

DEPRESSION: FRA KLINIK TIL GEN

Raben Rosenberg

Artiklen giver en kort oversigt over neuropsykiatrisk forskning af depressive tilstande i HjerneÅret. Psykiske processer ses som emergente fænomener, der kræver videnskabelig beskrivelse på mange niveauer. Der gives eksempler fra klinisk og basalvidenskabelige forskning og de terapeutiske konsekvenser omtales. Det søges illustreret, at moderne neuropsykiatriske forskning baseres på en tværfaglig tilgang med udgangspunkt i den biopsykosociale sygdomsmodel og med empirisme som erkendelsesteoretisk position.

Indledning

Hvis man i HjerneÅret skal karakterisere psykiatrisk forskning, er det rimeligt at fremhæve to forhold:

Der tages udgangspunkt i en bestemt ontologi omkring psykiske sygdomme, som bedst kan eksemplificeres ved den *biopsykosociale sygdomsmodel*: Psykiske sygdomme opstår, udvikles og behandles gennem et samspil af biologiske, psykologiske og sociale forhold. Den erkendelsesteoretiske position er empirismen.

Formålet med andre ord er at afklare fundamentale sygdomsprocesser («generative mekanismer») for herigennem at få mulighed for en rationel og hensigtsmæssig behandling. Traditionelt set identificeres en sådan sygdomsforståelse med neurobiologisk forskning, dvs. en forskning, der i særlig grad fokuserer på de biokemiske og fysiologiske forhold ved psykiske lidelser. Denne opfattelse er imidlertid for snæver, hvad der alene fremgår af sygdomsmodellen. Neurobiologisk forhold er dog essentielle forhold ved psykiske sygdomme.

Det er dermed mere rimeligt at pege på den naturalistiske tilgang til studiet af psykiske lidelser som et særkende. Der bliver derved ikke noget modsætningsforhold mellem psykologi, sociologi og biologi, men snarere problemer over for opfattelse af psykiske lidelser, som er ikke-naturalistisk art, fx strenge former for hermeneutisk psykoanalyse eller fænomenologi. En snæver rationalistisk erkendelsesteori er ikke relevant

inden for det efterhånden brede paradigme, hvori hjerneforskningen i dag udfolder sig.

Med udgangspunkt i depressive tilstande skal aspekter af den neurovidenskabelige forskning i psykiatri omtales.

Sygdomsopfattelse

Der findes en omfattende litteratur om sygdomsbegrebet, dels i lægevidenskaben i almindelighed, dels i psykiatrien i særdeleshed. Et gennemgående træk er at afgrænse sygdomme som uønskede eller uhensigtsmæssige tilstande, betinget af biologisk dysfunktion af hjernefunktioner. Derfor er neurobiologi essentiel for psykiatri.

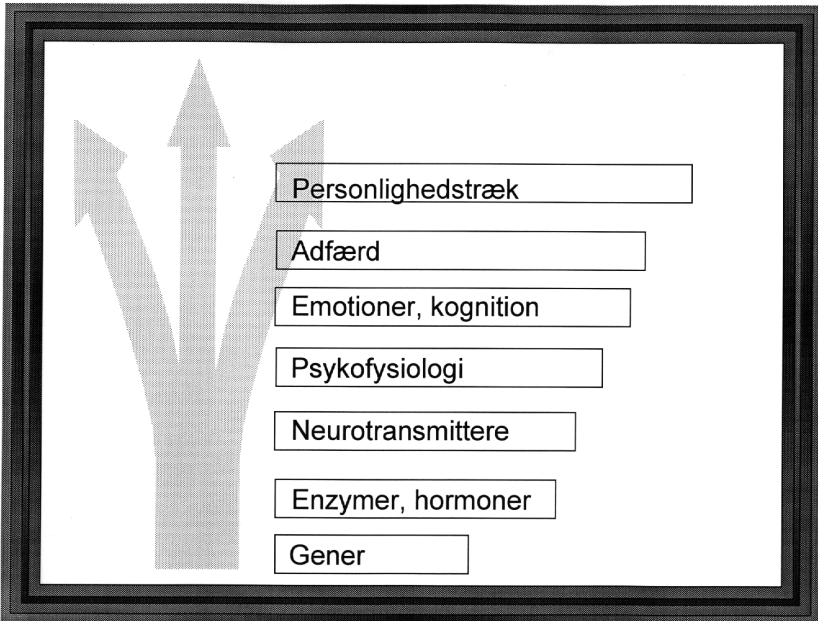
Enkelte har som Boorse (1977) søgt at basere sygdomsbegrebet på værdifrie forhold under henvisning til, at sygdommen repræsenterer en afvigelse fra artens normalplan, dvs. afvigelser i forhold til psykobiologiske funktioner udviklet under evolutionen, som primært tjener til organismens tilpasning, adaptation og udvikling. Andre har som Wakefield (1992) understreget, at en sådan afgrænsning uundgåeligt kommer til at basere sig på sociale normer, men at det er rimeligt at tale om dysfunktion som et videnskabeligt begreb, der refererer til »*the failure of a mental mechanism to perform a natural function for which it was designed by evolution*«. I det amerikanske diagnostiske system »*Diagnostical and statistical manual of mental disorder*« (American Psychiatric Association 1980) har man valgt en mere neutral beskrivelse for psykiatriens genstandsområder, der taler om »*disorders*« i stedet for »*diseases*«. Selv om man fremhæver systemets *ateoretiske* karakter er det dog et afgørende formål med forskning at give teoretiske forklaringer.

Som disse videnskabsteoretiske overvejelser antyder, er det kendetegnende for en væsentlig del af moderne psykiatrisk forskning, at den ønsker at redegøre for psykobiologiske processer i centralnervesystemet som grundlag for de tilstande, der klinisk identificeres som depressive, og hvor psykiatrien som lægelig institution tilbyder behandling, enten psykofarmakologisk eller psykoterapeutisk.

Menneske og sygdomsopfattelse

I sin mest elementære, og dermed også uforpligtende form, opfattes psykiske lidelser som et uhensigtsmæssigt samspil (defineret ud fra socio-kulturelle og biologiske normer) og med samspillet mellem arvelige og miljømæssige forhold.

I en lidt mere præcis udgave består forskningsindsatsen dermed i at afklare, hvilke arvelige og miljømæssige forhold, der er relevante, samt hvorledes de interagerer på et patofysiologisk og neuropsykologisk plan.



Figur 1. Psykens emergens

Patofysiologi og neuropsykiatri skal forstås i en ret bred betydning. Det kan bedst illustreres ved figur 1, som er en forenklet udgave af personlighedens psykobiologiske baggrund som fremstillet hos Zuckermann (1991) (figur 1). Det er en form for systemteoretisk fremstilling, hvor virkeligheden opdeles af de enkelte videnskabelige felter i specifikke forskningsområder, fx biokemi og neuropsykologi. De enkelte forskere vil befinde sig inden for et paradigme i mere eller mindre Kuhnsk forstand, hvor de er underlagt et paradigmatisk fælleskabs regler, hvorimod de i mindre grad interesserer sig for, hvad der foregår i andre paradigmer. Ikke nødvendigvis af manglende interesse, men på grund af opgavernes kompleksitet, der primært tillader at udvikle viden og ekspertise inden for et afgrænset forskningsfelt.

Alligevel er det karakteristisk for de senere års hjerneforskning, at man søger at danne bro mellem de forskellige lag. I denne sammenhæng melder emergenstanken sig, nemlig at hvert lag emergerer fra det underliggende på en sådan måde, at det i ontologisk forstand er afhængig heraf, men det kan ikke epistemologisk reduceres til det foregående forklaringsniveau. Figuren kunne mere end antyde, at det drejer sig om en bottom-up årsagssammenhæng, men hverken denne bottom-up eller den modsatte top-down har for så vidt væsentlig mening, idet der i moderne neurobiologi synes at herske en monistisk opfattelse. Sjæl og legeme er ontologisk ét. Enhver psykologisk funktion har dermed et biologisk korre-

lat, omend det modsatte ikke nødvendigvis gør sig gældende. Der er en række autonome biologiske processer fx metabolisme, som næppe har nogen psykisk repræsentation, i det mindste ikke direkte.

Systemtanken lægger dog op til tværfaglighed, hvilket måske er det væsentligste budskab her i HjerneÅret. Ja, respekten over for tværfaglighed er endog så udtalt, at der såmænd også vil være plads til udforskning af psykiske lidelser ud fra en ren fænomenologisk tilgang fx mhp præcisering af klinisk subgrupper af patienter.

Det er umuligt inden for rammerne af en artikel med rimelighed at redegøre for de forskningsaktiviteter, der kendetegner moderne depressionsforskning, men nogle enkelte træk skal omtales som illustration.

Titlen »*fra klinik til gen*« er dermed ikke udtryk for den gamle reduktionistiske tendens til at ville reducere alt til genetik, men for at illustrere bredden i forskningen.

Klinisk forskning

Den fænomenologiske metode i psykopatologi, som ofte tilskrives Jaspers (1968), men som naturligvis har rødder endnu længere tilbage, er fortsat et vigtigt redskab til at karakterisere og differentiere mellem forskellige kliniske tilstande. Begrebet depression indgår i dagligsproget, men er sjældent identisk med depression i psykiatrisk forstand. Man kan måske føle sig trist en enkelt dag, men der foreligger ikke et depressivt syndrom. Herved forstås en samling af symptomer domineret af nedsat stemningsleje, ulyst, manglende motivation til daglige aktiviteter, men ofte samtidig en række somatiske plager som søvn-, appetit- og seksuelle forstyrrelser, som tænkningen er kompromitteret med, hukommelses- og indlæringsbesvær, manglende overblik, som hos nogle kan være så udtalt, at man fejlagtigt tror, det drejer sig om en demenstilstand.

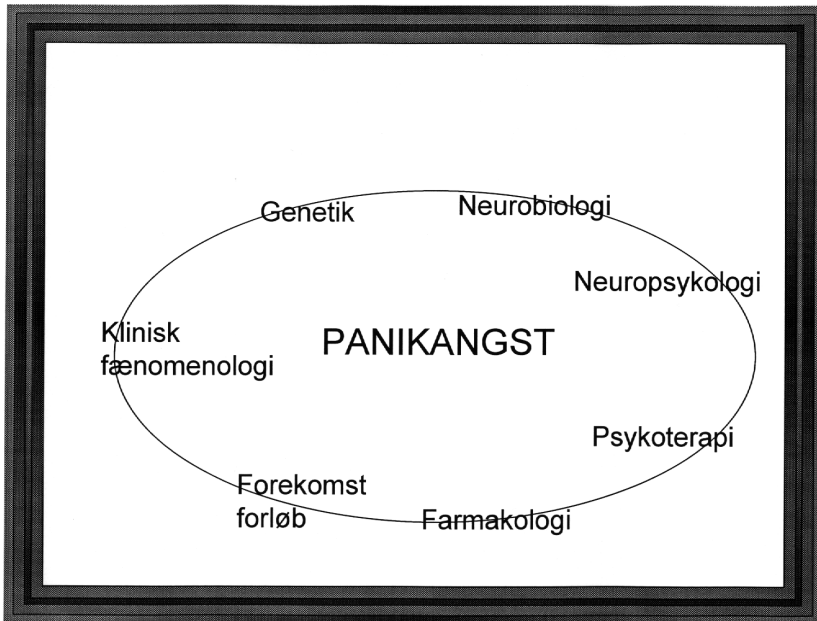
Traditionelt set skelnes ud fra ofte primært fænomenologiske, men også kausale forhold mellem forskellige former for depression og tidligere benævnt endogen depression, reaktiv og neurotisk depression. De behandlingsmæssige konsekvenser af en sådan opdeling er imidlertid noget tvivlsomme, og distinktionen mellem endogen og psykogen afspejler også en forældet sjæl-legeme problemstilling. Det kan bedst illustreres med en enkelt sygehistorie: En depressiv tilstand kan begynde efter nær pårørendes død og initialt ligne en sorgreaktion, men i det videre forløb fremtræder patienten imidlertid langt sværere deprimeret og efter nogle ugers forløb i en egentlig psykotisk depression med sygelig skyldfølelse og depressive vrangforestillinger.

Behandlingen vil her være såvel psykofarmakologisk som psykoterapeutisk.

Frem for klassifikatorisk at opdele depressive tilstande har der været større bestræbelser på enklere mål, nemlig at være i stand til at identifi-

cere depressive tilstande og graduere deres sværhedsgrad. Herefter benyttes traditionelle psykometriske metoder og evalueringsskalaer, der som Hamilton Depression Scale (Hamilton, 1960) har fået stor udbredelse. Kliniske data skal kunne registreres pålideligt, dvs intersubjektivt reliabelt. De klassifikatoriske forhold har voldt større vanskelighed, og man er foreløbig nået til en pragmatisk løsning, nemlig operationelle definitioner af psykiske lidelser som et første forsøg på systematisering. Det var i 1980'erne, DSM-III systemet dominerede, og det har fortsat stor betydning, idet ICD10-udgaven af WHO's internationale klassifikationssystem (World Health Organization, 1993) – der benyttes i Danmark – i vid udstrækning har skelet til DSM-III, omend der ikke er fuldstændig overlap mellem de to systemer.

Valideringen af diagnostiske enheder foregår efter traditionelle psykometriske metoder. Enhederne er defineret, således at de har en rimelig indholdsvaliditet, og det er herefter op til klinisk og basalvidenskabelig forskning at afklare validitet mht enhedernes prædiktive værdi samt – først og fremmest – deres konceptuelle validitet (construct validity). En række kriterier inddrages i denne proces, fx. epidemiologiske, klinisk deskriptive, forløbsstudier, behandlingsresultater og grundvidenskabelige studier af neuropsykologiske funktioner, neurotransmittere og molekylær-genetiske processer (figur 2).



Figur 2. Validering af panikangst som diagnostisk enhed

Der er med de internationale klassifikationssystemer tilvejebragt et fælles klinisk og klassifikatorisk sprog, som muliggør meningsfulde sammenligninger og undersøgelser, foretaget forskellige steder i verden.

Epidemiologi

Undersøgelser fokuserer på epidemiologiske nøgletal (prævalens, sygdomsrisiko etc) under hensyn til selektionsmekanismer og informationsbias mv. Det er ikke nok at redegøre for forløbet af få selekterede patienter. Den eksterne validitet står og falder med, hvordan patienterne er udvalgte.

Det er særligt væsentligt inden for depressionsforskningen, hvor der unægteligt kan være vidtgående forskelle mellem depressive tilstande, som ses i psykiatrisk hospitals sammenhæng og i almen praksis. På hospitalet vil der i sagens natur være langt flere psykotiske end i almen praksis, og det er ingenlunde sikkert, at resultater fra undersøgelser kan generaliseres fra én population til en anden. Disse elementære epidemiologiske forhold er vigtige at have i mente, både for psykofarmakologer og psykoterapeuter, når de hver især henviser til, at deres behandlingsapproach er mest hensigtsmæssig.

Blandt de markante fund kan nævnes, at depressive tilstande er hyppigt forekommende med 12-måneders prævalensangivelser på 10% (Kessler et al. 1994), og livstidsrisiko på det dobbelte. De tal er så høje, at man må overveje, om den diagnostiske tærskel er for lav. For neurobiologisk forskning er det særligt centralt, idet man måske under diagnosen depression inkluderer neurobiologisk set meget heterogene tilstande.

Et andet markant fund er at depression (og angsttilstand) ofte ikke bliver diagnosticeret, og når det sker, fører det for sjældent til adækvat behandling (psykoterapeutisk eller psykofarmakologisk) (Üstün & Sartorius 1995). Sådanne epidemiologiske forhold er naturligvis afgørende vigtige, når man fx drøfter, om der udskrives for meget antidepressiv medicin (cf. »lykkepiller«).

Den kliniske metodes begrænsninger

Trods forsøgene på at beskrive kliniske forhold ved psykiske lidelser så nøjternt og klart som muligt, således at kommunikationen med fagfæller og andre sikres, har det på den anden side måske været lidt skuffende, hvor lidt den kliniske beskrivelse har kunnet pege på hvad angår generative mekanismer. Som nævnt har man de fleste steder i dag opgivet den snævre skelnen mellem selv endogene symptommønstre og reaktive. For psykofarmakologisk behandling har denne faktor jeller ikke særlig prædiktiv værdi. Det prædiktivt væsentligste synes derimod at være de-

pressionens sværhedsgrad, samt om der i sygdomsforløbet er bipolære faser. Melankolske tilstande domineret af somatiske symptomer som søvnforstyrrelse, nedsat appetit mv har dog en vis prædiktiv værdi, idet medikamentel behandling synes særligt effektiv med disse tilstande.

Den maniodepressive lidelse er teminologisk opgivet, men under bipolar affektiv lidelse finder vi stadig den klassiske stemningssygdom med såvel maniske som depressive faser.

Den fænomenologiske metode kan bidrage til at skelne mellem syge, dvs. behandlingskrævende tilstande, og sorgreaktioner. Det er alligevel en klinisk erfaring, at det kan være meget vanskeligt at vurdere en depressions sværhedsgrad, og det kræver betydelig psykopatologisk træning for at undgå at overse svære depressive tilstande, suicidal adfærd mv. Det, der umiddelbart præsenterer sig under en sorgreaktion, kan udvikle sig til en dyb depressiv tilstand. Der er ikke altid en fænomenologisk skarp grænse herimellem.

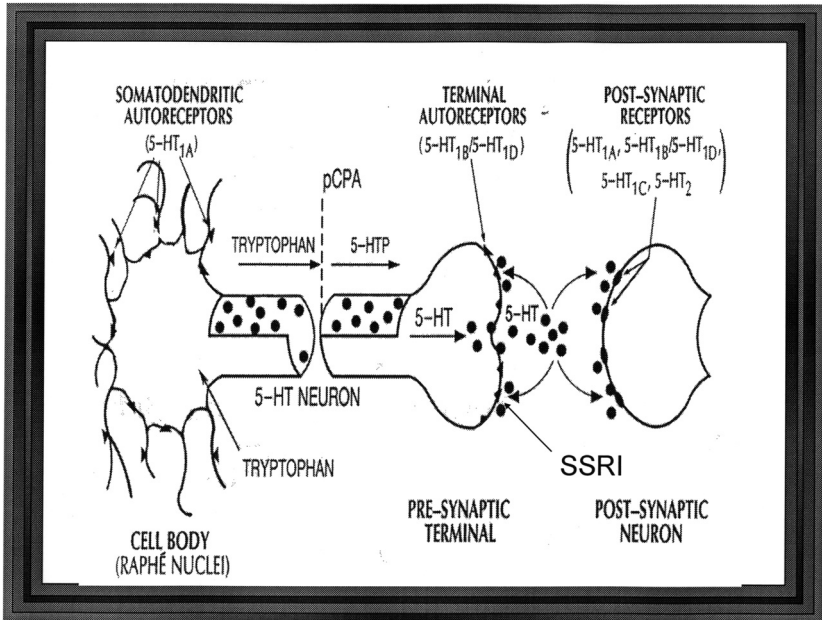
Statistisk analyse

Der er en lang tradition for gennem statistisk matematiske metoder (faktor- og clusteranalyse mv) at søge at finde mønstre bag den brogede kliniske fænomenologi. Igen må det anføres, at disse bestræbelser ikke har båret voldsom frugt, og giver måske snarere udtryk for de begrænsninger, der ligger i en ren fænomenologisk tilgang til depression.

Biologiske markører

Dette begreb henviser til bestræbelser på at finde biologiske markører for psykopatologiske fænomener. Formålet er naturligvis at sikre større præcision i beskrivelse og afgrænsning af de kliniske tilstande samt at afklare patofysiologiske mekanismer. Metoden kan uden videre sammenlignes med den traditionelle i intern medicin, nemlig at man er stillet over for en patient med vejtrækningsbesvær, træthed og anstrengelsesbettinget åndenød, nok foretager en grundig klinisk analyse, men hurtigt overgår til parakliniske metoder, fx røntgenundersøgelser, laboratorietests, EKG, mv. Uagtet respekt for gamle klinikere, har fremskridt i sygdomsforståelsen i høj grad været baseret på nye teknologiske metoder til karakterisering af sygdomme, fx i historisk sammenhæng elektrokardiografi og i nyere tid Ekko-kardiografi samt forskellige non-invasive metoder til bestemmelse af hjertets funktion (PET-scanning m.fl).

Der har været en omfattende forskning, hvor man har forsøgt at karakterisere biologiske afvigelser hos depressive patienter. De undersøgte biologiske markører afspejler nogle af de hovedhypoteserne inden for feltet, specielt forstyrrelser af neurotransmitterfunktion, fx serotonerg neurotransmission (figur 3).



Figur 3. Serotonin synapsen

Som eksempel kan dels nævnes undersøgelser af cerebrospinalvæskens indhold af neurotransmittere og omdannelsesprodukter heraf, dels omfattende studier af blodceller i det perifere blod, specielt blodpladerne! Det kan synes overraskende at fokusere på en celle, hvis vigtigste funktion er at sikre blodets koagulation ved ødelæggelse af karvægge. Det har imidlertid molekylærbiologisk vist sig, at der er et transportmolekyle i trombocytens cellemembran, som er helt identisk med det transportmolekyle, som findes i neuronerne, som spiller en afgørende rolle for den serotonerge transmission i centralnervesystemet. Det er derfor muligt, at strukturelle eller funktionelle ændringer i dette transportmolekyle ganske simpelt vil kunne aflæses i trombocytten. Tilsvarende har man vurderet trombocytens indhold af serotonin. De første meddelelser var yderst lovende, idet der var et nedsat antal receptormolekyler i trombocytmembranen hos depressive. I en større metaanalyse (Ellis et al., 1994) konkluderer man, at der fortsat er holdepunkter for denne konklusion, men det fremgår da også, at det langt fra er alle undersøgelser, der finder denne sammenhæng, og at den i mange undersøgelser ikke kan påvises. De varierende fund kan skyldes biologisk og dermed patofysiologisk heterogenitet ved depressive tilstande.

Der er udført en række neuropsykologiske undersøgelser af depressive patienter, bl.a. omkring opmærksomhed og hukommelsesfunktion, som ikke overraskende viser en række kognitive dysfunktioner. De kan være

så udtalte, at det er tvivlsomt om patienterne vil kunne koooperere psykoterapeutisk (cf. Den store interesse for netop kognitiv terapi (Scott, 1996)). Det er til gengæld overraskende, at der har været gjort så få forsøg på at afklare såkaldte kognitive schematas neurobiologiske baggrund.

I de senere år har neuropsykologi fået stor betydning i det tværfaglige samarbejde omkring billeddannende teknikker ved depressive tilstande. Baggrunden er den teknologiske udvikling omkring billeddannende funktionelle metoder, især SPECT- og PET-scanning, men også inden for primært strukturelle metoder som CT- og MR-scanning er der sket væsentlig udvikling, og man forventer, at MR-scanningen fremover, ud over strukturelle forhold, også i højere vil kunne belyse funktionelle forhold. MR-scanning undersøger primært strukturelle forhold hos depressive patienter. Traditionelt set er depressive tilstande opfattet som såkaldte »funktionelle« psykiske lidelser, dvs. lidelser uden noget sikkert organisk grundlag som ved fx Alzheimers demenssygdom. I sidste instans må der i sagens natur være en organisk forklaring på lidelsen, men betegnelsen »funktionelle« henviser dels til, at det måske er på et mere funktionelt niveau, dels at det er langt mere diskrete, integrative forstyrrelser end ved en traditionel, medicinsk sygdomsopfattelse om en enkelt dysfunktion. Der er beskrevet en række strukturelle forandringer forskellige steder i hjernen, bl.a. i hjernens hvidesubstans, hvis betydning endnu ikke er afklaret. Det er dog muligt, at sådanne strukturelle forhold især kendetegner kronisk forløbende lidelser. Det er en klinisk sørgelig erkendelse, at depressionssygdom hos 10 - 15% har et kronisk forløb med en dårlig psykosocial prognose.

Selv om resultaterne af PET-forskningen ikke giver et éntydigt billede, peger en række studier dog på, at der ved depression er ændringer i den præfrontale cortex, især på venstre side (Baxter et al., 1989). Dette område ser ud til at være underaktiveret hos depressive patienter. En sådan biologisk forstyrrelse kan forklare det kliniske forhold, at de pågældende personer ikke evner adekvat emotionel respons i komplekse sociale situationer.

Denne forskning er blot et eksempel på brugen af PET til forståelsen af emotionelle forstyrrelser ved psykiske lidelser. Et særligt interessant studium, der dog endnu må betegnes som præliminært, er en undersøgelse af personer med posttraumatisk stressforstyrrelse, som er en form for depressiv reaktion, udløst af psykologisk stress. Det var muligt at finde en parallelitet mellem ændringer i blodgennemstrømningen og metabolisme og fokus på angstprovokerende stimuli. Endnu mere interessant var måske en undersøgelse af patienter med tvangssymptomer før og efter kognitiv psykoterapeutisk behandling. Her kunne man parallelt med ændringerne i den kliniske bedring ved psykoterapi påvise ændringer i hjerneområder, som antages at have betydning for tvangsfænomenologi (Schwartz et al., 1996).

Formålet med denne forskning er naturligvis ikke blot at oversætte kliniske data til mere håndfaste biologiske, men naturligvis at drage fordel af den i langt højere grad af »opløsningsevne«, som biologisk beskrivelse muliggør. Det er tænkligt, at metaboliske ændringer under behandling er forskellige hos de personer, der har en god prognose, og dem, hvor prognosen er præget af kronicitet.

Molekylær psykiatri

Inden for depressionsforskningen har de sidste decennier været præget af interessen for serotonerg neurotransmission. Det skyldes ikke mindst fremkomsten af mere specifikke antidepressiva end de klassiske tricykliske. Det drejer sig om de såkaldte SSRI-stoffer, dvs. serotonin specifik reuptake inhibitors. De har i særlig grad fået mediernes bevågenhed under den misvisende betegnelse »Lykkepiller«. Et af de væsentligste biologiske problemer har været at forklare, hvorfor de pågældende lægemidler umiddelbart efter indtagelsen hæmmer den præsynaptiske genoptagelse af serotonin, hvorimod den kliniske bedring først indtræder efter flere ugers behandling. Opgaven er imidlertid ikke enkel, bl.a. betinget af serotoninssystemets molekylære kompleksitet. Der er således beskrevet en række forskellige serotoninreceptorer (se figur 3). En af de dominerende opfattelser er, at der hos depressive er en dysregulation af såkaldte autosomale 5-HT_{1A} receptorer, og at der gennem den antidepressive behandling sker en desensibilisering af disse receptorer, hvorefter cellens serotonin overføres og efterhånden normaliseres.

De pågældende lægemidler har forskellige bivirkninger, omend noget mindre end de klassiske antidepressiva. Nyere antidepressiva som mirtazapin forsøger at påvirke den serotonerge neurotransmission på en sådan måde, at man fremmer de processer, der antages at være betydningsfulde for den antidepressive effekt, men mindsker andre, der i særlig grad har betydning for bivirkningerne.

Ved svære depressive tilstande er de klassiske antidepressiva fortsat mest effektive. En mulig forklaring er, at de ikke er så specifikke, og at det dermed kan være en fordel med lægemidler, som har et bredere angrebspunkt end SSRI-stofferne. Fordel mht. terapeutisk effektivitet, men ulempe mht. bivirkninger. Et nyere stof venlafaxin har således både en effekt på serotonin og noradrenalin i hjernen. Visse kliniske data tyder på, at effekten er noget hurtigere indsættende.

I forebyggelsen af stemningssygdom (bipolar affektiv lidelse, tidligere benævnt mani-depressiv psykose) er litium et kendt lægemiddel, men en tilsvarende effekt kan opnås ved forebyggende behandling med forskellige antiepileptika, specielt carbamazepin. Det er teoretisk interessant, fordi de pågældende stoffer virker ved de særlige epileptiske tilstande, der benævnes temporallabs epilepsier, som er kendetegnet af bl.a. psy-

komotoriske anfaldsfænomener og meget ofte stemningsændringer.

Fremkomst af nye antidepressive lægemidler har desværre ikke givet stoffer, der er mere effektive og med hurtigere indsættende virkning end de klassiske antidepressiva, vi har kendt i næsten 50 år. Bivirkningsprofilen for de nye stoffer er dog på mange måder mere gunstig, specielt er stofferne mindste farlige, når de indtages i større mængder, hvilket typisk sker ved selvmordforsøg hos depressive.

Afgørende nyt er imidlertid at stoffer med virkning på serotonerg neurotransmission ser ud til at have et meget bredt klinisk indikationsområde, der ud over depression også omfatter tilstande med angst (specielt panikangst), obsessive-kompulsive symptomer og visse former for bulimi.

Et af tidens slagord er »evidence based medicine«. Der henvises her til, at vor viden skal være videnskabeligt godt dokumenteret. Det er formentlig en trivialitet at nævne dette, men når det angår kliniske effektstudier, er der dog sket en udvikling, hvor navnlig kravet om kvalitet i forskningen har ændret sig afgørende.

Det er sjældent tilstrækkeligt at henvide til nogle få kontrollerede undersøgelser. Dels vil der ofte kun være indgået et begrænset antal personer, dels kan der være en række eksperimentelle forhold, som det er umuligt at kontrollere for. Man har derfor set et krav om, at effektforskning underkastes metaanalyse, dvs. en særlig statistisk analyse, hvor man ad denne vej søger at uddrage kvintessensen af resultater for en række undersøgelser. Denne metode har jo tidligt fundet anvendelse inden for psykoterapi effekt-forskning og er nu på mange måder en gylden standard i psykofarmakologisk forskning. Metoden har tidligere været voldsomt kritiseret, men brugt fornuftigt, dvs. under nøje eksplicitering af kriterier for in- og eksklusion af studier, synes den at have fundet en plads, omend ikke så enerådende, som dens fortalere undertiden giver udtryk for.

Genetik

Det er som nævnt rimeligt veldokumenteret, at genetiske forhold spiller en rolle for depressive tilstande. I et nyligt epidemiologisk studium af Kendler et al. (Kendler et al., 1995) skønnede man, at ca. 30% af variansen ved depression hos kvinder skyldes genetiske forhold. Ved bipolar affektiv lidelse antages den arvelige disposition dog at spille langt større rolle. Kendler og medarbejdere har i øvrigt i flere studier fundet, at det er »non-shared environment« og ikke »shared«, der forklarer en væsentlig del af variansen for flere psykiske lidelser. Det kan pege på en specifik interaktion mellem gen og miljø, forstået på den måde, at en vis genetisk disposition er med til at skabe det psykologiske opvækstmiljø.

Mens man tidligere ikke kunne give genbegrebet præcis betydning, har det, betinget af den molekylærbiologiske revolution, ændret sig afgø-

rende. Det er i dag muligt at teste for sammenhæng mellem variation i specifikke gener og affektiv lidelse. Særlig interesse har der knyttet sig til de såkaldte kandidatgener, dvs. gener, der koder for de processer, der kan være forstyrrede ved affektive tilstande. Det er her nærliggende at nævne gener, som spiller en rolle ved de synaptiske processer, der fører til dannelse, frigørelse og regulering af neurotransmittere, fx serotonin og dopamin.

Noget konsistens billede er der dog endnu ikke. Der har været meddelt en række forskellige lokalisationer for gener af betydning for affektive tilstande (Ewald et al., 1996). Det er ikke overraskende. Biologisk set foreligger der givetvis betydelig heterogenicitet. En særlig vanskelighed er den biologiske forskning stillet overfor, fordi det formentligt drejer sig om polygen arv, dvs. et samspil af mange gener. Det vil gøre opgaven vanskeligere end ved monogene sygdomme. For knap ti år siden identificerede man genlokaliseringen for genet for Huntingtons sygdom (der jo er dominant arvelig), og for nogle år siden lykkedes det at påvise den præcise gensekvens. Sygdommen skyldes populært sagt for langt gen. Jo længere genet er, desto tidligere og mere alvorlig syg bliver man.

I tider, hvor fremskridt inden for psykiatrisk forskning er gået for langt, har man skelet til udviklingen inden for somatikken. Der er mht. sygdomsfremkomst, forløb, familiær forekomst mv. en vis lighed mellem visse psykiske lidelser og sukkersyge. Det er i den sammenhæng interessant, at det nu gennem grundige koblingsanalyser er lykkedes at identificere 10 forskellige gener, der spiller en rolle for den insulinkrævende sukkersyge. Dette, selv om de enkelte gener kun spiller en mindre rolle. Det giver forhåbninger om, at de tilsvarende metoder vil vise sig succesrige i studiet af affektive lidelser.

Samspillet arv og miljø: Genetisk epidemiologi

Selv om det skulle lykkes i nær fremtid at identificere gener, der disponerer til affektive lidelser, forestår der en meget vigtig opgave, nemlig afklaring af samspillet mellem arv og miljø. Den betegner ofte sådan forskningsretning som genetisk epidemiologi. Den må forventes at få særlig stor interesse ved de psykiske lidelser, og dansk forskning har måske her særlige forcer i kraft af de fremragende sygdomsregistre, vi har i Danmark. Der tænkes her på *Det Psykiatriske Centralregister*.

Da man ikke arver depressionssygdom, men en disposition hertil, er der et indlysende vigtigt forskningsområde omkring socialiseringsprocesser under opvæksten hos person med familært forekommende depression eller bipolar affektiv lidelse.

Specielt om psykoterapi

Med denne måske tidligst kalajdoskopiske gennemgang af træk af moderne hjerneforskning inden for psykiatri er det særligt vigtigt at understrege det tværfaglige aspekt samt respekten for opgavens kompleksitet. Af de psykoterapeutiske retninger har navnlig kognitiv psykoterapi fundet betydelig anvendelse i psykiatrisk behandling i de senere år, specielt inden for de ikke-psykotiske tilstande, og igen specielt inden for depressions- og angstforskningen, men også i behandlingen af psykoser. Der er en rimeligt veludviklet teori omkring kognitiv behandling af depressive tilstande, som baseres på ændringer af skemata hos depressive patienter. Selv om der i denne teori ikke refereres primært til biologiske forhold, er det indlysende, at en sådan teori uden vanskelighed lader sig sammen tænke med en mere traditionel biologisk referensramme. Der er ikke noget umiddelbart inkonsistent i at hævde, at de neuronale strukturer, som influeres af genetiske forhold, på et psykologisk plan netop kan vise sig ved særlige kognitive skemata, som vil præge den måde, den pågældende »coper« med psykosocial stress. Ej heller, at man gennem psykoterapi kunne påvirke nogle psykobiologiske dysfunktioner, som vi i øjeblikket ikke kender præcist, men som vi med rimelighed kan postulere er aktive ved svære depressive tilstande. Vi kan også påvirke disse processer via psykofarmaka. Hvad, der måtte vise sig mest effektivt, kan man imidlertid ikke afgøre a priori. Man kan a priori nævne fordele og ulemper ved de respektive behandlingsformer, men det er et empirisk spørgsmål om, hvad der gavner patienterne bedst på kort og lang sigt.

Hvor man tidligere har opfattet det som en »slap eklekticisme« at kombinere med psykoterapi og farmakoterapi giver den moderne hjerneforskning en langt bedre begrundelse for rimeligheden heri. Klinisk er der tilmed holdepunkt for at man gennem kombinationsbehandlingen kan opnå større effekt og bedre muligheder for forebyggelse.

Nogle studier tyder på, at psykoterapi alene kan give samme effekt som antidepressiv medicin, og tilmed at virkningen er varig i den forstand, at der i ringere grad end ved den medicinske behandling optræder tilbagefald efter behandlingens afslutning. Et stort og hyppigt citeret multicenter studium til belysning af effekten af psykodynamisk orienteret og kognitiv psykoterapi samt antidepressiv medicin maner dog til en vis forsigtig i fortolkningerne og til specielt at tage hensyn til depressionens sværhedsgrad ved vurdering af behandlingseffekten af forskellige behandlinger. Det var således især ved de sværeste depressive tilstande, at imipramin havde effekt (Elkin et al., 1989; Shea et al., 1992).

Vi må efterlyse en neurovidenskabelig forklaring på, hvad der sker under psykoterapi. Er der tale om specifik modulering af neuronale netværk? Kan PET-forskningen belyse sådanne processer nærmere? Kan vi finde forklaringer forklaringer på, at man ved psykotiske former for depression har utilstrækkelig effekt af den psykoterapeutiske behandling,

hvorimod psykofarmaka og elektrostimulationsbehandling, er særlige effektive.

Afslutning

HjerneÅret har haft et oplysende formål, men uundgåeligt også et vist propagandistisk: hjerneforskning er afgørende nødvendig for forståelse af såvel sygelige som normale psykologiske processer. Selv om fremskridtene er imponerende, er hjernens kompleksitet skræmmende. Det bør have i erindring ved enhver fremstilling af neuroscience, men det bør ikke hensætte os i resigneret opgiveness ved tanke om opgavens omfang. Derimod til en intensiveret tværfaglig forskningsindsats, hvor vi afhængigt af interesse og temperament kan vælge vort teoretiske ankerpunkt, men mødes i bestræbelserne for at redegøre for psykens emergens og den hjernemæssige baggrund herfor.

HjerneÅret er slut i 1998, Hjernens Årti i 2000, men hjerneforskningen er først nu for alvor begyndt.

REFERENCELISTE

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (3 ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- BAXTER, L.R., SCHWARTZ, J.M., PHELPS, M.E., MAZZIOTTA, J.C., GUZE, B.H., SELIN, C.E., GERNER, R.H., & SUMIDA, R.M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 46, 243-250.
- BOORSE, C. (1977). Health as a Theoretical Concept. *Philosophy of Science*, 44, 542-573.
- ELKIN, I., SHEA, M.T., WATKINS, J.T., IMBER, S.D., SOTSKY, S.M., COLLINS, J.F., GLASS, D.R., PILKONIS, P.A., LEBER, W.R., DOCHERTY, J.P., FIESTER, S.J., & PARLOFF, M.B. (1989). National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program: General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 46, 971-982.
- ELLIS, P.M., & SALMOND, C. (1994). Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 36, 292-299.
- EWALD, H., EIBERG, H., MORS, O., FLINT, T., & KRUSE, T.A. (1996). Linkage study between manic-depressive illness and chromosome 21. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 218-224.
- HAMILTON, M. (1960). A rating scale for depression. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiatry*, 23, 56-62.
- JASPERS, K. (1968). The phenomenological approach in psychopathology. *British Journal of Psychiatry*, 114, 1313-1323.
- KENDLER, K.S., WALTERS, E.E., NEALE, M.C., KESSLER, R.C., HEATH, A.C., & EAVES, L.J. (1995). The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 52(5), 374-383.

- KESSLER, R.C., MCGONAGLE, K.A., ZHAO, S., NELSON, C.B., HUGHES, M., ESHLEMAN, S., WITTCHEN, H.U., & KENDLER, K.S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8-19.
- SCHWARTZ, J.M., STOESEL, P.W., BAXTER, L.R., JR., MARTIN, K.M., & PHELPS, M.E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(2), 109-113.
- SCOTT, J. (1996). Cognitive therapy of affective disorders: a review. *Journal of Affective Disorder*, 37, 1-11.
- SHEA, M.T., ELKIN, I., IMBER, S.D., SOTSKY, S.M., WATKINS, J.T., COLLINS, J.F., PILKONIS, P.A., BECKHAM, E., GLASS, D.R., DOLAN, R.T., & et al. (1992). Course of depressive symptoms over follow-up. Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Archives of General Psychiatry*, 49, 782-787.
- WAKEFIELD, J.C. (1992). Disorder as harmful dysfunction: a conceptual critique of DSM-III-R's definition of mental disorder. *Psychol.Rev.*, 99(2), 232-247.
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization.
- ZUCKERMAN, M. (1991). *Psychobiology of personality*. (1 ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
- ÛSTÜN T.B. , SARTORIUS N. (1995). *Mental illness in general health care. An international study*. Chichester: John Wiley & Sons.