

## 90'ERNE, HJERNENS ÅRTI

Raben Rosenberg

*90'erne er blevet udnævnt til »The Decade of the Brain« for herved at stimulere tværdisciplinær udforskning af hjernen. En naturalistisk tilgang til studiet af psykiske lidelser er dermed konsolideret. Nogle resultater fra de senere års forskning af psykiske lidelser omtales, specielt den »Neo-Kraepelinske Revolution« karakteriseret ved empirisk forskningsmetodologi og medicinsk sygdomsopfattelse. Neuro-psykiatrisk forskning bliver højt prioriteret i 90'erne.*

»The Decade of the Brain« begyndte 1. januar 1990. Som begrundelse for denne udnævnelse har man i den Amerikanske Kongres fremhævet, at omkostninger til behandling og rehabilitering af patienter med sygdomme i centralnervesystemet beløber sig til 305 milliarder dollars årligt, men at de senere års resultater og teknologiske fremskridt i udforskning af hjernen har ført til mere effektive behandlingsmetoder. Gennem en tværdisciplinær forskningsindsats omfattende bl.a. fysiologi, biokemi, psykologi, psykiatri, molekylær biologi, anatomi, medicin og genetik håber man derfor, at denne udvikling kan fremmes afgørende.

**Naturalisme og psykiatri**

Udnævnelsen af 90'erne til Hjernens årti repræsenterer en afgørende konsolidering af det naturalistiske approach til udforskning af psykiske sygdomme. På baggrund af megen psykiatridebat i massemedierne fra 60'erne til vore dage, er det unægteligt et overraskende synspunkt, da en kraftig kritik af den lægevidenskabeligt baserede psykiatri har været et gennemgående tema.

*Psykodynamisk psykologi*

Hertil kommer, at psykodynamisk tankegang har betydelig indflydelse på mange personalegrupper i psykiatrien. Cullbergs lærebog *Dynamisk psykiatri* (1986) er en af de mest solgte i Danmark. Regelmæssig læsning i fagtidsskrifter efterlader det indtryk, at en del yngre psykiatere og især mange kliniske psykologer snarere ser fremtidens psykiatri baseret på psykodynamiske teorier, end på neurobiologiske (cf. Haugsgjerd 1987). Der har i de senere år været en Freud-renæssancen. Der går knap en dag uden en nyudgivelse af et værk fra Freuds eller andre psykodynamikerens hånd.

Toneangivende humanister i medierne fremtræder ofte som »loyale« freudianere, hvor redegørelser for barndommens psyko-seksuelle faser synes at være et særligt udtømmeligt emne.

Der er næppe tvivl om, at den psykologiske tilgang til behandling af psykiske lidelser har vundet genklang i brede dele af befolkningen. Som psykiater konfronteres man ofte med patienters forventning om gennem intensiv psykoterapi at »nå ind til problemets kerne«, samt deres forundring over at få tilbudt såkaldt »symptomdæmpende« medicin, og det selv ved alvorlige tilstande.

Psykodynamiske teoriers store popularitet i Danmark bliver sjældent problematiseret. Artikler om Freud tangerer undertiden hagiografi, og kritiske indlæg med påstand om manglende dokumentation af effekt af psykoanalytisk orienteret psykoterapi (Bratfos 1987) mødes med påfaldende tavshed. Grünbaums (1984) provokerende videnskabsteoretiske kritik af den seneste hermeneutiske version af psykoanalysen har ladet Skandinavien urørt. Forsøg på at introducere nye forskningsresultater omkring diagnostik og behandling af ikke-psykotiske angsttilstande ud fra en biologisk og kognitiv-adfærdsterapeutisk ramme (Rosenberg & Rosenberg 1989) kan fra psykodynamikere føre til uforbeholden afvisning af følgende tilsnit:

Virker adfærdsterapien – eller nogen anden behandlingsform – skyldes det ikke dens særlige teknikker. Det, der virker, er altid troen på, tilliden og kærligheden til terapeuten, dvs overføringen. Og ret beset er psykoanalysen alene om at arbejde bevidst med denne kendsgerning. (Petersen 1989).

Overfor terapeutisk effektivitet ved psykiatriske tilstande har psykoanalysen fortsat et betydeligt videnskabeligt troværdighedproblem, dens andre dyder ufortalt (se senere). Få synes at kære sig alvorligt herom, og de synes ikke at stille større krav til dokumentation, end hvad der kan rummes indenfor kasusitikken, eller under den psykoanalytiske hermeneutiks særlige epistemologi (cf. Grünbaum 1984).

### *Distriktspsykiatri*

En anden udviklingstendens repræsenteres af distriktspsykiatrien, hvor socialpsykiatrisk rehabilitering er fremsat som svar på den medicinske behandlingsfilosofi i traditionel institutionsregi. Nedlæggelse af psykiatriske sengepladser og udlægning af psykiatrien til socialvæsenet er visse steder gennemført ud fra en opfattelse af psykiske lidelser som primært sociale afvigelser og med en hast og konsekvens, der er »stor nok til at rumme« et stigende antal psykotiske hjemløse i storbyer. Mange patienter er kommet fra hospitalsinstitutioner ud til »friheden« i storbyens betonghettoer og det varme sociale netværk der. Der er bestemt grund til at befrygte en udviklingstendens, der truer psykiatrien som lægevidenskabelig disciplin. At det er kommet hertil, kan man måske nok glæde sig over, hvad angår

ophør af forældet institutionsbehandling, men bestemt ikke hvad angår den mangelfulde erkendelse af specielt psykotisk patients betydelige lægelige behandlingsbehov.

### *Neuropsykiatri*

Jeg skal ikke her forholde yderligere mig til denne udvikling, som er omtalt på noget postulatorisk og forenkende vis, og uden rimelig hensyntagen til de mange positive forhold, der også kendetegner den. En eksplosiv udvikling inden for neurofagene synes dog at være gået helt hen over hovedet på mange personalegrupper i psykiatrien, og formentlig også på indflydelsesrige politikere. Denne udvikling har afgørende styrket den medicinske sygdomsmodel. At den samtidigt har problematiseret terapeut-patient forholdet og peget på væsentlige begrænsninger i traditionelle opfattelser illustrerer blot udviklingens dynamiske præg.

Med denne artikel skal jeg derfor kort omtale nogle vigtige udviklings-udviklingstendenser i psykiatrisk forskning fra 1980'erne, som konstituerer neuropsykiatrien, dvs studiet af hjernens struktur og funktion ved psykiatriske sygdomme.

### **Klinisk empirisk forskning**

Efter mange års massiv positivisme-kritik i natur- og socialvidenskaberne vakte det unægtelig uoverraskelse og hos mange dyb undren og bekymring, da 3. udgave af det amerikanske diagnosesystem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III) så dagens lys i 1980. En ateoretisk, deskriptiv approach var tilbuddet til et fag, som i årtier havde søgt at kombinere lægelig naturvidenskabelig materialisme med psykoanalytisk humanisme. Særligt chokerende var naturligvis attentatet på neurosebegrebet, selv om dets flertydighed og teoretiske udvanding var velkendt fra dagligt klinisk arbejde. Positive neurosekriterier som primær og sekundærgevinst blev erstattet med operationelt deskriptive og ofte »common sense agtige« begreber.

Kravet om empirisk validering af diagnostiske enheder gennem undersøgelse af repræsentative patientpopulationer med overholdelse af gængs forskningsmetodologi blev fremført som uomgængeligt nødvendigt. Undersøgelser af psykiatriske diagnosers pålidelighed i betydningen overensstemmelse mellem vurderinger fra uafhængige observatører havde været chokerende. Kendells og medarbejderen (1971) påvisning af skizofrenibegrebets forskellige anvendelse hos amerikanske og engelske psykiatere kan anføres som skræmmende eksempel. En række undersøgelser over reliabiliteten ved selv store diagnostiske koncepter som neurose og psykose var i tilsvarende grad forstemmende, og måtte føre til ændring af tingenes tilstand (Kendell 1975).

Budskabet fra DSM-IIIs fædre var således, at diagnosers reliabilitet var en nødvendig forudsætning for diskussion af deres validitet, samt at udvise mådehold i teoretiske spekulationer omkring årsagsforhold ved psykiske lidelser, indtil solid empirisk evidens var opnået.

Den empiriske forskningstraditions oprejsning havde allerede længe været forudsigelig efter indførelse af rating-scales i psykiatrisk forskning. Den engelske psykiater Max Hamilton konstruerede således allerede 20 år tidligere de hyppigt anvendte vurderingsskalaer for depressive og anxiøse tilstande. Megen forskning blev herefter upublicerbar i internationale tidskrifter, dersom der ikke var en vis kontrol af kliniske observationer gennem anvendelse af rating-scales. Samtidig foregik der omfattende forskning omkring reliabilitets- og validitetsproblemer for sådanne vurderingsskalaer.

Noget senere end i den øvrige del af medicinen var biostatistikken, den kritisk-kliniske forskningstraditions hovedredskab, blevet introduceret og med den forskningsdesign som kontrollerede undersøgelser ved vurdering af terapeutisk effekt.

Selv om denne udvikling nok havde et vist ateoretisk præg, som fremhævet af DSM-IIIs fædre, foregik den naturligvis ikke i et teoretisk tomrum. Den kliniske forsknings historiske baggrund fornægtede sig ikke, og de empiriske forskningstiltag repræsenterede derfor primært en formalisering af den kliniske vurdering af symptomer, diagnoser og behandlingseffektivitet. Betegnelsen »ateoretisk« implicerede kun, at man principielt ikke var forpligtet til en bestemt sygdomsmodel som forklaringsgrundlag for individuelle diagnoser. Efter operationel afgrænsning af en tilstand var det op til forskningen at afklare, om en biologisk, psykologisk eller social model var mest fyldestgørende som forklaring på systematiske empiriske observationer. Ja, DSM-III gik så vidt som at afskaffe sygdomsbetegnelsen, idet de benævnte psykisk sygdom som »mental disorder«, dvs forstyrrelse af de psykiske funktioner.

Der aftegner sig forskellige retninger indenfor den empirisk orienterede psykiatri. Den engelske psykiatri har i de sidste 20-30 år antaget et mere socialpsykologisk præg med udgangspunkt i sociologi og indlæringspsykologi end den amerikanske, hvor neurobiologien har fået en renæssance efter nogle års relativ stilstand. Afgørende forskelle er der dog ikke tale om. Udviklingen i amerikansk psykiatri er måske specielt påfaldende i lyset af den gennem mange år så dominerende psykoanalytiske indflydelse.

Radikal empirisme har dog ingenlunde karakteriseret forskningen, idet empirisk forskning blot har været en komponent i et forsøg på at afklare generative mekanismer ved psykiske lidelser. Som detaljeret fremstillet andetsteds (Wulff, Pedersen & Rosenberg 1990) har lægevidenskabelig forskning for længst forladt radikal empirisme til fordel for grundsynspunktet: realisme under empirisk kontrol.

## »Den Neo-Kraepelinske Revolution«

Klerman (1983) har omtalt den amerikanske udvikling som »Neo-Kraepelinsk«, dvs en tilbagevenden til en medicinsk sygdomsopfattelse, med hovedvægt på klinisk beskrivelse af diagnostisk velafgrænsede tilstande, epidemiologi og behandlingseffektforskning baseret på den kritisk-kliniske skoles krav om kontrollerede undersøgelser og bio-statistisk vurdering af resultater, indsamlet med reliable og validerede måleredskaber.

Ontologisk set blev derfor centralnervesystemet igen »sygdomssædet« og sygdomsopfattelsen materialistisk. Det essentielle ved mange psykiske sygdomme fremstod som en neurobiologisk dysfunktion med en multifaktoriel genese, som tillod integration af psykologiske og sociale faktorer. De sidstnævnte blev dog oftest opfattet som accidentielle og ikke essentielle, bl.a fordi der ved de fleste »store« psykiske lidelser var påvist genetisk disposition. Visionen blev derfor en opfattelse af psykiske lidelser som sygdomme i centralnervesystemet, af principielt samme karakter som neurologiske lidelser (dissemineret sklerose, parkinsonisme, Huntington Chorea etc).

Det var således snarere praktiske hensyn end teoretiske, som gjorde en fortsat adskillelse af psykiatri og neurologi nødvendig. Neurobiologisk set var det forskelle i lokaliseringen af funktionsforstyrrelser i centralnervesystemet, som kendetegnede de to specialer.

Disse utvetydige reduktionistiske tendenser i biologisk psykiatri blev dog samtidigt modvirket af en voksende erkendelse af betydningen af interaktion mellem den biologiske mekanisme og den sociale virkelighed samt de psykiske processers medierende rolle (cf. psyko-neuro-immunologi og stressforskning). Psykoterapeutisk afspejlede dette sig især i en videreudvikling af adfærdsterapien til kognitiv-adfærdsterapi (Rosenberg & Rosenberg 1989), som blev den dominerende behandlingsteori i sundhedspsykologien i USA (»behavioral medicine«, se senere).

Videnskabsteoretisk afventer den »Neo-Kraepelinske« sygdomsopfattelse med dens åbenhed overfor multifaktorielle sygdomsmodeller derfor nøjere afklaring.

## Neuropsykiatriens psykologi

Bidragende til mange terapeuters beskedne interesse for neurobiologisk forskning kan være, at integrationen af psykologi og biologi ofte har været ensbetydende med en adfærdsvidenskabelig tilgang, baseret på dyreeksperimentel indlæringspsykologi.

Neuropsykiatrien kan derfor have fremstået som »mindless«, og dermed uanvendelig i en klinisk hverdag. Autonomi og ansvarlighed kan dårligt indpasses i indlæringspsykologiens black-box modeller. Psykodynamisk teori

leverer derimod en psykologi af anderledes dybde og nuancerigdom, der synes bedre afstemt til terapeut-patient interaktionen (se senere).

I denne sammenhæng synes neuropsykologien glemmt. Der er her sket en intens udvikling, hvad der terapeutisk bl.a. afspejler sig i neuropsykologisk rehabilitering af hjerneskadede. Teoretisk lader neuropsykologien sig utvunget indpasse i en neurobiologisk forskningstradition. Gennem studiet af sammenhæng mellem neuropsykologiske funktioner og neuroanatomiske og neurofysiologiske strukturer i hjernen, bryder neuropsykologien med block-box model-tænkning. Samtidig er neuropsykologien åben overfor selvstændige nye forskningsgrene som »cognitive science«, og iøvrigt overfor udviklingstendenser i neuropsykologien, hvor psykiske processer opfattes som kausalt agerende.

## Andre forskningsresultater fra 80'erne

### *Epidemiologi*

Epidemiologi, der er læren om sygdomsfænomeners udbredelse i befolkningen, er et vigtigt grundlag for administrativ og forebyggende medicin. Også i forskningsmæssig sammenhæng omkring afklaring af sygdomsårsager er epidemiologisk forskning vigtig. Der har dog i visse kredse været tendens til at se epidemiologi som »rendyrket positivisme«, hvilket en tid næsten var et skældsord.

Den »Neo-Kraepelinske Revolution« i psykiatrien har bragt psykiatrisk epidemiologi til ny ære og værdighed. Fremkomsten af DSM-III nødvendiggjorde nye undersøgelser over repræsentative befolkningsgrupper under anvendelse af standardiserede spørgeskemaer og operationelle diagnostiske kriterier. Herigennem har man bl.a. fået et kendskab til prævalens og incidens af ikke-psykotiske angst- og depressionstilstande.

Tilstande med anfaldsvis angst (panikforstyrrelse) og udtalt undvigelsesadfærd (agorafobi) findes således i mellem 1-5% af befolkningen (Weissman 1988), et forhold som har været ret negligeret i vurderingen af brugen af angstdæmpende psykofarmaka. Der er i kritikken af brug af benzodiazepiner sjældent refereret hertil, hvad der gør overvejelser om overforbrug og misbrug meningsløse. Er der f.eks. nogle få procent, som ikke kan ophøre ved vedvarende brug af angstdæmpende stoffer, er dette tal ikke højere end svarende til forekomst af tilstande med svær angst i befolkningen. Der behøver derfor ikke som ofte ukritisk hævdet foreligge et egentlig misbrug.

Empiriske forløbsstudier peger samtidigt på, at mange angsttilstande er kronisk forløbende, med udtalt nedsættelse af livskvaliteten samt socialt invaliderende. »Neurotiske« angstlidelser er således langt fra »lette psykiske forstyrrelser« (Rosenberg & Rosenberg 1989). Kvalificeret diskussion af mange sygdomsforhold kan hurtigt blive meningsløs uden systematisk epidemiologisk viden. En sådan viden er f.eks. en afgørende forudsætning for

at kunne vurdere, om et givet kasuistisk materiale er svært selekteret (cf. »bias«-begrebet).

Ved familieundersøgelser har man påvist familiær forekomst af panikforstyrrelse, men ikke af generaliseret angstforstyrrelse. Den familiære op-hobning af psykotiske tilstande er gængs lærebogsstof, men et tilsvarende fænomen for tilstande, hvoraf mange tidligere ville være blevet benævnt neurotiske, er vigtige nye observationer. Forskellen mellem forekomst af de to »angstneurotiske« varianter, panikforstyrrelse og generaliseret angstforstyrrelse, afventer forskningsmæssig afklaring.

Et andet væsentligt fund ved den epidemiologiske og kliniske forskning i »Neo-Kraepelinsk ånd« er påvisning af hyppigt sammenfald af angst og depression. Mange panikpatienter har i perioder påtrængende suicidale tanker. Det er ikke muligt ud fra nuværende studier at afgøre, om depression ved panikforstyrrelse er et sekundært fænomen, et demoraliseringsfænomen, betinget af den nedsættelse af livskvaliteten og den sociale funktionsevne, som de recidiverende panikanfald og indvielsesadfærden medfører, eller om panikforstyrrelse er en affektiv variant, evt som led i manio-depressiv psykose.'

Den systematiske empiriske tilgang har således i god videnskabelig ånd stillet den kliniske psykiatriske forskning overfor nye teoretiske problemer: hvad er forholdet mellem angst og depression? Hvad er den optimale behandling af tilstande med såvel angst som depression? Hvorfor forekommer nogle og ikke andre angstforstyrrelser familiært? Hvorfor er forløbet af ikke-psykotiske angsttilstande varierende? Hvilke modeller kan forklare det kliniske forløb over anfaldsvis angst til agorafobi? Eksisterer agoraphobi uden samtidig panikangst?

### *Populationsgenetik*

Den familiære forekomst af panikforstyrrelse med sygdomsrisiko på 15-20% hos første generation (Weissman 1988) til panikpatienter og fraværet af tilsvarende risiko hos pårørende til patienter med generaliseret angstforstyrrelse er postuleret som udtryk for en genetisk disposition til panikforstyrrelse. Et enkelt tvillingestudium (Torgersen 1983) med begrænset patientantal støtter denne hypotese.

En mulig genetisk disposition til visse angstforstyrrelser er et vigtigt fund, idet det efterlyser en neurobiologisk forklaringsmodel, da gener koder de proteinstoffer, der indgår som essentielle strukturelle eller funktionelle proteiner i cellerne, herunder ved den synaptiske transmission af nerveimpulser.

Den populationsgenetiske angstforskning fortsætter iøvrigt en tradition, hvor dansk forskning har været førende i mange år, nemlig afklaring af den genetiske transmission ved tilstande indenfor det skizofrene spektrum og alkoholmisbrug. Forskningsdesign som »high-risk« og adoptionsstudier er nu klassiske. DSM-III diagnosen schizotypal personality disorder bygger iøvrigt i væsentlig grad på dansk-amerikansk forskning.

Den genetiske forskning betragtes undertiden som mindre væsentlig, ja måske ikke ønskværdig, da påvisning af genetisk transmission af psykiske lidelser tilsyneladende kunne lægge op til terapeutisk nihilisme og resignation. Dette er ingenlunde tilfældet, da påvisning af genetiske forhold både åbner op for molekylære biologiske forklaringer og muliggør udpegning af risikogrupper, overfor hvem der kan iværksættes særlig intensiv psykologisk eller social profylakse, f.eks. børn af personer med primær alkoholisme.

### *Neurotransmittere og receptorer*

Få teorier har været fremført med større begejstring end monoamin teorier ved affektive forstyrrelser eller skizofreni og som eksempler på biologisk psykiatris frugtbarhed i afklaring af psykiske lidelser.

Baggrunden var opdagelsen af effektive psykofarmaka overfor hidtil vanskeligt behandlelige tilstande. En nedsat synaptisk transmission af noradrenalin eller serotonin ved endogen depression og normalisering heraf ved behandling med tricycliske antidepressiva (imipramine, amitriptylin mv) har været et vigtigt credo hos mange biologiske psykiatere. Ved skizofreni har man tilsvarende postuleret hyperaktivitet af neuroner, der benytter dopamin som transmitter, samt at de kraftigt anti-dopamin virkende neuroleptika (perfenazin, haloperidol mv) virker normaliserende på forstyrrelsen (oversigt, se Meltzer 1987).

Disse teorier har primært haft heuristisk værdi, selv om de givetvis er meget forenklede modeller på komplicerede forhold og utilstrækkelige bud på generative mekanismer ved psykotiske tilstande. De har været en kraftig impetus til udforskning af enzymatiske processer i neuronale synapser og neurotransmitter receptorer, som har domineret den patofysiologiske basalforskning i 80'erne. Man kender nu grundmekanismer ved synaptisk transmission og har forskningsopgaver nok til at udfylde 90'erne.

Centralnervesystemets velkendte kompleksitet afspejler sig allerede på receptorniveau. Der er således beskrevet flere undergrupper af serotoninreceptorer. Den samme celle kan være under påvirkning af andre neuroner, der benytter forskellige neurotransmittere, og samtidigt forekomst af små proteiner, der virker som neuromodulatorer, afrunder kompleksitetsbilledet. Afklaring af den biologiske betydning af de enkelte subgrupper af receptorer er en opgave for 90'ernes forskning.

I relation til udforskning af ikke-psykotiske angsttilstande var det sensationelt, da to grupper (den ene dansk, cf. Bræstrup & Nielsen 1982) i 1977 påviste særlige receptorer for de angstdæmpende farmaka, benzodiazepiner (diazepam (stesolid, valium) mv). Disse stoffer virker ved at fremme den hæmmende virkning af neurotransmitteren GABA (gamma amino smørsyre). Dette sker gennem en ændring af ion-fluxen for chlorid, der igen påvirker membranpotentialets størrelse i neuronet. En klinisk virkning (anxiolyse) fik herved en molekylær neurobiologisk forklaring.

Den genetiske disposition til visse angstforstyrrelser kan derfor skyldes ændringer i receptorfunktion. Dette er dog endnu uafklaret. Samtidigt ind-

ledtes forskning efter specifikt virkende farmaka, som besidder anxiolytisk effekt, men som ikke er afhængighedsskabende. Et vigtigt resultat af studiet af GABA er fremkomst af et nyt anti-epileptisk farmakon, gamma-vinyl GABA.

Synapse- og receptorforskningen danner således bro til molekylær genetik på den ene side og til anatomi, fysiologi og neuropsykologi på den anden. Den »makroskopiske« angstforskning søger at afklare de bestemte hjerneområder og nervebaner, der danner grundlag for det kliniske fænomen, angstsyndromet, f.eks. panikforstyrrelse. Gamle hjerneområder som det limbiske system, septum og hippokampus synes at være involveret.

Ved panikforstyrrelse har en dysfunktion af et noradrenergt celleområde i hjernestammen (locus ceruleus) været foreslået (Gorman, Liebowitz, Fyer, Stein 1989). Billedligt talt postuleres det, at panikforstyrrelse er en form for epilepsi i dette område. Som begrundelse har været fremført dyreeksperimentelle fund, hvor stimulation af områder på aber fremkalder en adfærd som ved panikangst hos homo. Farmaka, der virker gunstigt over for panikangst, udøver en stabiliserende virkning på locus ceruleus.

Den teknologisk udvikling betinger og afgrænser i væsentlig grad de neurobiologiske forskningmuligheder. DNA teknologien har fornyligt gjort det muligt at syntetisere dopamin receptorer, som herefter dybtgående vil kunne karakteriseres biofysisk og biokemisk. Herigennem håber man at kunne udvikle mere specifikt virkende neuroleptika, dvs stoffer, som er fri for de generende bivirkninger, som kender tegner de aktuelt på markedet værende. Forudsætningen herfor er præcis afklaring af farmaka-receptor interaktionen.

### *Neuro-imaging*

De billeddannende teknikker (CT- og MR-Scanning) har gjort det muligt at visualisere centralnervesystemet med en opløsning, der nærmer sig anatomiske atlas. Ved PET-scanning kan man vise binding af neuroleptika til dopaminreceptorer på mennesket (Sedvall, Farde, Persson, Wiesel 1986), og man har herved kunne sandsynliggøre, at neuroleptisk effekt kan opnås ved lavere doser end almindeligt anvendt i klinikken. Herved vil bivirkninger formentligt kunne reduceres uden tab af terapeutisk effekt. Teknikkerne åbner også op for dynamiske målinger. Bestemmelse af cerebral blodgennemstrømning vil fremover være et vigtigt supplement til neuropsykologisk forskning.

Epilepsi og demens diagnoser kan i dag stilles med større præcision end tidligere. Ved scanningsteknikker kan man således skelne mellem bl.a. multi-infarkt demens, Alzheimers demens, en subkortical demens (Binswangers sygdom) og en traumatisk betinget. Måling af hjerneblodgennemstrømningen har yderligere sandsynliggjort, at visse skizofreniforme tilstande er kroniske følger til epilepsi i temporallappen. Tidlig diagnostik og behandling heraf vil kunne forebygge udvikling af disse kroniske psykotiske tilstande.

Central atrofi med forstørrelse af ventrikelsystemet har været et relativt konsistent fund ved skizofreni, og måske forklaring på de primære symptomer ved sygdommen (initiativløshed, vaghed i tænkningen og autisme) (Vestergaard 1990).

Ved panikforstyrrelse påvistes for få år siden en parahippokampal abnormitet. Senere PET-studier har peget på, at temporallappen også er inddraget ved panikanfald, hvilket måske ikke er overraskende, temporallappen nære relation til det limbiske system taget i betragtning.

### *Molekylær biologi og genetik*

Der stilles store forventninger til den molekylære biologi i psykiatrisk forskning. Transmitter- og receptorforskningen er omtalt, herunder kloning af dopamin receptorer. For få år siden anede man det store gennembrud i udforskningen af manio-depressiv psykose, da man blandt den religiøst-etniske gruppe »the Amish« i USA fandt kobling af lidelsen til et særligt kromosom (Egeland, Gerhard, Pauls et al. 1987). Herved så man en mulighed for indenfor en overskuelig fremtid at kunne isolere genet for manio-depressiv psykose, hvilket på længere sigt kan få vidtgående behandlingsmæssige og forebyggende konsekvenser.

Analoge studier, bl.a. på familier på Island, støttede imidlertid ikke en lokalisation til det anførte kromosom.

De komplicerede forhold kan skyldes, at den fænotypiske afgræsning i manio-depressiv psykose er så groft et filter, at genotypisk forskellige grupper ikke adskilles. På mange måder er forskningen stillet som ved påvisning af jernmangel som årsag til anæmi (blodmangel). Fundet var ingenlunde konsistent, hvad vi i dag ved skyldes de talrige årsager til anæmi. Klinisk er tilstandene imidlertid oftest uadskillelige.

Denne analogi skal tjene til at illustrere, at det analyseredskab, som den neurobiologiske forskning stiller til rådighed, formentligt som i øvrigt overalt i somatikken vil være størrelsesordener finere i opløsningsevne end nok så grundig klinisk analyse. Det kliniske psykopatologiske spektrum er i øvrigt påfaldende snævert. Uanset genesen er de kliniske symptomer ved psykiske lidelser ofte få: angst, depression, hallucinationer, desorientering eller vrangforestillinger. En helt tilsvarende situation gælder også i somatikken. Ved hjerteinsufficiens genfindes et konstant mønster af få symptomer uanset hjertesygdommens art. Findiagnostik i somatikken er derfor næsten udelukkende baseret på laboratorieundersøgelser. Hjernen er naturligvis ikke tilgængelig på samme måde som blodet, men komputerteknologien har som nævnt ført til udvikling af billeddannede teknikker, der formentligt i tiltagende grad vil blive benyttet diagnostisk. At de er atraumatiske bør fremhæves. En anden forfinet indgang repræsenterer neuropsykologien.

### *Psykofarmakologisk behandling*

I udviklingen af nye psykofarmaka har man stræbt efter stoffer med specifikke virkninger og få, helst ingen, uønskede virkninger. Denne forskning

involverer en lang række fagområder, spændende fra molekylær biologi, kemi, biokemi, fysiologi, farmakologi og etologi.

Mange af de nu anvendte stoffer har været kendt i en del år (antidepressiva, neuroleptika og anxiolytika), og et nyt gennembrud i psykofarmakologisk behandling har ladet vente på sig. Muligvis er forskningen for fast bundet til de specikke biologiske teorier, f.eks. monoamin teorien. Der er således i søgningen efter nye antidepressiva en tendens til at videreudvikle kemiske stoffer, der påvirker monoaminerge processer i den synaptiske transmission.

Det er også muligt, at filosofien om at udvikle meget specifikt virkende psykofarmaka er forkert, og at effekten skyldes en påvirkning af forskellige neurotransmittere. Fremkomsten af antidepressiva, der næsten udelukkende hæmmer den synaptiske optagelse af serotonin (fluoxetin, fevarin) synes således at have mindre klinisk effektivitet end de klassiske, som påvirker flere transmittere. Til gengæld har de færre bivirkninger, og repræsenterer derfor et fremskridt i behandling af depressive tilstande af moderat sværhedsgrad.

I manglen af nye psykofarmaka med afgørende anderledes virkninger har den psykofarmakologisk behandling måttet søge perfektionering indenfor de nu givne rammer. I skizofrenibehandling, hvor compliance fænomener er hyppig årsag til recidiv, har fremkomst af depotpræparater i nogen grad ændret på dette forhold. Plasma monitorering har sansynliggjort specifikke terapeutiske niveauer i blodet for optimal antidepressiv eller neuroleptisk effekt.

Ved behandling af panikangst har ældre observationer af gunstig effekt af antidepressiv behandling vist sig holdbare, vurderet ud fra kontrollede kliniske forsøg. Antidepressivas effekt overfor panikangst er ikke betinget af samtidig forekomst af depression. Stofferne indgår nu i det psykofarmakologiske armentarium til behandling af sværere former for panikangst.

### *Anden behandlings- og klinisk forskning*

Den velkendte placeboeffekt er efterhånden demonstreret i så mange undersøgelser, at kliniske effektstudier, der ikke søger at kontrollere herfor, uundgåeligt vil blive mødt med skepsis fra neuropsykiatrisk hold. Det er fortsat ikke tilstrækkelig dokumentation for behandlingseffektivitet at referere til kasuistik klinisk materiale, hvad forskning indenfor den kritisk-kliniske skole til fulde har demonstreret. Den menneskelige psyke synes således indrettet, at den tager fejl, hvor det er muligt – i det mindste inden for behandlingseffektforskning.

Denne samme skepsis gælder for anden klinisk ukontrolleret observation. Inden man tager patienters tidligere oplevelser for fuldt pålydende og udnævner dem til ætiologiske faktorer, bør man have foretaget systematiske undersøgelser med overholdelse af forskningsmetoder fra kontrol behandlingsforskning og klinisk epidemiologi. Om incest som ætiologisk eller patogenetisk faktor for diverse psykopatologiske fænomener vil stå en sådan

prøve, må fremtiden vise. Det samme gælder de klassiske udviklingsstadier indenfor psykodynamisk teori, for slet ikke at tale om deres kausale rolle ved forskellige psykiatriske forstyrrelser.

En Popperiansk indstilling til klinisk forskning, hvor accepterede hypoteser sættes på kritisk prøve, vil være velkommen.

Indenfor angstbehandlingen har kognitiv-adfærdsterapi vist sig lovende ved behandling af fobier og panikforstyrrelse. Kognitiv restrukturering, in-vivo eksposition for fobiske stimuli og målrettet social færdighedstræning er vigtige terapeutiske komponenter, hvis effektivitet er sandsynliggjort i flere kontrollerede undersøgelser. Disse psykoterapier har deres teoretiske fundament indenfor en naturalistisk ramme, og de lader sig integrere i en overordnet bio-psyko-social teori.

### *Behavioral Medicine*

Kognitiv-adfærdsterapeutiske principper anvendes iøvrigt bredt ved behandling af mange somatisk sygdomme. I USA er der udviklet en medicinsk psykologi, som ofte omtales som »behavioral medicine«. Programmet er at anvende psykologiske behandlingsprincipper integreret med traditionel farmakologisk behandling af astma, gigtlidelser, fedme, hjertesygdomme mv. Seneste skud på udviklingen er psyko-neuro-endokrinologi og psyko-neuro-immunologi.

Såvel i somatikken som i neuropsykiatrien er der grund til at forvente en central placering af psykologisk teori.

### *Foreløbig status*

Denne kaleidoskopiske gennemgang af aspekter af moderne neurobiologisk forskning efterlader forhåbentligt det indtryk, at neuropsykiatri er et frugtbar og perspektivrigt område i moderne psykiatri. Selv om de store afgørende gennembrud har ladet vente på sig ved studiet af psykiske lidelser, er der allerede indhøstet erkendelse om nervesystemets struktur og funktion, som for få decennier siden ville forekomme som grov utopi.

Receptorer var således teoretiske begreber til forklaring af eksperimentelle fund. I dag er nogle isoleret, karakteriseret ved angivelse af aminosyresekvens, molekylært klonet og funktionelt delvist karakteriseret.

Uden på dette sted i detaljer at præcisere, hvad der skal forstås ved somatiske sygdomme er det tilstrækkelig at fremføre, at der for flere psykiske lidelser foreligger dokumentation til formelt at ligestille dem med somatiske sygdomme. Det gælder for den lange række af organiske psykoser (f.eks i relation til stofskiftelidelse, traumer og infektioner), samt for skizofreni og manio-depressiv psykose. Det er derimod for tidligt at udnævne panikangst til en sygdom i somatisk forstand, omend forskningen peger i denne retning.

Ved skizofreni (anti-psykiatriens yndlingsobjekt) foreligger der genetisk disposition, således at op til 50% af høj-risiko individer vil få en lidelse indenfor det skizofrene spektrum, og det uanset om de er opvokset hos

deres syge slægtning eller ej. Grundsymptomerne er forenelige med frontal dysfunktion, og sekundærsymptomer med hyperaktivitet i kortikale områder nær primære sanseområder. Der er vist frontale funktionsforstyrrelser ved skanningteknikker under udførelse af bestemte test, samt central atrofi med forstørrelse af hjerneventrikler. Psykofarmaka med anti-dopaminerg virkning har en betydelig symptomsdæmpende effekt på sekundære, men ikke på primære symptomer. Psykoterapi af støttende og socialt rehabiliterende art har en vis effekt, indsigtsgivende derimod tvivlsom. Nok er »skizokoken« ikke isoleret, men der er demonstreret såvel strukturelle som funktionelle deficit i CNS (Vestergaard 1990).

De klassiske »funktionelle neuroser« afventer deres udforskning. Mange års studier i hysteri efterlader et broget indtryk. Flere forløbsstudier (f.eks. Slater & Glithero 1965) har imidlertid vist, at der bag en hysteridiagnose gemte sig en somatisk sygdom i en tidlig fase, bl.a. sklerose, tumorer eller organiske hjerneskerader. Andre tilstande kan nu henføres til specifikke neurobiologiske dysfunktioner, sådan basalganglielidelser med dystoni (f.eks. Gilles de la Tourette syndrom og Meiges syndrom). Endnu en klassisk neurose er under rekonceptualisering, nemlig den obsessive-kompulsive neurose.

Maligne former for alkoholisme, der ikke umiddelbart lader sig forklare ud fra psyko-sociale forhold, forekommer familiært. Adoptionsstudier har sandsynliggjort en genetisk disposition. Den patofysiologiske mekanisme er endnu ukendt.

Det post-traumatiske stress syndrom betragtes ikke »kun« som en udtalt psykologisk reaktion på belastning, men et psykobiologisk syndrom, tilgængelig for såvel psykoterapi som medikamentel behandling. Optimal behandling kan kræve kombination heraf.

## **Autonomi, etik og neuropsykiatri**

Med denne artikel har jeg bevidst udladt at diskutere centrale videnskabsteoretiske problemer, der knytter sig til neuropsykiatri, for ikke at tynde budskabet unødigt. Jeg har således ikke inddraget sjæl-legeme, kausalitets- eller reduktionismeproblemet (cf Kjøppe 1990).

Jeg skal dog fremhæve, at basalvidenskab og klinisk videnskab adskiller sig på et væsentligt punkt, idet sidstnævnte involverer person-person interaktion. Den kliniske situation kræver forståelse og fortolkning af sygdomsfænomener i respekt for individets autonomi, når faser i et psykotisk menneskes liv for en tid undtages. Terapeut-patient forholdet er derfor etisk forpligtende. Forholdet mellem autonomi og paternalisme har været et tilbagevendende tema i debatten.

Af disse grunde vil neuropsykiatri være en utilstrækkelig ramme for klinisk arbejde. Neuropsykiatri må suppleres med humanistisk menneskeforståelse underkastet visse »constraints«. Der gives nemlig ikke en humanistisk

biologi, som følger andre lovmæssigheder end angivet af naturvidenskaberne. Vitalismen er død, vulgær holisme en vederstykkelighed.

Andetsteds (Wulff, Pedersen & Rosenberg 1990) er søgt illustreret, hvorledes klinisk medicin kan og skal integrere et humanistisk menneskesyn. Et grundsynspunkt er, at det er muligt at indtage en hermeneutisk holdning i den filosofiske hermeneutiks forstand overfor naturvidenskaberne, dvs overfor deres anvendelse i praktisk social sam menhæng. Mennesket må altid forholde sig fortolkende, og det gælder naturligvis også overfor naturfænomener.

I denne sammenhæng kan psykoanalysen bevare en vigtig position i psykiatrien i dens egenskab af forstående psykologi af menneskelig væren, betinget af menneskets symbolsk-sprogligt medierede meningsskabende aktiviteter. Nok har den et videnskabeligt troværdighedsproblem som psykopatologisk teori til forklaring af psykiatriske lidelser (skizofreni, manio-depressiv psykose, alkoholisme, stofmisbrug, panikforstyrrelse mv), da den er svagt empirisk funderet og teoretisk tit ret spekulativ, men i passende nøgtern version kan den blive stærk som almen fænomenologisk-humanistisk psykologi. Måske får dele af Ego-psykologien en renæssance i tematiseringen af terapeut-patient kommunikationen.

En videreudvikling af psykoanalyse i medicinsk sammenhæng både som almen psykologisk teori og som overordnet hermeneutisk ramme for terapeut-patient forhold i medicinen er en oplagt forskningsopgave.

## Afslutning

Der er al god grund til at forvente, at den erkendelse, som grundig og kritisk empirisk forskning i lægeligt regi har tilvejebragt i 80'erne, vil blive radikalt uddybet i aktuelle decennium, samt at neuropsykiatri ved årtusindeskiftet vil have en central plads i den psykiatriske uddannelse.

Psykoanalysen vil miste terræn som psykopatologisk teori, men den vil bevare eller få større betydning i lægevidenskab modificeret i retning af fænomenologisk-humanistisk almen psykologi, der kan tematisere terapeut-patient kommunikation under hensyntagen til etiske forhold.

Reduktionistiske tendenser i neuropsykiatri vil derfor blive modificeret under indflydelse heraf samt af systemteori og informationsteori (cf Foss & Rothenberg 1990) og intensiveret tværdisciplinær forskning (neuropsykologi, cognitive science, humanistiske discipliner). For at udgå ukritisk eklektisme må man sætte sin lid til løbende videnskabsteoretisk afklaring af neuropsykiatri som videnskabelig disciplin.

En sådan udvikling vil forhåbentlig sikre, at neuropsykiatrien ikke udvikles i en ensidig »mindless« retning, og den kliniske psykologi (neuropsykologien naturligvis undtaget) ikke i en tilsvarende »brainless«.

## LITTERATUR

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1980. Ed. 3.
- BRÆSTRUP, C., NIELSEN, M.: Anxiety. *Lancet*, 1982, 2: 1030-1034.
- BRATFOS, O.: Virkningen av dynamisk psykoterapi ved psykiatriske sykdommer. *Nord. Psykiatr. Tidsskr.*, 1987, 41: 53-63.
- CULLBERG, J.: *Dynamisk psykiatri*. København: Hans Reitzels Forlag, 1986.
- EGELAND, J.A., GERHARD, D.S., PAULS, D.L. et al.: Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*, 1987, 325: 783-787.
- SLATER, E.T., GLITHERO, E.: A follow-up of patients diagnosed as suffering from »hysteria«. *J. Psychosom. Res.*, 1965, 9: 9-13.
- FOSS, L., ROTHENBERG, K.: *Fra biomedicin til infomedicin. Mod et nyt grundlag for lægevidenskaben*. København: Munksgaard, 1990.
- GORMAN, J.M., LIEBOWITZ, M.R., FYER, A.J., STEIN, J.: A Neuroanatomical Hypothesis for Panic Disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146: 148-161.
- GRÜNBAUM, A.: *The foundations of psychoanalysis, a philosophical critique*. Berkeley: University of California Press, 1984.
- HAUGSGJERD, S.: *Grundlaget for en ny psykiatri*. København: Hans Reitzels Forlag, 1987.
- KENDELL, R.E.: *The role of diagnosis in psychiatry*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- KENDELL, R.E., COOPER, J.E., GOURLAY, A.J., COPELAND, J.R.M., SHARPE, L., GURLAND, B.J.: Diagnostic criteria of American and British psychiatrists. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1971, 25: 123-130.
- KLERMAN, G.L.: The significance of DSM-III in American psychiatry. I: SPITZER, R.L., WILLIAMS, J.B.W., SKODOL, A.E. (eds.): *International perspectives on DSM-III*. Washington D.C.: American Psychiatric Press Inc., 1983, 3-25.
- KØPPE, S.: *Virkeligheden niveauer. De nye videnskaber og deres historie*. København: Gyldendal, 1990.
- MELTZER, H.Y.: *Psychopharmacology the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987. Ed. 2
- PETERSEN, B.: Angsten for kærligheden. *Psyke & Logos*, 1989, 10: 411-417.
- ROSENBERG, R., ROSENBERG, N.K.: *Angst, krise og stress*. København: Munksgaard, 1989.
- SEDVALL, G., FARDE, L., PERSSON, A., WIESEL, F.-A.: Imaging of neurotransmitter receptors in the living human brain. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1986, 43: 995-1005.
- TORGENSEN, S.: Genetic factors in anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1983, 40: 1085-1089.
- VESTERGAARD, P.: Skizofreni en organisk sygdom?. *Ugeskr. Læger*, 1990, 152: 2981-3052.
- WEISSMAN, M.M.: The epidemiology of anxiety disorders rates, risks and familial patterns. *J. Psychiatr. Res.*, 1988, 22 (Suppl. 1): 99-114.
- WULFF, H.R., PEDERSEN, S.A., ROSENBERG, R.: *Medicinsk filosofi*. København: Munksgaard, 1990.