

Hjernen integrerer et hav af informationer fx. om kroppens tilstand, vores mentale tilstand, vores ydre miljø og sociale samspil. Dette komplekse input danner under sunde forhold et balanceret afsæt for koordinering af vores fysiologi, adfærd og håndtering af udfordringer.

HORMONER OG HJERNEKEMI

- BETYDNING FOR MENTAL SUNDHED OG SYGDOM

VIBE GEDSØ FRØKJÆR

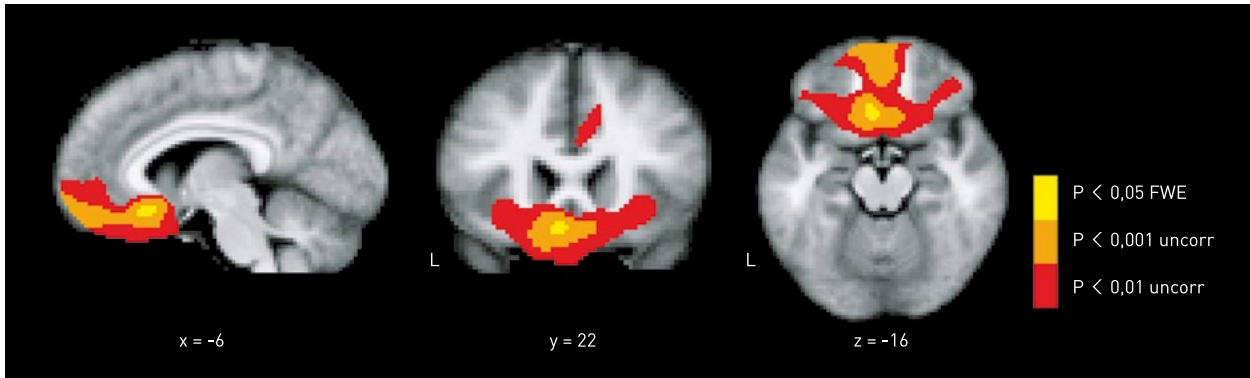
NEUROBIOLOGISK FORSKNINGSENHED, RIGSHOSPITALET

En effektiv, fleksibel og fint koordineret hjerneaktivitet i kommunikation med krop, miljø, egne oplevelser, følelsesliv og erfaringsgrundlag er derfor central for vores sundhed. Et af de kommunikations-systemer som hjernen benytter kaldes det serotonerge signalsystem. Dette system står i tæt kontakt med kroppens hormonelle signaleringssystemer og er fx med til at udløse og dosere stress hormonet kortisol (figur 1) og har også vist sig at være særdeles følsomt for niveauer og udsving i kønshormoner.

Jeg arbejder med billeddannende metoder til at skabe et empirisk indblik i den levende menneskehjernes serotonerge hjernebiologi (figur 2) og samspillet mellem dette og hormonelle systemer. Specielt er jeg optaget af hvordan

hjernens serotonerge kommunikation og integration af hormonelle signaler har betydning for vores mentale sundhed og risikoen for at udvikle sygdom.

Ideelt set vil en øget indsigt på dette område kunne skabe et rationale for forebyggende indsatser og målretning af disse til de relevante subgrupper, som under særlige forhold fx drastiske ændringer i hormonelt miljø vil have gavn af indsatsen. En rød tråd i mit arbejde er at oversætte epidemiologisk eller register baseret viden om risikoforhold til neurobiologisk viden om risikomekanismer. Dette kræver arbejde i dels eksisterende risikomodeller (fx. variationer indenfor det raske spektrum i stress-coping strategier, personlighed, genetiske forhold her-



Figur 1: Kortisol opvågnings-responset og pandelappernes serotonerge tonus. Her ses et kort over hvor stresshormon (kortisol) responset ved opvågning er associeret med sporstofbindingen til serotonin transporterer i hjernen hos 32 raske mennesker. Det område hvor associationen var tilstede er en dybere del af pandelapperne kaldet orbitofrontale cortex og omfatter desuden et område der kaldes Brodmann area 25 (i gult), som har vist sig stærkt forstyrret ved depressive tilstande. Tværslitsfundet her kan generere den hypotese at serotonin systemet er med til at afbalancere det sundt biologiske stressrespons hos raske mennesker, hvilket måske kan bruges i længselsstudier som markør for effektivitet af forebyggende indsatser eller behandling.

under familiær disposition), naturlige "eksperimenter" (fx. pubertet og kvinder der undergår fertilitetsbehandling eller fødsel) og fokuserede modeller (manipulation af hormoner eller serotonin niveauer i hjernen). Jeg arbejder fortrinsvis med studier af raske mennesker med variende risikoprofiler for at kunne belyse både risiko og robusthedsmekanismer og for at adskille dette fra sygdomsmanifestationer, ar-effekter af sygdom eller effekter af pågående eller tidligere behandling.

DRASTISKE UDSVING I KØNSHORMONER GØR NOGLE KVINDER SÆRLIGT SÅRBARE FOR AT UDVIKLE DEPRESSION

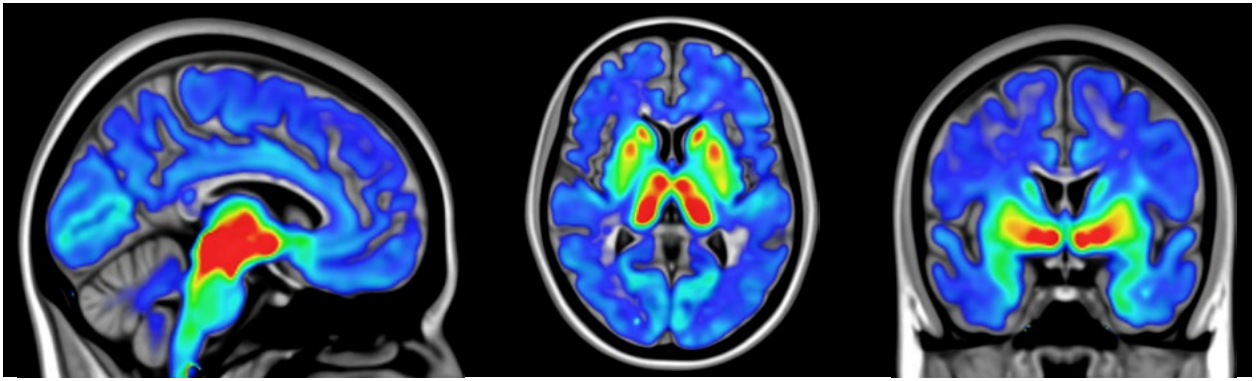
Mænd og kvinder har forskellig risiko for at udvikle en række psykiske og neuropsykiatriske sygdomme. Depressioner og multipel sclerose er fx dobbelt så hyppige hos kvinder som hos mænd. Vi ved fra regsiterbaserede studier at risiko for psykiske sygdomme som depression og skizofreni ser ud til at være størst i perioder med store hormonelle rutsjeture. Det er fx. tilfældet i forbindelse med puberteten, overgangen fra graviditet til perioden efter fødslen, hvor moderkageproducerede hormoner falder drastisk, og også i overgangen til menopause. I min forskning forsøger jeg at forstå, hvad der ligger bag den risiko. I et større tværdisciplinært placebokontrolleret studie har vi opsat en model for direkte at få indblik i neuropsykobiologiske mekanismer der har betydning for hvordan en kønshormonel rutsjetur kan provokere depressive symptomer hos nogle kvinder men ikke gør det hos andre.

En gruppe på 63 raske kvinder fik kortvarigt og sikkert manipuleret en kunstig hormonpause, samtidig med at de gennemgik hjerneskaninger, fik taget blodprøver før, under og efter

manipulationen, og deltog i interviewundersøgelser og neuropsylogiske tests for at afdække eventuelle psykiske symptomer og ændringer i tænkningen. Kontrolgruppen fik placebo.

De fleste kvinder i projektet klarede den kønshormonelle rutsjetur uden at udvikle psykisk ubalance eller større forandringer i hjernen, men ca. 12 % udviklede kortvarigt noget, der ligner en mild depression hvilket svarer til frekvensen af kvinder der udvikler en fødselsdepression i en dansk normal population. De deltagere, som udviklede flest depression-lignende symptomer, havde det største fald i kvindeligt kønshormon og ændrede sig også mest, hvad angår hjerneforhold som regulerer niveauet af serotonin, nemlig mængden af serotonin transporterer, som blev opreguleret efter en kønshormonel rutsjetur hos de kvinder der udviklede symptomer i sammenligning med placebogruppen. Det kunne vi se på hjernebillede af serotonin transporterer, såkaldte PET-skanninger (figur 2). De forandringer vi så vil forstyrre og bremse serotonin kommunikationen. Der er altså sammenhæng mellem udsving i kvindelige kønshormoner, hjernens funktion og interne kommunikationskapacitet og risikoen for at udvikle depression hos visse kvinder.

Ved en anden type hjerneskan (fMRI, funktionel magnetisk resonans imaging) som blev optaget mens projektdeltagerne blev eksponeret for eksempelvis belønning (gevinster) så vi på hjernens såkaldte belønningssystem og på hjernens engagement i processering af positive stimuli. At vinde vil under normale omstændigheder aktivere de områder af hjernen, som reagerer, når man bliver belønnet, eller føler glæde og nydelse. Evnen til at kunne engagere sig i positive oplevelser er afgørende for vores men-



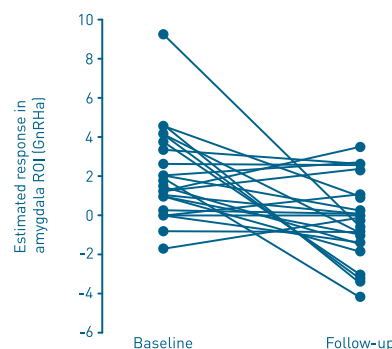
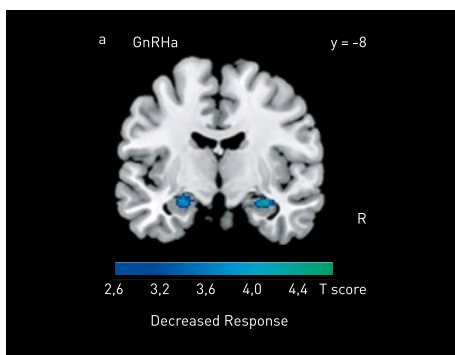
Figur 2: Hjernebillede af serotonintransporteren (11CDASB-PET). Skalaen går fra rød over gul til grøn og til blå. Rød svarer til den højeste sporstof- (11CDASB) binding. Billedet er fra en rask person.

tale sundhed og er nødvendig for at motivere adfærd. Hjernescanningerne viste, at de kvinder der undergik en kønshormonel rutsjetur, ikke reagerede særlig kraftigt på at vinde spillet sammenlignet med placebogruppen [figur 3].

Det vil sige at nogle kvinder når de udsættes for drastiske kønshormonelle udsving har sværere ved at opleve belønning og engagere sig i positive oplevelser og føle glæde i denne gevinstmodel. Hvis disse forhold oversætter til andre belønningsstimuli herunder sociale stimuli, kan det potentielt være kritisk for mødre der oplever en efterfødselsdepression idet vi ved at socialt samspil kræver motivation, som støttes af belønningssystemet. Derfor kan deres muligheder for socialt engagement og samspil og for at mobilisere deres naturlige kærlige adfærd over for deres børn være ramt. Disse aspekter vil være uhyre væsentlige at afdække direkte i fremtidige projekter, fordi det er af afgørende betydning for spædbørns udvikling og har konsekvenser for deres sundhed livslangt at opnå en sund tilknytning til en primær voksen. Vi håber at få mulighed for at afprøve disse

resultater i virkeligheden, dvs klinisk relevante populationer af kvinder i høj risiko for at udvikle depression, så vi fremover bliver bedre til at finde og passe bedre på fx særligt sårbare gravide. Målet er, at kunne forebygge og hurtigt og kortvarigt behandle fødselsdepressioner til gavn for såvel mødre som børn. Generelt bidrager denne forskning til at højne forståelsen af hjernens funktion, kommunikation og samspil med hormonsystemer, som har betydning for andre alvorlige sygdomme som skizofreni, demens og multipel sklerose. Sygdomme der rammer både mænd og kvinder. I et bredere perspektiv er ambitionen med mit forskningsarbejde at bidrage til en tiltrængt nuancering af forståelsen af den brede diagnostiske kategori "depression" således at læger og patienter kan være klædt bedre på til at engagere sig i målrettet og effektiv behandling. Vi bør vide meget mere om hvilke subgrupper af patienter der har gavn af hvilke behandlinger og hvordan vi kan forebygge sygdom og støtte sundhed.

Link til publikationer findes på: www.vibegf.dk



Figur 3: Kønshormonmanipulation svækker hjernens respons på belønning. Et område af hjernen kaldet amygdala, som er involveret i processing af følelser og indkodning af belønning, var mindre engageret ved positive stimuli (gevinst) hos kvinder under en kønshormonel rutsjetur. Her er ændringen fra baseline vist for de 26 kvinder der modtog hormonmanipulerende behandling (GnRHα).