligt skal opsøge en psykiater. Først derefter ved du, om du er depressiv eller totalt opmærksomhedskrævende. Held og lykke!

Fra depressiv til depressiv:
Redigeret brev-udveksling fra brevkasse for unge depressive

Ung kvinde giver i brev udtryk for, at hun er usikker på, om hun vil tage medicin mod sin depression, hvis psykiateren foreslår den løsning.

Svar fra depressiv:

Jeg ved ikke, hvordan du har det med tanken om antidepressiv medicin, men den følelse du beskriver med, 'at spiralen går nedad', er præcis det, jeg selv følte engang. Jeg var først hos psykolog og fik kognitiv behandling uden effekt. Først da jeg fik ordineret et antidepressivt middel, og der var gået en måned (det virker først efter en måned), fik jeg det pludselig markant bedre, og jeg indså, hvorfor den kognitive behandling ikke havde hjulpet: Pointen er, at når man har en depression, har man sjældent overskud til at tage fat om problemerne og ændre dem selv,

hvilket er det, som kognitiv behandling går ud på. Det er klart, at 'lykkepillerne' ikke løser situationen permanent, men de kan løfte én op på et plan, hvor man igen kan se lyset og få nyt mod på at tage fat på livet og på sine problemer igen. Selvom jeg først var skeptisk over for at tage pillerne, indså jeg, at det for det første var nødvendigt, samt at min angst for 'den store kunstige indgriben i min hjerne' var totalt ubegrundet. Jeg synes, du skal overveje det, og i øvrigt er det ikke noget, der skal en psykiater til at udskrive, det kan din egen læge gøre. Du får alligevel heller ikke den store samtalerapi hos en psykiater, men overvejende medicinsk behandling. Men selvfølgelig, hvis din situation tillader det, er det måske værd at prøve et par samtaler hos en psykolog først. Det kan være, det virker.

Fra depressiv til depressiv:
Redigeret brev-udveksling fra brevkasse for unge depressive

Symptomer på depressioner

Der er mange forskellige symptomer på en depression, og sjældent forekommer kun et enkelt. Foruden den knugende sindsstemning er det almindeligt, at den depressionsramte er overvældet af træthed og af en uoverkommelighedsfølelse. Den deprimerede har svært ved at koncentrere sig, mister appetitten (får vægttab), alt ser sort ud, og hos den alvorligt deprimerede opstår selvmordstanker.

De symptomer, der kendetegner en depressiv, kan imidlertid også være symptomer på en række andre sygdomme, og det er ikke altid lige nemt for en

behandler at diagnosticere en depression. For at behandleren bedre skal kunne afgøre, om der overhovedet er tale om en depression og for at kunne vurdere, om der er tale om en let, moderat eller svær depression, skal patienten besvare en række spørgsmål om sin sindsstemning, koncentrationsevne, appetit m.v. I nogle situationer, fx hvis man forsker eller er ny læge, kan det være godt at anvende spørgeskemaer eller anerkendte interviews, der kan hjælpe med at stille den rigtige diagnose. I Danmark benytter man officielt WHO's diagnosesystem ICD-10.



Hvor stor en del af tiden...		Hele tiden	Det meste af tiden	Lidt over halvdelen af tiden	Lidt under halvdelen af tiden	Lidt af tiden	På intet tidspunkt
1	Har du følt dig trist til mode, ked af det?						
2	Har du mistet interessen for dine daglige gøremål?						
3	Har du mistet energien og kræfterne?						
4	Har du haft mindre selvtillid?						
5	Har du haft dårlig samvittighed eller skyldfølelse?						
6	Har du følt, at livet ikke er værd at leve?						
7	Har du haft besvær med at koncentrere dig, fx at læse avis eller følge med i fjernsyn?						
8	Har du følt dig enten meget rastløs eller mere stille med alting?						
9	Har du haft besvær med at sove om natten?						
10	Har du haft nedsat appetit eller lagt mærke til, at du har tabt dig?						



Fig. 6.1: Spørgeskemaer. Der er udviklet flere forskellige spørgeskemaer til WHO's diagnosesystem. Det viste skema er blot et eksempel. Hvis mindst fem spørgsmål er afkrydset til venstre for den røde linie, har man en behandlingskrævende depression.

Årsager til depressioner

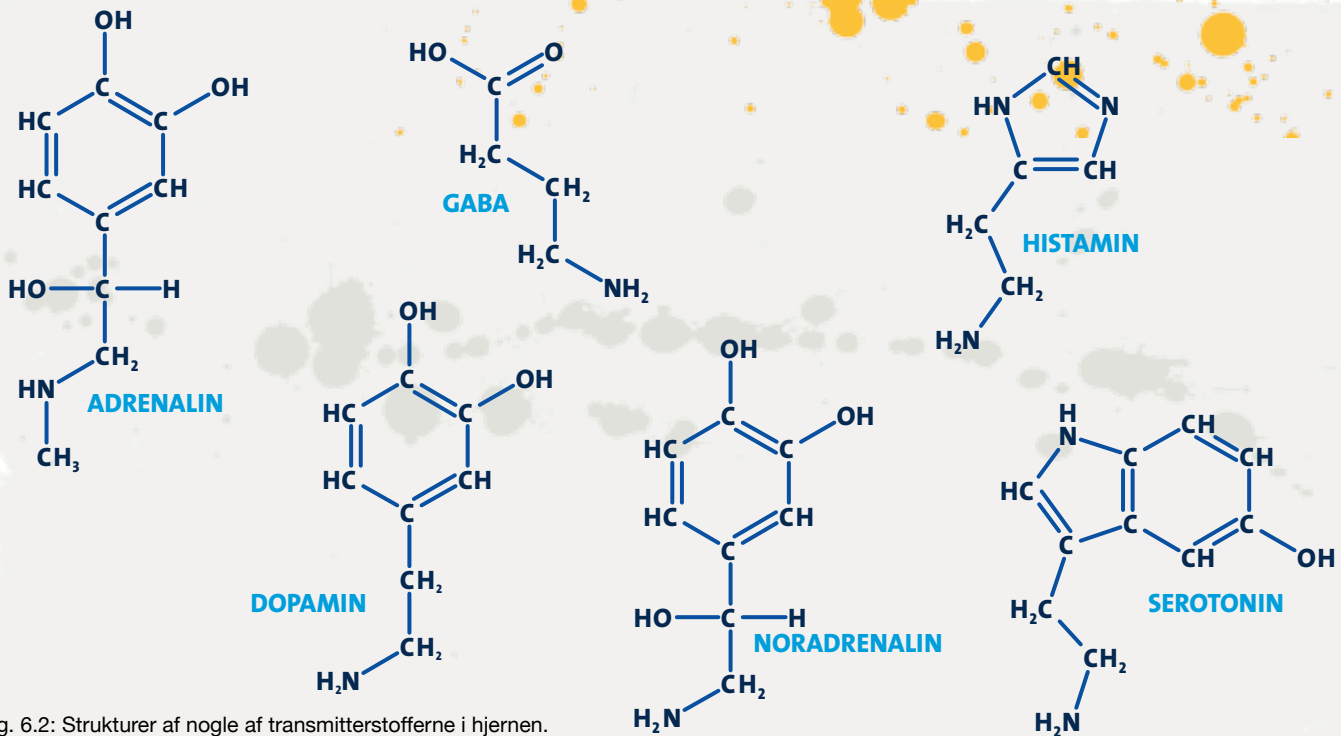


Fig. 6.2: Strukturer af nogle af transmitterstofferne i hjernen.

Ofte – men ikke altid – er en depression forårsaget af en stresssituation eller en følelsesmæssigt belastende situation, som fx dødsfald i familien eller skilsmisse. Også en langvarig stressperiode på arbejdet kan føre til depression.

Den slags situationer – dødsfald, skilsmisse, for meget arbejde – forsøger vi ofte at overkomme ved at fortsætte på rutinen. Det kan da også være en udmærket overlevelsesmekanisme for at komme videre i livet. Men hvis vi ikke på et tidspunkt giver os selv lov til at stoppe op og mærke efter, hvordan vi har det, eller ikke sørger for at få pauser i arbejdet, udsætter vi hjernen for en vedvarende stresspåvirkning. På langt sigt er der risiko for, at det fører til en uba-

lance i kemien i hjernen, og der kommer forstyrrelser i omsætningen af neurotransmitterstofferne, bl.a. dopamin, noradrenalin og serotonin.

I en årrække har forskerne ment, at især transmitterstoffet serotonin spiller en væsentlig rolle for sindstemningen, og der er udviklet lægemidler, der øger hjernens indhold af netop serotonin. Hos ca. 70 procent af patienterne svinder nedtryktheden, når de har været i medicinsk behandling i seks-syv uger.

Forskerne har i mange år forsøgt at opklare de biologiske mekanismer bag transmitterstofforstyrrelserne, og man er ved at nærme sig en forståelse (se side 133). På baggrund af nyere undersøgelser er der fx forskere, der mener, at forstyrrelserne snarere kan være symptomer på en depression end være den udløsende årsag.

Stress

De fleste af os har oplevet pressede situationer, hvor vi pludselig har kunnet klare meget mere, end vi troede muligt. Kortvarigt har vi haft flere kræfter, end vi plejer at have, eller vi er kommet sikkert igennem en eksamen, selvom vi forud havde en følelse af at have glemt alt, hvad vi havde lært.

Det er vores stresshormoner, adrenalin og cortisol, der mobiliserer organismen til at give den en ekstra tand. Stress har en negativ klang, men behøver ikke udelukkende at være af den onde.



Stress bringer os op på dupperne, mentalt som fysisk, og hjælper os til at klare akutte kriser og udfordringer.

Det er den almindelige opfattelse, at evnen til at mobilisere ekstra kræfter blev udviklet i tidernes morgen, hvor mennesket måtte slås for overlevelsen - om det så var mod fjendtlige stammer eller mod vilde dyr. Nu om dage trækker organismen på den samme mekanisme, når vi skal udføre noget ekstraordinært som fx en nervepirrende eksamenssituation, give den en ekstra skalle, når målstrengen i et maratonløb nærmer

sig, eller når vi skal reagere i løbet af et splitsekund for at undgå en trafikulykke.

Kroppen er imidlertid ikke udviklet til at kunne klare vedvarende stress. Ved stress dag ud og dag ind sætter stresshormonerne krop og hjerne i konstant alarmberedskab, og det slider på organismen. Særligt synes der at ske en uhensigtsmæssig regulering af stresshormonet cortisol (*se side 133*). Det går bl.a. ud over vores immunsystem. Det kan også forårsage en hormonel ubalance, der fører til depression. I det tilfælde er der selvsagt tale om negativ stress.



Arvelighed

I nogle familier optræder depressioner hos flere medlemmer og hyppigere end i andre familier. Det kan skyldes miljøpåvirkninger, men det kan også være arveligt betinget. Endnu er det imidlertid ikke lykkedes at identificere et eller flere gener, der kan have betydning for udviklingen af depressioner. Forskerne er til gengæld på grundlag af undersøgelser i dyr begyndt at kigge nærmere på bestemte vækstfaktorer eller proteiner, der kaldes hhv. CREB (cyclic response element-binding protein) og BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Vækstfaktorerne påvirker dannelsen af synapser, dendritter og muligvis også neuroner i hjernen. En helt ny teori om mekanismen bag depression peger på, at der i forbindelse med sværere langvarige stresstilstande kommer nedsat dannelse af de neuronale vækstfaktorer, hvilket medfører, at neuronerne trækker deres dendritter til sig, og synapser bliver nedbrudt. Omvendt har det vist sig, at flere former for antidepressiv behandling, herunder også ECT-behandling (tidligere benævnt elektrochokbehandling), øger mængden af vækstfaktorerne, hvilket synes at beskytte mod depressionens skadelige effekt på hjernen.

Et amerikansk forskerhold har foretaget en undersøgelse af 81 familier, hvor tilbagevendende svære depressioner optræder. Forskerholdet fandt, at et lille område på kromosom 2q, der indeholder genet CREB1 (som koder for proteinet CREB), synes at

have betydning for udviklingen af depressioner. Eller rettere synes varianter af CREB1 at have indflydelse på udviklingen af depression hos kvinder. De samme varianter påvirker ikke mænd, men denne og flere andre undersøgelser har bestyrket forskernes hypo-

tese om, at proteinet CREB spiller en væsentlig rolle i udviklingen af depression. Nogle forskere mener endda, at effekten af antidepressiv behandling først og fremmest er på disse proteiner, hvorimod serotonin er af langt mindre betydning.



Behandling af depressioner

Der findes efterhånden mange steder, depressive kan søge informationer om sygdommen. Fx er det på hjemmesiderne www.depnet.dk og www.netdoktor.dk muligt at søge viden om forskellige lægemidler og behandlinger samt at spørge eksperter til råds. Det er dog vigtigt også at opsøge og blive undersøgt af en professionel behandler for at få vurderet sin tilstand. Førstegangsdeprimerede er ikke fortrolige med symptomerne, og i mange tilfælde kan det føre til, at depressionen udvikler sig til et punkt,

hvor den deprimerede er så modløs, at vedkommende ikke orker at tage initiativ til at få det bedre og måske endda forsøger at begå selvmord. Derfor er det ekstra vigtigt, at venner og familie tager affære, hvis de får mistanke om, at et familiemedlem eller en kammerat lider af en depression.

Det kan også ske, at en deprimeret ikke vil erkende, at der er noget galt. Muligvis fordi omgivelserne har det med at slå depressioner hen som pjat.

Medicin

Der forskes fortsat i at forstå biologien bag en depression. Erfaringer viser, at en depression aftager, når mængden af transmitterstoffer mellem hjernens celler bliver øget, og derfor fremsatte forskerne i 1950'erne og 60'erne teorien om, at depression skyldes for lidt transmitterstof i hjernen. Forskerne nåede frem til, at især transmitterstoffet serotonin syntes at spille en væsentlig rolle for sindsstemningen, og der blev udviklet lægemidler, der øger hjernens indhold af netop serotonin. De lægemidler betegnes SSRI'er, hvor SSRI

står for 'selective serotonin reuptake inhibitors' (på dansk: selektive serotonin genoptagelse-hæmmere). Der findes seks godkendte stoffer: Citalopram, escitalopram, sertraline, fluoxetin, paroxetin og fluvoxamin. Inklusive de generiske versioner (produkter med samme indholdsstof, men markedsført af forskellige producenter under forskellige salgsnavne) er der ca. 25 godkendte SSRI-præparater på det danske marked. De virker ved at hæmme genoptagelsen af serotonin i de hjerneceller, der frigiver stoffet, og derved øges mængden af serotonin i synapsen (*se fig. 6.3*).

SSRI'erne har medført, at raten af selvmord blandt voksne er halveret siden 1980'erne, men i årene omkring årtusindskiftet er raten stagneret.

Populært kaldes SSRI'er også 'lykkepiller', men det er en uheldig betegnelse. SSRI'er giver i mange tilfælde depressive patienter overskud til at overkomme dagligdagen, men de fremmer på ingen måde en lykkefølelse. Desuden viser undersøgelser, at ordet 'lykkepiller' kan afholde deprimerede fra at være åbne om og gøre noget ved deres depression, eftersom sprogbbru- gen afspejler en udbredt holdning i samfundet om, at mennesker, der tager antidepressiv medicin, er svage mennesker, der vælger en let lappeløsning frem for 'at tage sig sammen'.

SSRI'er hjælper ca. 70 procent af de patienter, der har en svær depression. Hos ca. 30 procent af patienterne hjælper SSRI'erne ikke, eller bivirkningerne er for omfattende. For patienter med en let depression er virkningen ofte ikke meget bedre end ved placebo-behandling (medicin uden virkning givet til en kontrolgruppe). Det skal man have in mente, inden man udsætter sig selv for de eventuelle bivirkninger. Nyere forskning peger på, at hæmningen af serotonin-genoptagelsen skal ses i sammenhæng med produktionen af stresshormonet cortisol, og en stor del af den igangværende forskning i depressioner og udvikling af antidepressiv medicin handler derfor om at udforske de nærmere sammenhænge.

Fig. 6.3: Forskellige stoffers virkning på serotonin-systemet.

Reserpin: Hæmmer en opkoncentrering af transmitterstofferne, der hurtigt bliver nedbrudt af enzymet monoaminoxidase, MAO. Reserpin har en antipsykotisk effekt, men kan fremkalde depression.

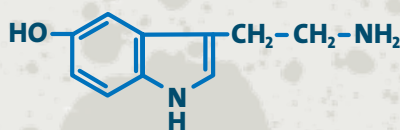
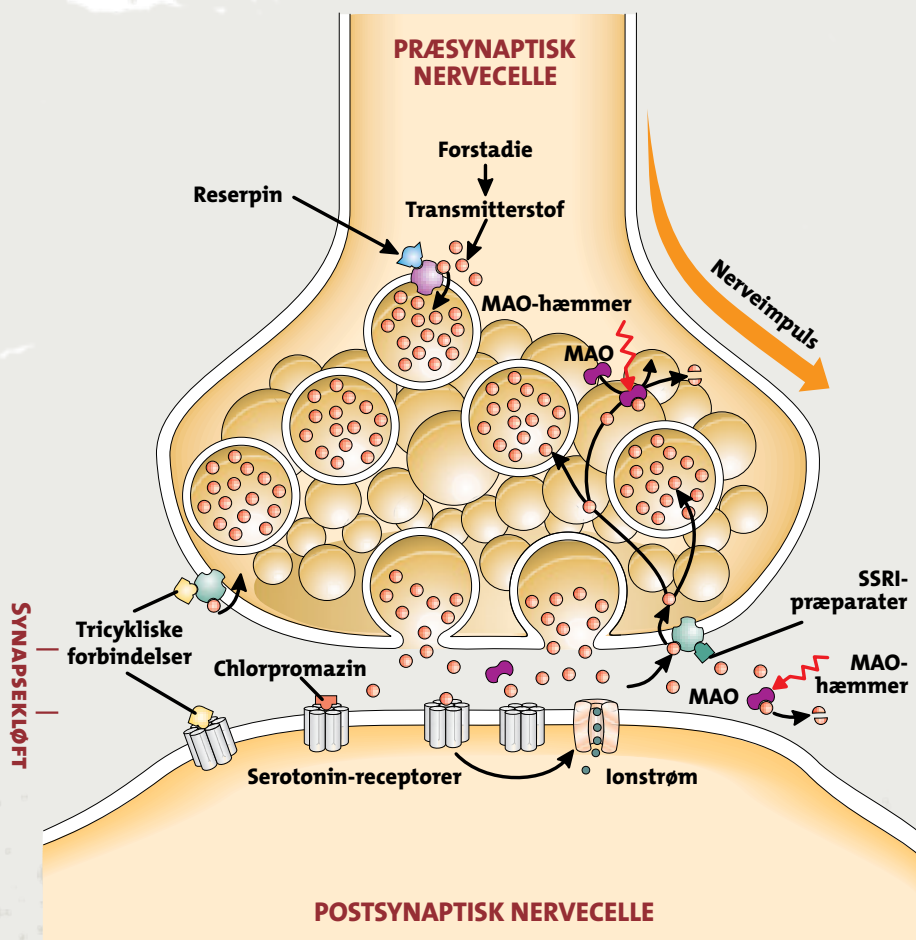
MAO-hæmmer: Hæmmer MAO's nedbrydning af transmitterstofferne. MAO-hæmmere kan virke antidepressive.

Chlorpromazin: Blokerer først og fremmest de postsynaptiske receptorer for transmitterstoffet dopamin. Chlorpromazin har en antipsykotisk effekt. Kan i sjældne tilfælde fremkalde depression.

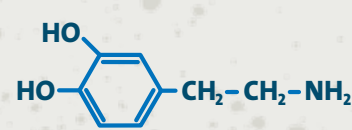
Tricykliske forbindelser: Virker ikke selektivt. De blokerer genoptagelsen af noradrenalin og serotonin i det præsynaptiske neuron, hvorved serotonin- og noradrenalin-niveauet i synapsekløften øges. Tricykliske forbindelser virker derfor antidepressivt. De blokerer imidlertid også en række postsynaptiske receptorer for transmitterstofferne acetylcholin, histamin og (nor)adrenalin og giver derfor en række uønskede bivirkninger.

SSRI'er: Hæmmer kun – altså selektivt – serotonin-genoptagelsen og virker derfor antidepressivt.

Serotonin-receptorer: Kan både være G-proteinkoblede receptorer og ionkanalreceptorer. Når en G-proteinkoblet receptor påvirkes af serotonin, spaltes G-proteinet, hvilket fører til dannelse af cyclisk AMP, der ved aktivering af ionkanaler kan føre til deres åbning.



SEROTONIN (5 HT)



DOPAMIN

Alternativer til medicin



a) Samtaleterapi

Medicin dulmer den smertelige, tunge sindstilstand, men medicin giver ikke i sig selv patienten mulighed for at forstå årsagen til depressionen. Med samtaleterapi får patienten hjælp til at få indsigt i sin tilstand og bliver dermed bedre rustet til at bearbejde den eventuelle følelsesmæssige eller stressrelaterede årsag til depressionen. Ved lette depressioner, eller hvis årsagen er indlysende, som fx et nyligt dødsfald i familien eller en skilsmisse, er samtaleterapi i mange tilfælde ikke blot en god hjælp men også bedre end medicin, fordi den kan hjælpe patienten til permanent at få det bedre. Desuden udsættes patienten ikke for medicinens mulige bivirkninger. Også ved svære depressioner anbefaler de fleste behandlere, at medicinbehandling kombineres med samtaleterapi.

Samtaleterapi er dog ikke altid det samme som at få det godt. Det er ikke alle behandlere, der er lige godt uddannet, og det kan være svært at finde en terapeut, der både er dygtig, og som man kan sammen med. Terapi tager lang tid og vækker mange følelser, så det er vigtigt, at patienten har det godt med terapeuten. Desværre kan det nogle gange gå som med medicin – behandlingen virker ikke så godt, som den plejer.

Der er mange flere danskere, der har behov for samtaleterapi, end behandlersystemet afsætter ressourcer til. Samtaleterapi er en tidskrævende og dyr behandlingsform, og hvis alle depressionsramte skal tilbydes samtaleterapi – uden lang ventetid – vil det kræve uddannelse af mange flere terapeuter eller efteruddannelse af flere praktiserende læger, end det offentlige har afsat midler til. Mange eksperter argumenterer, at den medicinske behandling også er dyr, fordi medicinen skal tages over lang tid. Hvis praktiserende læger kunne henvise til psykologer, som var specielt kvalificerede til at tage sig af mennesker med



depressioner, ville det give området et vældigt løft.

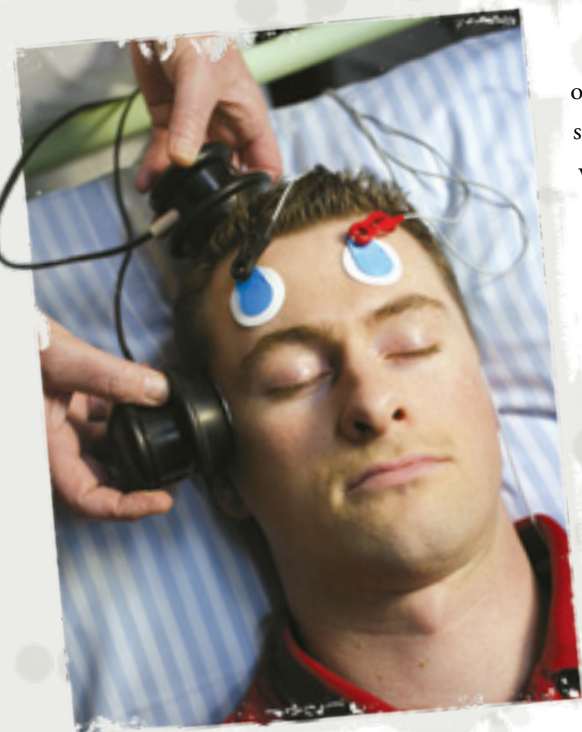
Men som det er nu, er der ofte mellem et halvt og et helt års ventetid, og selvom en patient vælger selv at betale de dyre timer hos psykologen (typisk mellem 500 og 800 kroner i timen), er det ikke usædvanligt med flere måneders ventetid.

b) Motion

En lang række undersøgelser viser, at motion synes at hjælpe på depressioner. Endnu er det ikke lykkedes at forklare videnskabeligt, men hypotesen er, at fysisk aktivitet øger koncentrationen af noradrenalin, dopamin og serotonin i hjernen. Hypotesen udspringer af en kombination af gammel og ny viden. Det er for længst dokumenteret, at fysisk aktivitet generelt øger organismens nydannelse af visse celletyper. Desuden har nyere forskning med hjælp af moderne scanningsmetoder vist, at der også enkelte steder i menneskehjernen – især i hippocampus – kan dannes nye nerveceller. Indtil for blot få år siden mente videnskaben ellers, at når hjernevæv var blevet skadet, så var hjernen skadet permanent. Nu har man fundet ud af, at der kan dannes nye forbindelser med flere udløbere og synapser, og nervecellernes netværk bliver omstruktureret. Man taler om hjernens 'plasticitet'. Forskerne har opdaget, at man ved langvarige depressioner ligefrem kan se svind af områder i hippocampus, men også at hvis en depression bliver behandlet (uanset hvordan man behandler), så kan dele af hippocampus gendannes.

c) ECT – elektrochok

En elektrochok-behandling består i at påføre patienten et svagt strømstød, der aktiverer hjernens nerveceller. Det kan registreres, at behandlingen medfører dannelse af flere synapser mellem nervecellerne, og at der sker en nydannelse af nerveceller i afgrænsede områder, men den nærmere forklaring på, hvorfor



og hvordan nydannelsen sker, er ikke opklaret. Dog ved man, at elektrochok-behandling åbner blod-hjerne-barrieren i et par minutter, hvorved der er mulighed for en fordobling af væsketransporten til hjernen og dermed også transport af fx livsvigtige aminosyrer. I spillefilm er elektrochok-behandling ofte blevet uhyggeligt fremstillet og har fået et dårligt ry. Det er ikke så underligt, ef-

tersom man i gamle dage doserede med større strømstyrke, end man gør i dag. Desuden blev patienterne – i modsætning til i dag – hverken bedøvet eller fik muskelafslappende medicin, og de fik derfor påført både smerte og kraftige krampeanfald. Betegnelsen elektrochok bruges da heller ikke mere, fordi man derved forstår en forskrækkelse, og eftersom patienterne bliver bedøvet, kan de dårligt blive forskrækket over behandlingen. Den korrekte betegnelse er ECT (electro-convulsive-therapy), og behandlingen består i at give en energimængde, der er 10 procent af den energimængde, der anvendes ved defibrillering (hjer-testop). En meget lille del af strømmen når frem til hjernen, hvor nervecellerne aktiveres, men præcist, hvordan det virker på psyken, vides ikke, og blandt verdens psykiatere er der ikke enighed om effekten. Der findes mange solstrålehistorier om mennesker, der har kunnet genoptage en almindelig hverdag, men kritikere af behandlingsformen hævder, at den sætter en ødelæggelsesproces i gang i hjernen. Flere hundrede undersøgelser af forsøgsdyr samt talrige scanningsundersøgelser af mennesker viser derimod, at der ikke sker nogen ødelæggelse af hjernen. Tværtimod kommer der nye nerveceller til. Mange patienter oplever, at de husker dårligt i dagene efter behandlingen, men hukommelsen kommer igen typisk efter højst to uger. En anden bivirkning af be-

handlingen kan være en følelse af forvirring i opvågningsfasen. Det sker for ca. 10 procent af patienterne. Desuden kan musklerne lige efter behandlingen være ømme pga. den muskelafslappende medicin. Danmark er et af de lande, hvor ECT er en anbefalet, anerkendt og forholdsvis ofte anvendt behandling af meget svære depressioner. Danske eksperter regner behandlingen for at være effektiv og hurtig og derfor også for livreddende, når det gælder svært selvmords-truede patienter. Mens der ses en positiv effekt hos 60-70 procent af de patienter, der får antidepressiv medicin, virker 80-90 procent af ECT-behandlingerne. Desuden mærker patienterne først for alvor effekten af antidepressiv medicin efter at have taget den i seks-otte uger. ECT virker med det samme, men meget tyder på, at virkningen ikke holder så længe. Derfor er det vigtigt at fortsætte med medicin eller anden behandling.

ECT foregår på følgende måde:

- Først får patienten et sovemiddel.
- Dernæst et muskelafslappende middel.
- Der bliver fremkaldt et krampeanfald ved at give et svagt strømstød over tindingeregionerne eller over issen. Krampeanfaldet ses som små trækninger i musklerne.
- Herefter hviler patienten og er på benene igen efter en time.

ECT-behandlinger er reguleret af Psykiatriloven. Tidligere blev kun tvungne behandlinger registreret, og op gennem 1990'erne blev der årligt givet mellem 150 og 200 ECT-tvangsbehandlinger. Siden 1. januar 2003 har alle behandlinger skullet indberettes, og Sundhedsstyrelsen har for første gang nogen sinde kunne gøre op, hvor ofte chokbehandlingen af svært depressive patienter er sket frivilligt. Sundhedsstyrelsens undersøgelse viser, at 95 procent af i alt 1384 chokbehandlinger i 2003 var frivillige.



Udviklingen af antidepressive midler

Udviklingen af antidepressive midler begyndte for alvor i starten af 1950'erne. I dag er SSRI'erne de oftest anvendte antidepressive midler, men en ny type antidepressiv medicin er på vej.

1. fase: Opdagelsen af antipsykotiske stoffer

Det begyndte med opdagelsen af de to antiskizofrene stoffer, reserpin og chlorpromazin.

Reserpin udvindes af slangerodspilanten *Rauwolfia serpentina*, som i århundreder har været anvendt i den traditionelle indiske medicin. I 1931 dokumenterede en indisk læge, at planten virkede mod forhøjet blodtryk, og 20 år senere havde vestlige forskere udviklet en medicin. Det var imidlertid kendt, at inderne også havde tradition for at bruge planten i behandlingen af mennesker med mentale forstyrrelser, og det fik en amerikansk psykiater til at studere reserpins virkning på skizofrene patienter. De fik det bedre!

Reserpin virker ved at hæmme den pumpe, som transporterer transmitterstofferne ind i vesiklerne (transmitterstofferne opbevares i vesikler, som er små membranbundne blærer i cellens cytoplasma). Virkningsmekanismen er ikke fuldt klarlagt, men det fører til, at vesiklerne bliver udtømt for transmitterstoffer, som siver fra vesiklerne og ud i det præsynaptiske neuron, hvor de hurtigt bliver nedbrudt af enzymet monoaminoxidase, MAO (se faktaboks næste side). Hypotesen for den antipsykotiske effekt var, at netop udsvivningen og den efterfølgende hurtige nedbrydning af transmitterstofferne reducerede mængden af dem og dermed hæmmede aktiviteten i hjernen. Det gav med andre ord en beroligende virkning. Det viste sig imidlertid, at den hæmmede aktivitet i nogle tilfælde virkede mere end beroligende og kunne fremkalde depression. Mellem 15 og 20 procent af patienterne fik depressioner.

Chlorpromazin blev oprindeligt anvendt til behandling af høfeber. Midlet havde imidlertid en så beroligende effekt, at en fransk neurokirurg i 1950'erne begyndte at give det som afslappende middel til sine patienter, før de skulle opereres. Effekten var god, og

han anbefalede sine psykiaterkolleger at bruge det til at dæmpe gemytterne hos ophidsede skizofrene patienter. Det fungerede!

Chlorpromazin virker ved at blokere først og fremmest de postsynaptiske receptorer for transmitterstoffet dopamin. Den antipsykotiske effekt skyldes en hæmning af dopamin og dermed – ligesom i reserpins tilfælde – en hæmmed aktivitet i hjernen. Chlorpromazin har også en noradrenalinblokerende virkning, som kan give svimmelhed. I sjældne tilfælde kan chlorpromazin ligesom andre neuroleptika fremkalde depression.

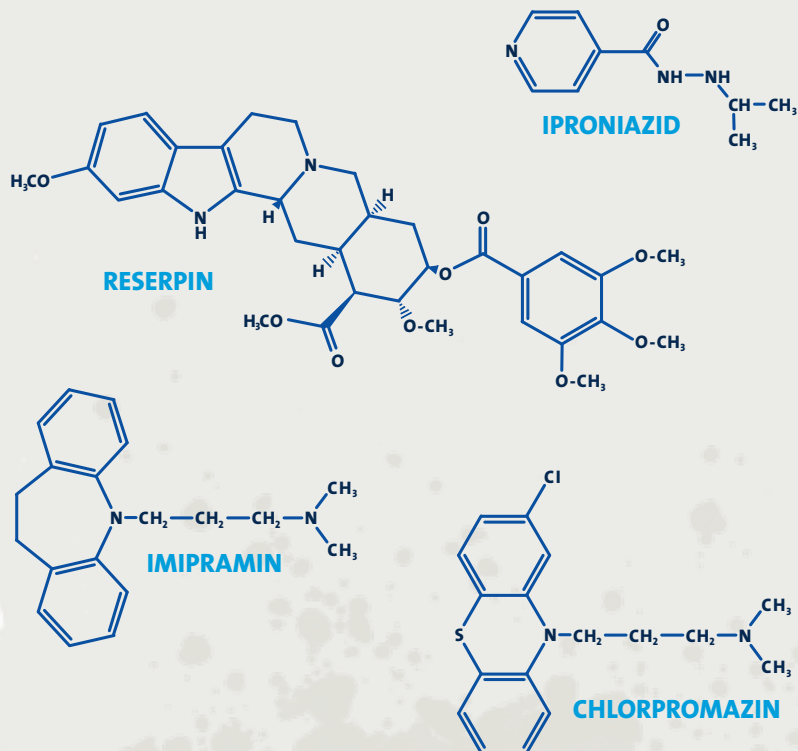


Fig. 6.4: Strukturer af de første stoffer, der blev brugt som antidepressive lægemidler.

FAKTA

MAO katalyserer oxidation af transmitterstofferne under fraspaltning af en aminogruppe. Nærmere betegnet bliver transmitterstofferne omformet til aldehyder, $-CHO$, ved fraspaltning af den primære amin, $-NH_2$. Herved bliver der frigivet ammoniak, NH_3 , og hydrogenperoxid (brintoverilte), H_2O_2 .

Blandt de første antidepressive midler var de såkaldte MAO-hæmmere, der hæmmer MAO's nedbrydning af transmitterstofferne i cytoplasmaet. Dvs. mængden af transmitterstoffer forøges. MAO-hæmmere er derfor effektive antidepressive lægemidler, men da de kan

gribe forstyrrende ind i de kemiske processer, der sker ved indtagelse af andre lægemidler, må de kun anvendes med megen omtanke. Især ved de ældre typer MAO-hæmmere er der risiko for alvorlige bivirkninger, og de ældre typer bruges derfor kun, hvis andre antidepressive midler ikke har virket efter hensigten.

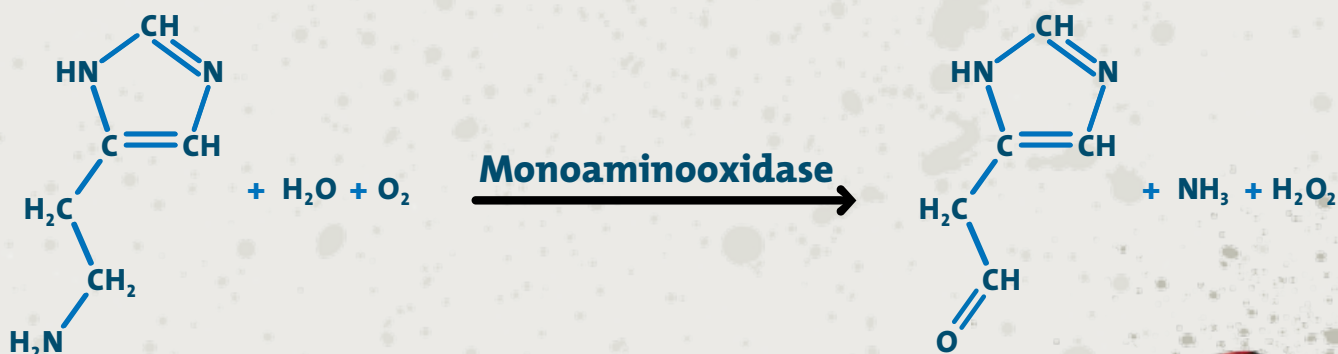
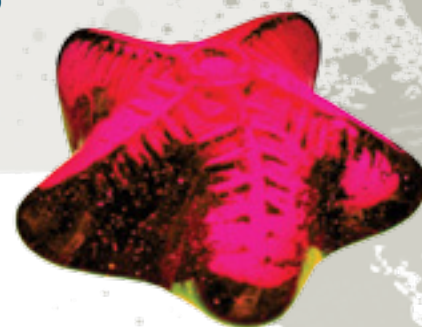


Fig. 6.5: Monoaminoxidase katalyserer oxidationen af en amin til et aldehyd, med det generelle reaktionsskema: $RCH_2NH_2 + O_2 + H_2O \rightarrow RCHO + NH_3 + H_2O_2$
I det viste eksempel er det histamin, der oxideres.



2. fase: Opdagelsen af antidepressive stoffer

Opdagelsen af transmitterstoffernes virkning på psyken og hjernen fik forskerne til at lede videre efter andre stoffer, der ligesom reserpin og chlorpromazin påvirkede hjernens kemi. I midten af 1950'erne blev de interesserede i stoffet iproniazid (se fig. 6.4), som en overgang blev brugt til behandling af tuberkulose. Det havde nemlig vist sig, at patienterne var ved forbavsende godt mod, selvom det viste sig, at iproniazid ikke kunne få bugt med deres tuberkulose. På baggrund af den observation indledte den amerikanske psykiater, Nathan Kline, et forsøg. Gennem fem måneder gav han både sine skizofrene patienter og sine

depressive patienter iproniazid eller en kombination af reserpin og iproniazid. Efter et stykke tid kunne han konstatere, at de skizofrene patienter fik det værre, og de depressive patienter fik det radikalt bedre. Iproniazid blev yderligere testet og undersøgt, og det blev fastslået, at det havde en antidepressiv effekt. Nathan Kline beskrev effekten som 'en psykisk energiindsprøjtning'.

Fra tidligere undersøgelser af iproniazid vidste man, at stoffet hæmmer monoaminoxidase og derfor forhindrer, at transmitterstoffer som serotonin og noradrenalin bliver nedbrudt. Kombinationen af observation

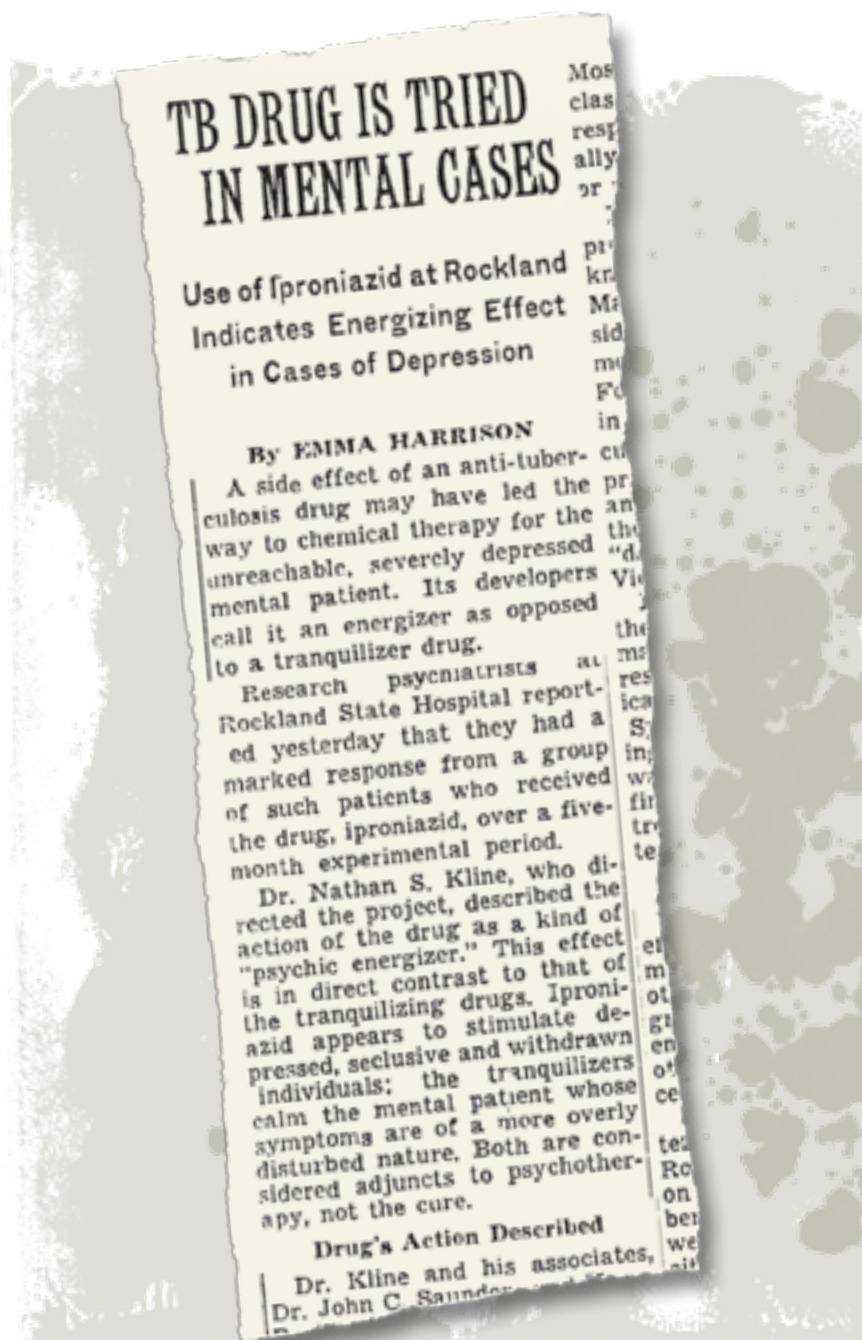
og viden om, hvordan iproniazid virker, bestyrkede forskerne i deres antagelse af, at mængden af neurotransmitterstoffer som serotonin og noradrenalin var afgørende for sindsstemningen.

Trods den antidepressive effekt forsvandt iproniazid efter et stykke tid fra markedet, fordi det viste sig, at stoffet kunne ødelægge leveren hos patienterne.

Sideløbende havde forskere ved et schweizisk medicinalfirma syntetiseret stoffet imipramin (se fig. 6.4), inspireret af chlorpromazins struktur. Imipramin viste sig at virke stimulerende og antidepressivt, og man fandt ud af, at stoffet hæmmede de såkaldte transportere for transmitterstofferne noradrenalin og serotonin. Når transporterne blev hæmmet, blev genoptagelsen af transmitterstofferne forhindret, hvilket medførte en øget koncentration af noradrenalin og serotonin i hjernen. Man antog, at det var årsagen til den antidepressive virkning.

3. fase: De første antidepressive lægemidler

I begyndelsen af 1960'erne udviklede man en række såkaldte tricykliske antidepressiva, (TCA – kaldet tri-cyklisk på grund af deres kemiske struktur), der alle hæmmede genoptagelsen af noradrenalin og nogle også af serotonin. Men stofferne virkede ikke selektivt. Imipramin og andre tricykliske antidepressiva blokerer nemlig ikke kun for genoptagelsen af noradrenalin og serotonin, men blokerer også en række postsynaptiske receptorer (se fig. 6.3). Tricykliske antidepressiva giver derfor bivirkninger – bl.a. i form af mundtørhed og vandladningsproblemer. Desuden kan de påvirke hjerte og kredsløb uhensigtsmæssigt.



Uddrag af artikel fra New York Times 1957.

4. fase: Udviklingen af SSRI'er

I slutningen af 1960'erne fremsatte flere forskere og klinikere den hypotese, at den afgørende faktor for udviklingen af depressioner primært var mængden af transmitterstoffet serotonin i synapsekløften. Forskerne mente, at mens nordadrenalin påvirkede en patients fysiske energi, så påvirkede serotonin selve stemningslejet. Hvis det derfor var muligt at udvikle selektive serotonin-genoptagelseshæmmere og derved hæve stemningslejet, så ville energien komme af sig selv.

Den tankegang tog man til sig på lægemiddelvirksomheden H. Lundbeck A/S, hvor det lykkedes at udvikle et SSRI-præparat (Citalopram), der siden blev en milliardforretning for virksomheden. Patentet på

præparatet udløber imidlertid i disse år, og andre – udenlandske – lægemiddelvirksomheder er begyndt at producere det til lavere og konkurrencedygtige priser. SSRI-præparatet er udviklet på baggrund af stofferne talopram og talsupram, der begge er yderst selektive noradrenalin-genoptagelses hæmmere. Talopram og talsupram blev syntetiserede, og man fik nogle stoffer, der udover at hæmme nordadrenalin-genoptagelsen også hæmmede serotonin-genoptagelsen. Kemiingeniør Klaus Bøgesø, H. Lundbeck A/S, gik i gang med at syntetisere nye analoger med systematiske ændringer i molekylets struktur. Hvert skridt trak i den rigtige retning, og efter at have syntetiseret ca. 60 derivater af stoffet, var det lykkedes at udvikle en selektiv serotonin-genoptagelseshæmmer: Citalopram.

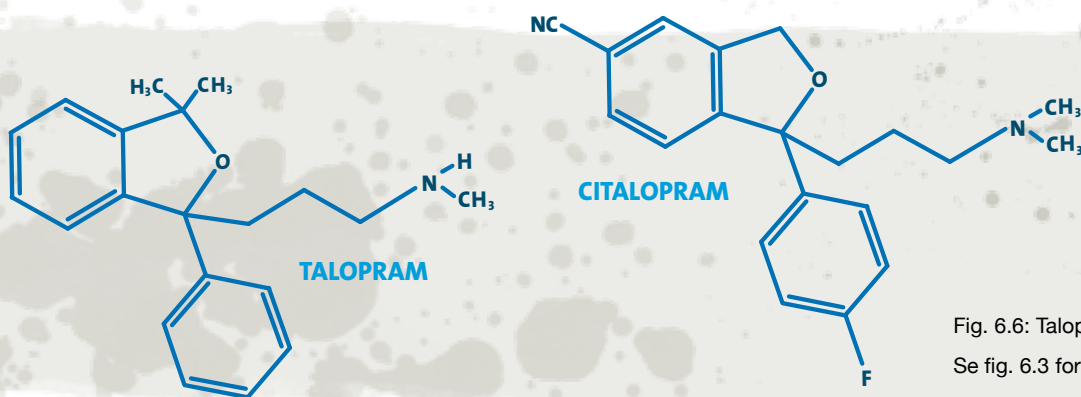


Fig. 6.6: Talopram og citalopram.

Se fig. 6.3 for virkningsmåder af SSRI'er.

5. fase: Igangværende forskning, der måske kan føre til nye og endnu mere effektive anti-depressiva end SSRI'er

Den biologiske mekanisme bag depressioner er ikke fuldt opklaret, og nyere forskning peger på, at underskud af transmitterstoffer mellem hjernens celler ikke er en fyldestgørende forklaring. Man ved, at mange deprimerede får det bedre af et øget serotoninindhold, men det har ikke været muligt at eftervise serotonin-teorien ved at prøve det modsatte: I undersøgelser, hvor serotonin i hjernen er blevet akut og voldsomt sænket hos både raske mennesker og depressive, har ingen af forsøgspersonerne vist tegn på (øget) ubehag.

Forskerne arbejder i øjeblikket med en teori om, at serotonin-koncentrationen skal ses i sammenhæng med reguleringen af stresshormonet cortisol. Ved vedvarende (følelsesmæssigt og arbejdsrelateret) stress frigives cortisol, der hæmmer betændelsestilstande og immunreaktioner. Men en stor og fortsat frigivelse af cortisol synes samtidig at skade visse hjerneceller. Bl.a. dræner det serotoninssystemet.

Cortisols vigtigste funktion er, at det fremmer nedbrydningen af fedtstoffer og omdannelsen af bl.a. aminosyrer til glucose, hvilket øger tilførslen af fedtsyrer og glucose til blodet, så cellernes energiforsyning sikres. I første omgang er det godt, fordi det resulterer i, at hjernen får mere glucose at hente energi fra. Men ved fortsat frigivelse af cortisol udmarves hjernecellerne af den store aktivitet, og de får sværere ved at transportere glucose over cellemembranen og ind i cellen. Det er et paradoks, at cellerne sulter midt i overfloden, og endnu kender forskerne ikke forklaringen. Men det antages, at en af årsagerne er, at cortisol reducerer mængden af væsentlige stoffer som fx BDNF (brain-derived neurotrophic factor), der ellers sørger for at bevare neuronerne sunde og levende. Nervecellerne trækker deres forgreninger til sig, og nogle hjerneceller begynder ligefrem at skrumpne. Teorien er, at det især går ud over hippocampus, som er en del af det limbiske system, der bl.a. styrer følelser, hukommelse og drifter. Den danske overlæge i psykiatri, Poul Videbech, har med avancerede scanningsmetoder afdækket aktiviteten i hjernen hos depressive. Det er verdens hidtil største under-

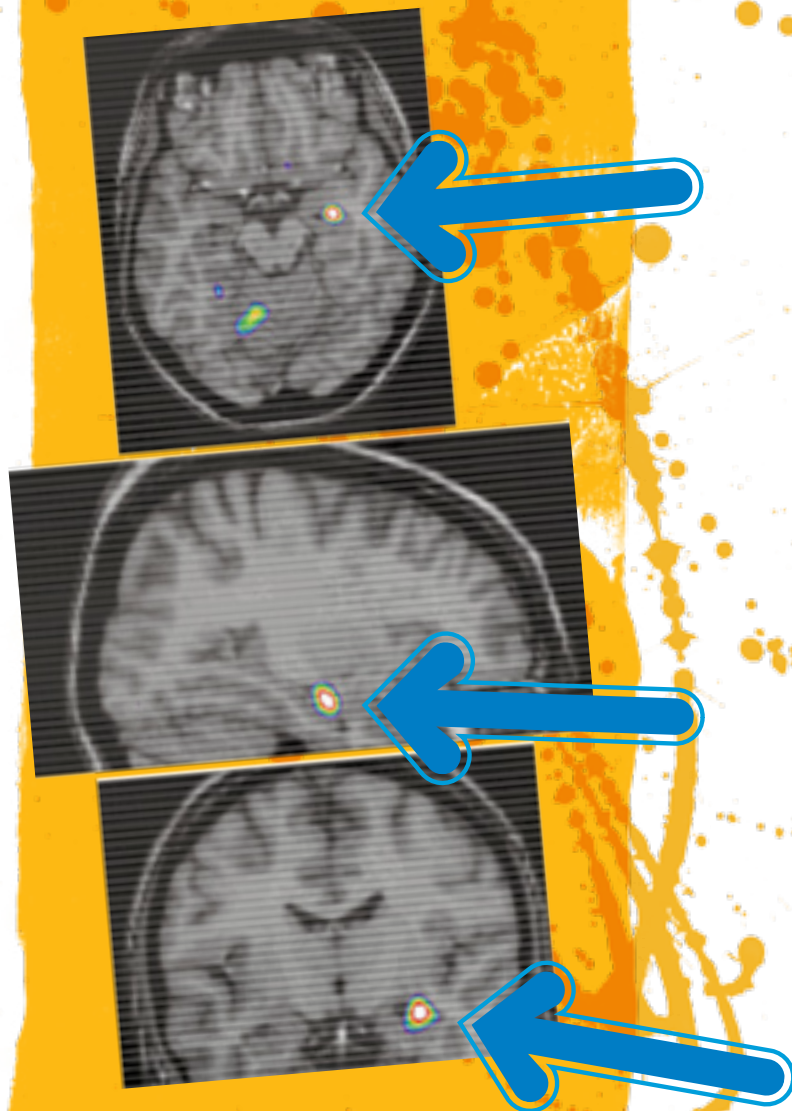


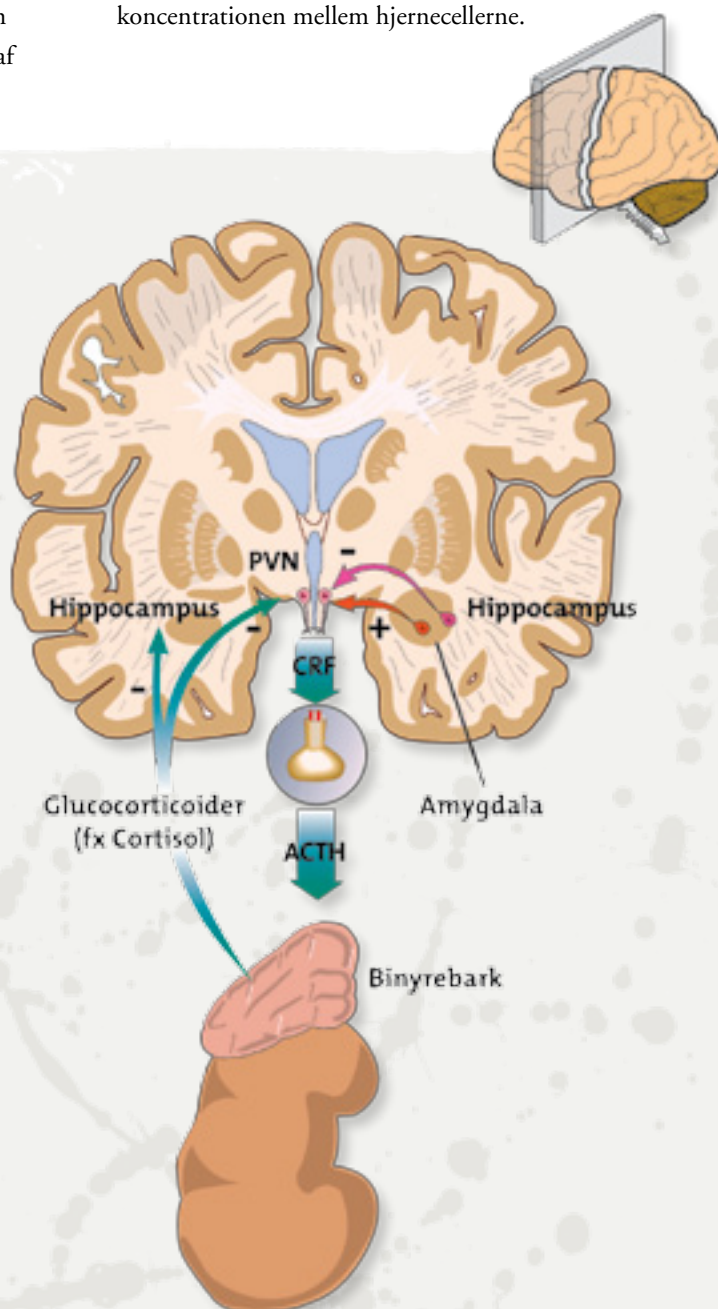
Fig. 6.7: Poul Videbechs undersøgelser med MR- og PET-scanninger viser, at der er en stærkt forøget blodgennemstrømning i visse dele af hjernen hos deprimerede. Særligt i hippocampus er blodgennemstrømningen forøget. Billederne viser resultatet af en undersøgelse, der omfattede 42 svært deprimerede personer og 47 ikke-deprimerede personer. De farvede områder, som pilene peger på, viser graden af statistisk signifikans på forskellen i blodgennemstrømning i hippocampus (vist fra tre forskellige vinkler). Hvid angiver maximal statistisk signifikans. Rød angiver lidt mindre, og jo mørkere og køligere farve desto mindre statistisk signifikans.

søgelse af sin art. Det er endvidere en af de ganske få undersøgelser, hvor man har kombineret PET- og MR-scanninger og derved har kunnet studere meget mindre detaljer, end det har været muligt tidligere. Undersøgelsen viser, at depressive mennesker har en stærkt forøget blodgennemstrømning i hippocampus. Det er i udgangspunktet fint, fordi hippocampus har til opgave at styre mængden af stresshormonet cortisol i blodet. Hippocampus regulerer hypothalamus-hypofyse-binyre-akse-funktionen (også kaldet HPA-funktionen: hypothalamic-pituitary-adrenal axis function) gennem en såkaldt feed back reaktion: Hvis HPA-funktionen øger cortisolaktiviteten uhen-sigtsmæssigt meget, sætter hippocampus bremsen i. Problemet er bare, at hippocampus er den del af

hjernen, der har den tætteste koncentration af cortisolreceptorer, og derfor også er mest udsat for udsultning. Hippocampus har altså til opgave at slukke for cortisolaktiviteten, når en stressituation er overstået. Men ved vedvarende stress får hippocampus sværere ved at følge med, fordi antallet af cortisolreceptorer er reduceret. Det fører til, at hippocampus ikke kan give tilstrækkelig feed back til HPA-aksefunktionen. Cortisolaktiviteten vedbliver med at være høj, og der sker en fortsat udsultning. En ond spiral er gået i gang, og det bliver mere og mere vanskeligt at håndtere stress. Det gælder altså om at udvikle en medicin, der både kan genoprette HPA-aksefunktionen og øge serotonin-koncentrationen mellem hjernecellerne.

Fig. 6.8: HPA-aksen

- Cortisol dannes i og frigøres fra binyrebarken.
- Dannelsen og frigørelsen stimuleres af hypofysens ACTH-sekretion (adrenocorticotrop hormonekretion).
- Omvendt sender binyrebarken besked til hypofysen om at hæmme ACTH-produktionen, hvis cortisolkoncentrationen i blodet øges.
- Ved vedvarende stress ses imidlertid en fortsat øget ACTH-sekretion, men forskerne mener ikke, at det er binyrerne, der er ansvarlige for den efterfølgende overproduktion af cortisol.
- Forskerne mener, at der må være andre mekanismer på spil, når der kommer ubalance i HPA-aksefunktionen.
- HPA-aksen og ACTH-sekretionen reguleres generelt af sekretion af det corticotropin-frigørende hormon CRF (corticotropin releasing factor) fra især den paraventriculære nucleus, PVN. Forskerne undersøger i disse år CRF's rolle i ubalancen. De prøver bl.a. at udvikle en CRF-receptor antagonist og undersøger, om den virker antidepressivt.
- Nyere forskning viser endvidere, at hippocampus synes at stå for den overordnede regulering af HPA-aksen, herunder også reguleringen af CRF-sekretionen. Ved en overproduktion af cortisol, er det altså hippocampus' opgave at give negativ feedback. Hippocampus er derfor også den del af hjernen, der bliver mest påvirket af den stressforårsagede øgede cortisolproduktion. Cortisol-receptorerne bliver ufølsomme eller deres antal reduceret, og hippocampus bliver dårligere og dårligere til at regulere HPA-aksen. Det bliver dermed sværere og sværere at stoppe udviklingen af stress.



Mulige bivirkninger ved SSRI'erne

I modsætning til de klassiske (tricykliske) antidepressive lægemidler har SSRI-præparaterne en meget afgrænset (selektiv) virkning på hjernens signalsystemer, og bivirkningerne er ifølge mange eksperter relativt beskedne. Bivirkningerne omtales som ufarlige og ofte forbigående, men varierer fra stof til stof og fra person til person. 10-20 procent må ophøre med behandling med SSRI pga. bivirkninger.

De mest almindelige bivirkninger:

- Kvalme
- Appetitløshed
- Rastløshed
- Svimmelhed
- Søvnbesvær
- Nedsat seksuel lyst
- Hovedpine
- Forøget angst og uro i starten af behandling
- Ophørssymptomer

Det er en udbredt opfattelse, at man ikke bliver fysisk afhængig af SSRI'erne. Men det er vigtigt at trappe langsomt ned. Flere undersøgelser viser nemlig, at der især ved brat ophør af antidepressiv medicin opstår abstinenssymptomer. Ved brat ophør optræder kvalme, angstanfald og svimmelhed i 20-30 procent af tilfældene.

Endvidere kan der, som med al medicin, opstå problemer, når SSRI'erne anvendes sammen med visse andre lægemidler. De kan påvirke kroppens evne til at omsætte andre lægemidler, så der opstår u hensigtsmæssige, synergetiske bivirkninger. Synergi er, når flere virkninger forekommer samtidigt og forstærker hinanden. Synergieffekten er større end summen af virkningerne, når de forekommer hver for sig.

FAKTA Indikationsområdet for SSRI-præparater

- 1988: Svær depression
- 1996: Tvangsneuroser – OCD, panikangst
- 1997: Moderat og mild depression, bulimi
- 2000: Social fobi
- 2001: Forebyggelse af periodisk depression
- 2002: Generaliseret angst, post-traumatisk stressyndrom

SSRI'er til børn og unge

I flere lande har man advaret mod brugen af visse SSRI-præparater til børn og unge under 18 år. Også i Danmark advarer myndighederne (Lægemiddelstyrelsen) mod at anvende visse SSRI-præparater til børn og unge med depressioner.

I 2003 var der særlig megen debat om emnet pga. seks undersøgelser, hvor man havde sammenlignet effekten af et SSRI-produkt og placebo (medicin uden virkning givet til en kontrolgruppe) hos børn og unge. Tre af undersøgelserne viste, at der ikke var forskel på virkningen af SSRI-produktet og placebo. Desuden viste undersøgelserne, at der blandt de patienter, der blev behandlet med SSRI-præparatet, var en anelse flere, der havde selvmordstanker og forsøgte selvmord end blandt de patienter, der kun fik placebo. Undersøgelserne omfattede et meget lille antal børn og unge, og der var ikke markant forskel

mellem de to grupper i forhold til selvmordstanker og selvmordsforsøg. Det er derfor ikke muligt at afgøre, om der var tale om en tilfældighed, eller om man reelt kan tale om en større risikoadfærd hos de patienter, der blev behandlet med SSRI-præparatet.

Herhjemme er ingen SSRI'er godkendt til behandling af depression hos børn og unge. Enkelte præparater er dog godkendt til behandling af tvangsneuroser, kaldet OCD (obsessive compulsive disorder) hos børn og unge. Ifølge Lægemiddelstyrelsen blev der behandlet ca. 2.200 børn og unge (0-17 år) med SSRI i 2002, og ifølge danske børne- og ungdomspsykiatere var de fleste behandlinger velbegrundede.

At placeboeffekten er høj sammenlignet med behandling med et SSRI-præparat er kendt også fra undersøgelser af voksne patienter. Effekten af SSRI-produkterne er dog højere.

Fakta om depression

Verdenssundhedsorganisationen, WHO, karakteriserer depression som en folkesygdom. Ifølge flere undersøgelser er depressioner nogenlunde lige udbredt i alle lande. WHO regner depression for at være den 4. alvorligste sygdom i den vestlige verden, når man ser på livskvalitet og livslængde (mange depressive begår selvmord).

WHO anslår, at kun en tredjedel af de mennesker, der har depressive symptomer, søger hjælp. Af den tredjedel bliver to tredjedele fejlbehandlet enten i form af en uhensigtsmæssig medicin, af en for lav dosis eller bliver behandlet i for kort tid. Derudover er der mange depressive, der bliver fejldiagnosticeret. Deprimerede patienter kan fx ty til alkohol for at bedøve de modløse og opgivende tanker. Uopmærksomme pårørende og behandlere kan derfor fejlagtigt tro, at de har at gøre med et menneske, der først og fremmest har et alkoholproblem.

- En depression varer typisk mellem 6 og 24 måneder.
- Der er høj risiko for, at depressioner vender tilbage. For at forebygge en tilbagevenden anbefales det, at man fortsætter med behandling et halvt til et helt år efter, at man er blevet rask.
- Mellem 50 og 60 procent af alle selvmord begås af deprimerede mennesker.
- Ældre, syge og ensomme mennesker er mest udsatte for at udvikle depression.
- Statistikkerne afslører, at flere kvinder end mænd lider af depression. Man ved ikke med sikkerhed hvorfor. Der er imidlertid 1,7 gange så mange mænd som kvinder, der begår selvmord. Tidligere var der tre gange så mange mænd som kvinder, der tog livet af sig.
- Hos børn er der samme depressionshyppighed for drenge og piger, mens der for teenagere er dobbelt så mange piger som drenge. Der er desuden en øget tendens til depression hos nydanske unge.

Generelt om selvmord blandt børn og unge:

- Er sjældent hos børn under 15 år, men markant stigende i de sene teenageår. Tallet er mere end firedoblet siden 1950 (fra 2,5 til 11,2 pr. 100.000 personer).

- Tre gange så mange piger som drenge forsøger selvmord, men forholdsmæssigt er der flere drenge, der ender med at tage livet af sig.

Årligt bliver ca. 135.000 danskere behandlet for depression hos deres praktiserende læge. Yderligere ca. 10.000 danskere bliver henvist til speciallæge, en psykiatrisk afdeling eller et hospital.

Nogle mennesker mener, at lægerne er blevet alt for rundhåndede med at uddele recepter på antidepressive lægemidler. Det hævdes fra mange sider, at antidepressiva i stigende omfang bliver anvendt til behandling af forbigående nedtrykthed, der ikke har noget med en diagnosticeret depression at gøre.

De fleste kan dog blive enige om, at der formentlig både finder en overbehandling og en underbehandling sted. Altså at nogle mennesker bliver unødigt behandlet, mens andre slet ikke bliver behandlet – enten fordi de ikke selv opsøger lægen, eller fordi de har fået en forkert diagnose – som eksempelvis alkoholiker.

Gennem årene er der sket en udvidelse af indikationsområderne for anvendelse af SSRI-præparaterne. Fx anvendes de også til behandling af ekstrem generthed.

Denne udvidelse af anvendelsesområder bekymrer flere mennesker. De er urolige for, at vi med lægemidler, der er blevet udviklet til at lindre 'rigtige' sygdomme, begynder at ændre på vores personligheder og adfærd for at leve op til omgivelsernes og egne krav om at være udadvendte og kunne præstere mere og bedre. Raske mennesker bliver hverken 'høje', berusede eller lykkelige af tabletterne, selvom de bliver kaldt 'lykkepiller'. Der er imidlertid ikke foretaget mange undersøgelser på området. De få, der er gennemført, er kommet til forskellige resultater – nogle viser, at de ingen effekt har, andre at SSRI'erne faktisk har nogen virkning på raske. De sidstnævnte viser bl.a. følgende ændringer hos ikke-depressive:

- Bedre samarbejdsevne pga. mindre aggressiv adfærd.
- Større kontaktsøgning.
- Men også øget dominant adfærd.

Undersøgelserne er lavet over perioder på 12-14 dage – dvs. mindre tid end de minimum tre uger, der normalt angives for, at stofferne skal have effekt. Og undersøgelserne giver ingen idé om langtidseffekter.