Derfor kan stress føre til depression

Studier med rotter og mennesker afslører, hvorfor langvarig stress kan føre til en depression.



**Er man stresset gennem længere tid, kan det få hjerneområdet hippucampus til at skrumpe, hvilket fører til, at man udvikler en depression. (Foto: Colourbox)**

[**Sybille Hildebrandt**](http://videnskab.dk/author/author/10)

 29 januar 2012

[HJERNEN](http://videnskab.dk/topic/hjernen)

Langvarig stress kan fremprovokere en depression – det er en velkendt sammenhæng, og nu har danske forskerhold fundet en mulig forklaring på fænomenet, dels gennem forsøg med rotter, dels via studier på mennesker.

Rotteforsøgene er foregået ved Center for Psykiatrisk Forskning på Aarhus Universitetshospital og viser, at stress nedsætter hjernens medfødte evne til at holde sig sund og rask. Konsekvensen er, at det vitale hjerneområde hippocampus skrumper ind, hvilket bl.a. går ud over vores korttidshukommelse og indlæringsevne.

»Det giver en god forklaringsmodel for, hvorfor depression er så udbredt forekommende i vores moderne, stressede samfund,« fortæller projektets leder Ove Wiborg, der er lektor ved Center for Psykiatrisk Forskning på Aarhus Universitetshospital. Han har ledet studiet, hvis resultater er publiceret i det anerkendte videnskabelige tidsskrift Neuropsychopharmacology.

Uforudsigelighed er stressende

En forudsætning for, at forskerne fra Aarhus Universitetshospital overhovedet må bruge rotter i deres forskning er, at de kan dokumentere, at dyrene reagerer på stress på samme måde som mennesker - det vil sige, at en betydelig andel af dyrene rent faktisk udvikler en depressions-lignende tilstand, når de udsættes for stressende situationer gennem længere tid. Forskerne testede, om det var tilfældet, ved gennem otte uger at udsætte rotterne for varierende miljøændringer.

Fakta

Depressionsramte mennesker, der bliver helbredt med en form for antidepressiv medicin, der øger mængden af **serotonin i hjernen**, viser sig at være mere følsomme over for at få fjernet serotonin igen.

Giver man dem en drik, der sænker serotoninniveauet markant, har man kunnet fremprovokere et voldsomt humørdyk. På den måde har man vist, at serotoninniveauet i hjernen hænger sammen med depression.

**Depression** er en hyppig sygdom. Livstidsrisikoen for at udvikle en depression er mindst 15 procent, og depression optræder dobbelt så ofte blandt kvinder som blandt mænd.

Forestil dig f.eks. at du er en rotte og er spærret inde i et bur, hvori der pludselig fyldes vand, så du har svært ved at finde fodfæste. Efter lang tids kamp mod vandmasserne tømmes buret for vand hvorefter dit hjem tipper 45 grader, så du må stemme poterne mod burets underlag for ikke at miste balancen og trille ned i afgrunden. Mens du endelig har fået en smule overskud til at udtænke en snedig overlevelsesstrategi, bliver buret tippet tilbage igen – til gengæld bliver rummets bløde belysning nu afløst af et hidsigt stroboskoplys, der gør det svært for dig at gennemskue, præcist hvor i buret du er.

»Normalt er rotter gode til at tilpasse sig nye levevilkår, men ikke i dette tilfælde. Stressfaktorerne blev ændret i et for rotterne uigennemskueligt mønster, og det var det, som mange af dyrene havde svært ved at håndtere,« siger Ove Wiborg.

Rotterne fik klare symptomer på depression

Efter forsøgene var mange af rotterne tydeligvis påvirkede.

De havde:

1. Manglende lyst til at have det sjovt
2. Dårligere søvnmønster
3. Lavere smertetærskel
4. Ringere indlæringsevne
5. Nedsat arbejdshukommelse

Symptomerne svarer til det, man finder hos deprimerede mennesker. Det er altså helt legitimt at bruge rotter til at kaste lys over, hvordan stress fremprovokerer en depression hos mennesker.

Friske celler blev farvelagt

Forskerne begyndte derfor at granske rotternes hjernevæv med håb om at kunne spore sig ind på de fysiske, såkaldt patologiske, forandringer i hjernen, som er udløst af stress.

Fremgangsmåden var enkel: Efter at have udført det omtalte stressforsøg på en gruppe rotter, blev dyrene aflivet og deres hjerner taget ud. Hjernevævet blev udsat for en kemisk proces kaldet **immunfarvning**, der automatisk kun farvelægger de unge friske celler, så da hjernen blev skåret op i ultratynde skiver, kunne forskerne tælle hvor mange nye celler, der var i rotternes hjernevæv.

Forskerne sammenholdt nu antallet af nye friske hjerneceller i den stressede rottes hjerne med det tilsvarende antal hos en rask rotte og kunne konstatere, at der nu kun var 80 procent af det oprindelige antal tilbage. Det hjerneområde, der var hårdest ramt, var det såkaldte **Dentate Gyrus**, der udgør en vigtig del af det vitale hjerneområde Hippocampus, som b.la. rummer korttidshukommelsen.

»Nedgangen i dannelsen af nye celler anser vi nu som en væsentlig årsagsfaktor til depressionen. Hippocampus skrumper ind og bliver mindre i forbindelse med langvarige depressioner,« siger Ove Wiborg og fortsætter:

Fakta

Antallet af serotoninreceptorer i bestemte områder af hjernen er genetisk bestemt, og det har betydning for vores evne til at **håndtere stress**.

Teorien om, at langvarig stress kan føre til depression, kalder forskerne fra Psykiatrisk Center på Århus Universitetshospital for "Kronisk mild stress modellen".

»En rask hjerne er i stand til at genopbygge nedbrudt hjernevæv ved hjælp af en proces kaldet neurogenese, og den indskrumpede hippucampus hos depressive rotter skyldes efter alt at dømme nedsat neurogenese.«

Både arv og miljø spiller en rolle

Én gåde, som Ove Wiborg og hans kolleger stadig mangler at løse er, hvorfor nogle mennesker bliver stressede og efterfølgende deprimerede, mens andre er mindre påvirkede af, hvad der sker omkring dem. Med svaret i hånden vil vi måske være i stand til at give en forebyggende behandling.

Det spørgsmål er der flere danske forskergrupper, der arbejder på, blandt anden dén, der er tilknyttet Center for Integreret Molekylær Billeddannelse af Hjernen på Rigshospitalet. Denne forskergruppes studier viser, at personer, der både er familiært disponerede for at udvikle depression og samtidigt er let stressbare, har en stærkt forøget risiko for at blive ramt af sygdommen.

»Der er ikke én årsag til depression. Sygdommen opstår formentlig som en konsekvens af flere forskellige faktorer, hvoraf stress er én af dem. Ufordelagtige kombinationer af genetik, stress samt forstyrrelser i hjernens tidlige udvikling og optagelse af signalstoffet serotonin ser ud til at kunne forstærke hinanden,« siger Vibe Frøkjær, der er postdoc ved forskningscentret. (Se boks om serotonins rolle i hjernen.)

Let stressbare har følsomt serotonin-system

Vibe Frøkjær og hendes kolleger undersøgte også, om der var en sammenhæng mellem serotonin-systemet og et særligt personlighedstræk kaldet **neuroticisme**. Hvis man scorer højt på neuroticisme, har man en tendens til at få negative følelser som f.eks. bekymring, skyldfølelser, tristhed og er samtidigt også let stressbar.

Studiet var baseret på hjernescanninger fra i alt 83 raske frivillige forsøgspersoner, der også blev personlighedstestet, og forskerne fandt, at personer med en høj neuroticisme-score havde et serotonin-system, der var mere følsomt.

I et opfølgende studie, der sammenlignede raske tvillinger med høj risiko og raske tvillinger med lav risiko for at udvikle depression, fandt forskerne igen denne sammenhæng mellem neuroticisme og serotoninsystemet og kunne vise, at sammenhængen var stærkere hos højrisikogruppen.

Resultaterne er publiceret i de højtansete tidsskrifter Biological Psychiatry og Neuropsychopharmacology.

Terapi kan måske hjælpe mod stress

»Det kan være, at det er en stor ulempe både at være let stressbar og samtidigt være familiært disponeret for at få en depression. Det ser ud til at give en ubalance i serotoninsystemet og dermed endnu højere sårbarhed over for at få sygdommen,« siger Vibe Frøkjær.

Personer, der let bliver stressede, kan formentlig få glæde af kognitiv terapi, hvor en psykolog arbejder med personens tankeprocesser.

»Stress er en refleks, som er bundet op på den enkelte patients personlighed, men det kan være, at man igennem terapien kan ændre lidt på sine vaner, så man igennem en grundig analyse og træning lærer nogle tricks til at håndtere stress på en bedre måde. Man kan arbejde med denne automatmåde at reagere på, og det er det, som kognitiv terapi kan bruges til,« slutter hun.

Raske tvillinger kompenserede for arvelig risiko

Vibe Frøkjær har undersøgt, hvordan serotoninsystemet er skruet sammen hos mennesker, der er arveligt disponerede for at få sygdommen. Hendes studie gik ud på at måle serotoninmængden i hjernen samt antallet af serotoninreceptorer hos tvillinger, hvoraf den ene tvilling er blevet behandlet for en depression, mens den anden part var forblevet rask.

Vibe Frøkjær var nysgerrig efter at undersøge, hvad det var for mekanismer i hjernen, der havde forebygget et sygdomsudbrud hos den raske tvilling. Enæggede tvillinger har præcis samme arvemateriale, så hvis den ene udvikler depression, har den anden en forøget risiko for at få sygdommen.

Det viste sig, at de raske tvillinger, som er disponerede for at få sygdommen, har en lidt anden hjernekemi end dem, der ikke var disponerede. Personer, der som tvillingerne er familiært disponerede for at få en depression, har tilsyneladende et medfødt lavt serotoninniveau i hjernen, som skyldes, at de producerer for lidt af stoffet.

De raske familiemedlemmer kompenserer for denne medfødte faktor ved at have færre serotonintransportere, der virker mindre effektivt, sådan at den dannede serotonin ikke forsvinder så hurtigt og der dermed ikke opstår ubalance,« siger Vibe Frøkjær.

»Vi fandt ud af, at antallet af serotonintransportere lå væsentligt lavere blandt de disponerede tvillinger frem for dem, der ikke var. Det kan være en fordel for dem, fordi de med færre transportere optager mindre af den serotonin, som hjernen producerer meget lidt af. På den måde kunne de undgå at få en depression,« siger hun.

Ubalance i serotoninsystemet kan tricke sygdommen

Man har længe vidst, at den stærkeste risikofaktor for at udløse en depression er, at man har nære slægtninge såsom søskende og forældre, der er ramt af sygdommen.

Men det ser også ud til, at andre faktorer såsom stress kan spille ind og forstærke den genetiske risiko. For at forstå hvordan, må man kigge nærmere på hjernens evne til at danne og distrubuere signalstoffet serotonin samt nervecellernes følsomhed for serotonin.

Serotonin er et signalstof, en såkaldt neurotransmitter, som hjernens nerveceller har brug for til at kunne kommunikere optimalt med hinanden. Signalstoffet sendes fra en nervecelle til en anden over de små spalter mellem cellerne og signalet modtages via binding mellem serotonin og**modtagermolekyler - receptorer** - på cellens overlfade.

Dette er med til at sikre, at forskellige hjerneområder kan udveksle informationer effektivt. Nervecellerne kan regulere mængden af serotonin i spalterne ved hjælp af **flyttemolekyler - transportere -** på deres overflade.

Systemet kan også reguleres via mængden og følsomheden af receptorerne.

Reguleringen af serotonin er en hårfin balance, for er der for lidt serotonin til rådighed i forhold til antallet af transportere, vil der ikke være nok serotonin i spalterne, hvilket vil hæmme cellekommunikationen.

Det kan føre til en følelsesmæssig ubalance, der kan fremprovokere psykiatriske sygdomme såsom depression.

Kilder

* [Ove Wiborgs profil](http://pure.au.dk/portal/da/persons/ove-wiborg(0a30e749-9cdc-4070-a056-49da6cbb9bf5).html)
* [Vibe Frøkjærs profil](http://nru.dk/staff/vibefrokjaer/vibe.html)
* ["Hippocampal cytogenesis correlates to escitalopram – mediated recovery in a chronic mild stress model of depression" Neuropsychopharmacology 2006, 31, 2395-2404](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482085)
* [Jayatissa, M.N., Bisgaard, C.F., West, M.J., Wiborg, O. The number of granule cells in rat hippocampus is reduced after chronic mild stress and reestablished after chronic escitalopram treatment. Neuropharmacology. 2008, 54, 530-41](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164735)
* [Vibe Frøkjærs ph.d.-projekt: ”Relating cerebral serotonin 2A receptor and serotonin transporter binding to personality and familial risk for mood disorder”](http://nru.dk/downloads/phd-theses/VibeFrokjaer_RelatingCerebralSerotonin2AReceptor.pdf)
* [“Stress, glucocorticoids and glutamate release: Effects of antidepressant drugs” Neurochemestry International, doi: 10.1016/j.neuint.2011.05.002](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689704)
* [“High familial risk for mood disorder is associated with low dorsolateral prefrontal cortex serotonin transporter binding,” Neuroimage, doi: 10.1016/j.neuroimage.3009.02.008](http://neuro.imm.dtu.dk/wiki/High_familial_risk_for_mood_disorder_is_associated_with_low_dorsolateral_prefrontal_cortex_serotonin_transporter_binding)