

DEPRESSION

Kernesymptomer

Nedtrykthed

Nedsat livslyst

Nedsat energi

Ledsagersymptomer

Nedsat selvtillid

Selvbebrejdelser

Tanker om død

Koncentrationsbesvær

Indre uro

Svingende appetit

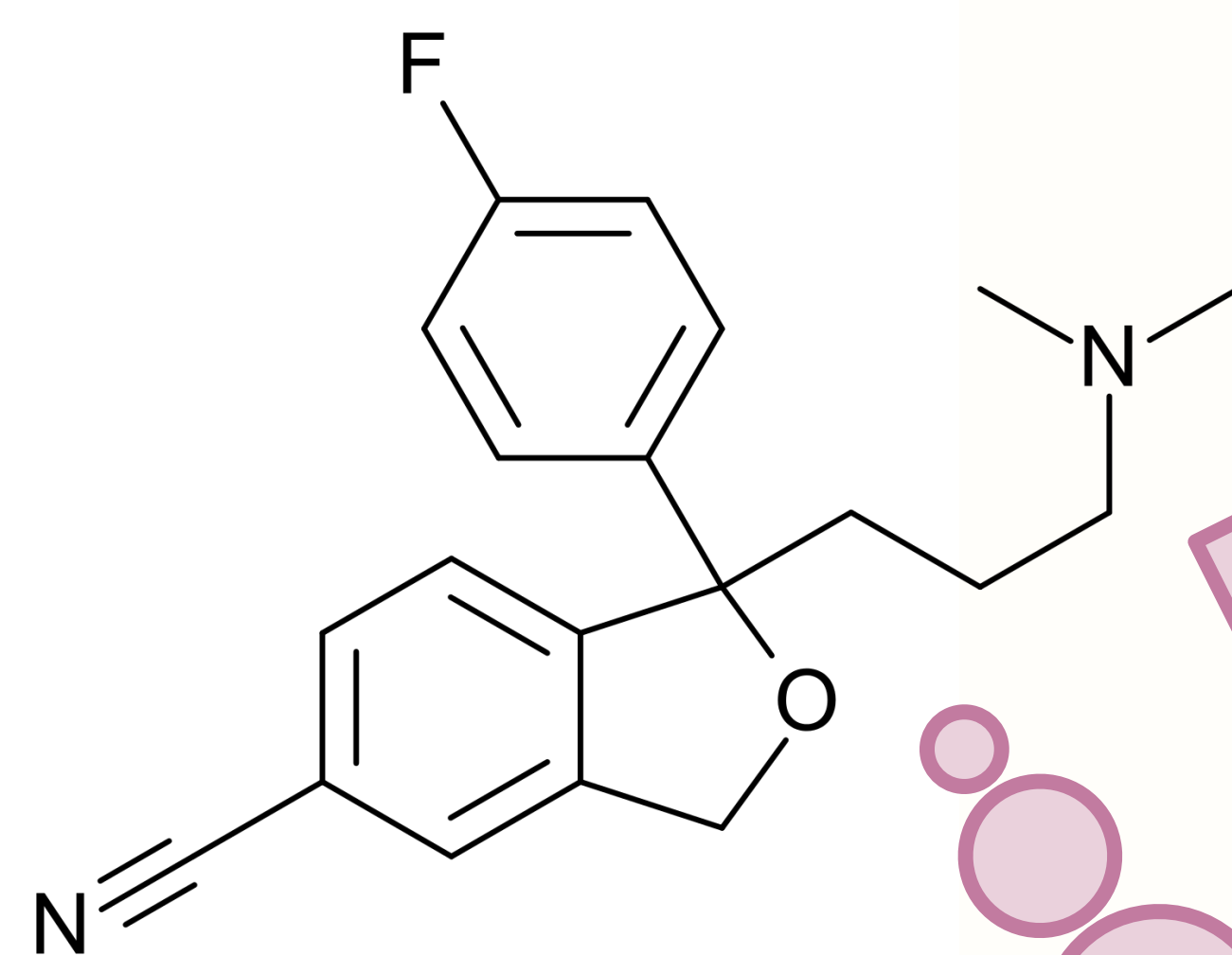
Søvnforstyrrelser

Hvordan behandles depression?

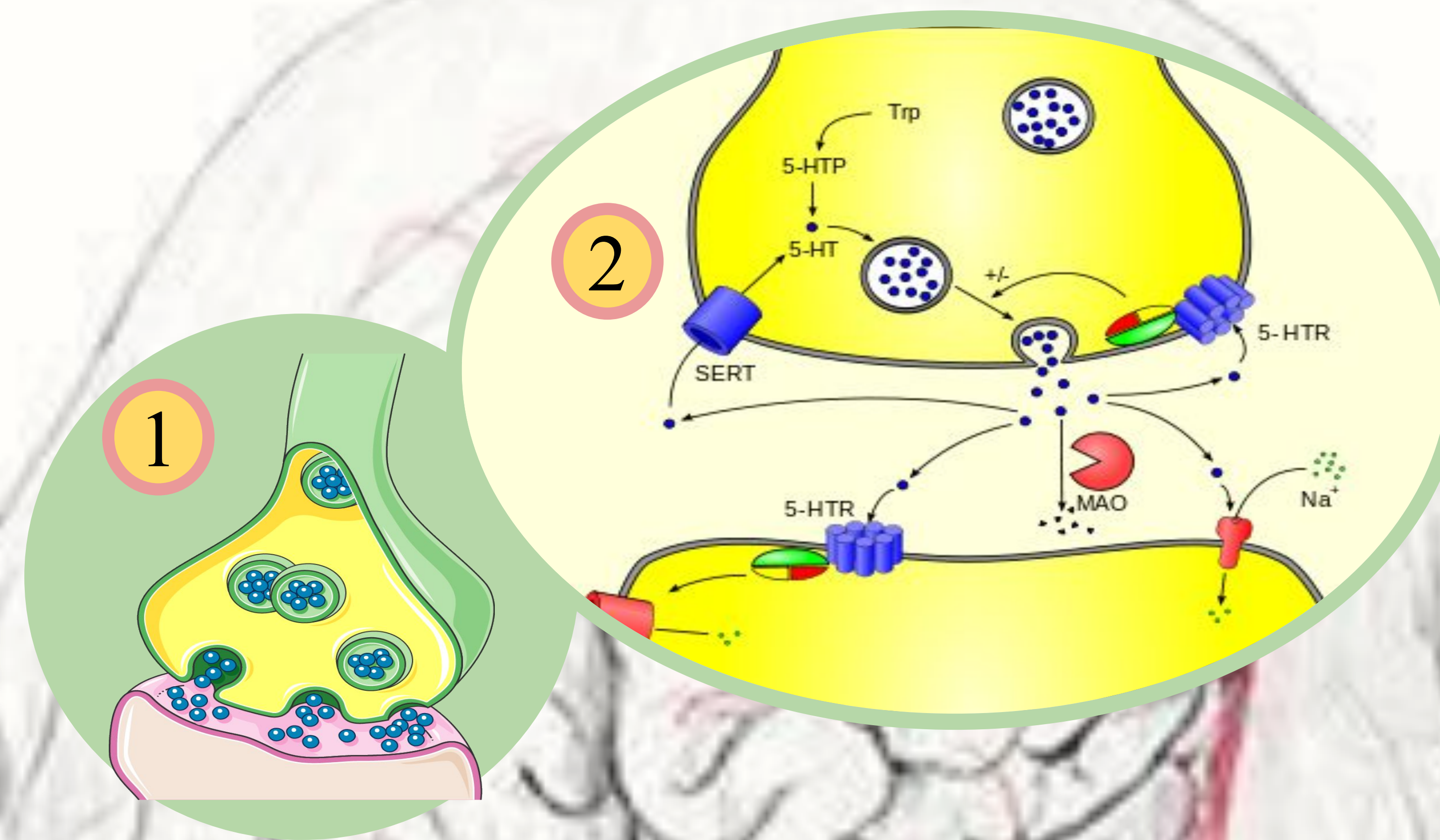
Den danske lægevirksomhed H. Lundbeck A/S er virksomheden bag det depressive lægemiddel der går under betegnelsen SSRI-præparat. SSRI er en forkortelse for "selektiv serotonin reuptake inhibitor", oversat til dansk "selektiv serotonin genoptagelseshæmmer". At stoffet er "selektivt" betyder, at det virker målrettet og ikke påvirker andre processer i hjernen, hvilket medfører færre bivirkninger end traditionel, antidepressiv medicin.

SSRI-præparatet blev udviklet på baggrund af stofferne talogram og talsugram, der begge er yderst selektive nordadrenalin-genoptagelseshæmmere. Talogram og talsugram blev syntetiserede, og man fik nogle stoffer, der udover at hæmme nordadrenalin-genoptagelsen også hæmmede serotonin-genoptagelsen. Med syntese af nye analoger med systematiske ændringer i molekylets struktur, lykkedes det at udvikle en selektiv serotonin-genoptagelseshæmmer: Citalopram.

Hæmningen af serotonin-genoptagelsen bevirker at serotonin i en større koncentration forbliver længere i synapsespalten end det normalt ville og gentagende gange kan påvirke receptorerne på postsynaptiske neuron. På kort sigt fører dette til en stigning i kommunikationen gennem synapser, hvor serotonin er den primære neurotransmitter. Ved vedvarende påvirkning vil den forøgede brug af de postsynaptiske serotoninreceptorer sende et signal til den præsynaptiske neuron om at frigive mindre serotonin. Serotoninniveauet i synapsen vil falde, så stige igen og endelig føre til en nedregulering af de postsynaptiske serotoninreceptorer.



Kemisk opbygning af Citalopram



CBD som alternativ behandlingsmulighed

Cannabidiol (CBD) viser sig at have terapeutisk potentiale i behandling af depression og studier tyder på at CBD kan inducere hurtige og vedvarende antidepressiva-lignende effekter. Dette kan relateres til ændringer i synaptiske proteiner, da CBD øger signalering af BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) og mTOR (mammalian target of rapamycin), som virker ved at understøtte overlevelsen af eksisterende neuroner og tilskynde vækst og differentiering af nye neuroner og synapser. Det er imidlertid kendt, at CBD aktiverer en subtype af serotoninreceptorer, nemlig 5-HT1A-receptor, som medierer hæmmende neurotransmission. Aktivering af 5-HT1A hæmmer altså overførslen af den elektriske impuls mellem nerveceller. En behandling med 5-HT1A-antagonister vil medføre en binding til receptoren uden at aktivere den. Herved øges chancen for overførsel af den elektriske impuls samt serotonin-koncentrationen i synapsekløften.

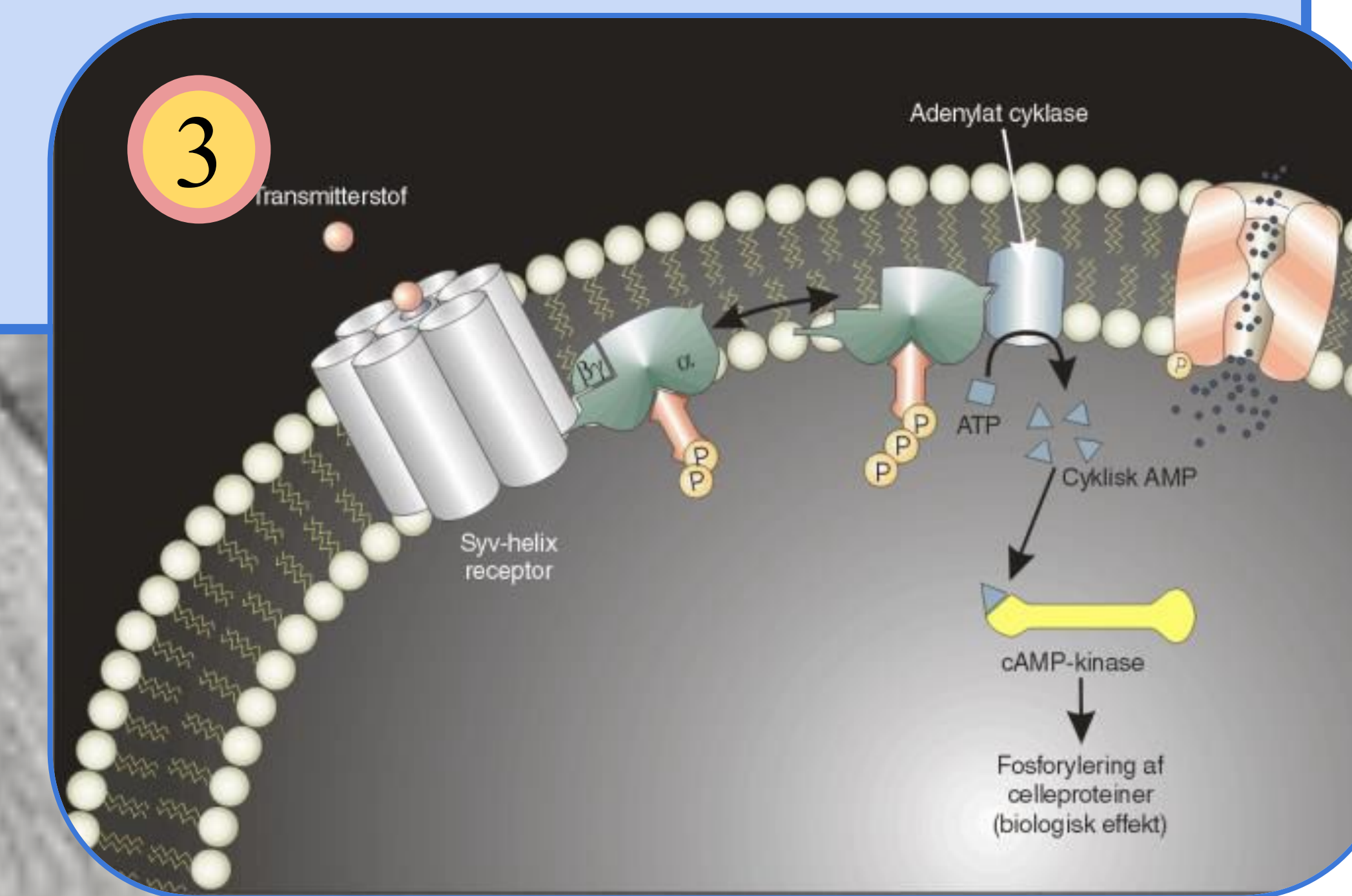
Forsøg

Formålet med eksperimentet er at undersøge hos mandlige mus om CBD kan inducere hurtige og vedvarende antidepressiva-lignende effekter efter en enkel administration og om sådanne virkninger kan være relateret til ændringer i synaptiske proteiner. I forsøget sprøjtes opløst CBD ind i musen, og der foretages en observation af eventuelle ændringer i synapser.

Targetprotein

Der findes overvejende G-protein-koblede receptorer på den postsynaptiske neuron. Når receptoren aktiveres af serotonin, bliver der inde i den postsynaptiske nervecelle frigjort et G-protein, der er bundet til receptormolekylets frie ende. For serotonin-receptorens vedkommende går G-proteinet ind og aktiverer et særligt enzym kaldet adenylat cyklase. Dette enzym producerer cyklisk AMP, som sætter gang i cAMP-kinase. Ved cAMP-kinase stimuleres en binding af en fosfatgruppe til Na⁺-kanalen, som herved åbnes. Da koncentrationen af Na⁺-ioner er højere uden for cellemembranen af den postsynaptiske neuron, vil der ske en indstrømning af Na⁺-ioner ved hjælp af faciliteret diffusion. Denne indstrømning vil muligvis resultere i et aktionspotentiale. *Se figur 3.*

Ved depression er der lav udskillelse af serotonin i synapsen, som derfor ikke fungerer optimalt. Det skyldes, at en lav koncentration af serotonin i synapsekløften vil resultere i en reduceret aktivering af G-protein-koblede receptorer på den postsynaptiske neuron. Dette medfører en mindsket stimulering af aktionspotentiale, hvilket betyder at nervecellerne i det limbiske system, der er central for vores humør, får svært ved at kommunikere. Dette kan føre til en fremtrædende svigtende humør.



Lavet af: Nicole Heckmann, Emilie Schütze-Lange og Maria Kino
Fra: 2.u Nerum Gymnasium

Depression er en stemningsforstyrrelse, der forårsager en vedvarende følelse af tristhed og nedsat interesse. I værste tilfælde kan depression resultere i problematikker ved udførelse af normale daglige aktiviteter, og følelsen af at livet ikke er værd at leve.

Det serotonergiske system påvirker stort set alle aspekter af vores liv herunder humør, appetit, smerte, søvn, m.m. Serotonin er neurotransmitter der opbevares i små vesikler inde i neuronerne. Når det præsynaptiske neuron stimuleres, frigøres serotonin i synapsekløften. Når serotonin binder til receptorerne, placeret i den postsynaptiske cellemembran, åbnes Na⁺-ionkanalen, og der sker en indstrømning af det positive ion, hvilket potentielt udløser et aktionspotentiale. Dette forårsager en frigivelse af serotonin, der stimulerer det næste neuron. *Se figur 1.*

Serotonin kan "forsvinde" fra synapsekløften på 3 måder.

- Det kan blive optaget af en nærliggende gliacelle (nervesystemets støtteceller),
- Det kan diffundere væk fra den synaptiske spalte via ekstracellulær væske.
- Det kan blive genoptaget af serotonin-transportører (SERT), der trækker serotonin tilbage i det præsynaptiske neuron.

.. eventuel resterende serotonin nedbrydes af enzymet monoaminoxidase (MAO).

Se figur 2.

Når det kommer til depression mener forskere, at en ubalance i det serotonergiske system kan være årsag. Mulige problemer inkluderer lav produktion af serotonin, mangel på serotonin-receptorer, eller en mangel på aminosyren tryptofan som serotonin dannes af. Det vides dog ikke med sikkerhed, hvorvidt lave niveauer af serotonin bidrager til depression eller om det er resultat deraf.

Bivirkninger

Undersøgelser har vist at ca. 70% af de patienter der er på SSRI'er med en svær depression har opnået succes med pillerne. Hos de resterende ca. 30% er medicinen uden virkning eller bivirkningerne for omfattende.

Bivirkninger ved SSRI'er:

- Kvalme
- Påvirkning af sexliv
- Angst, forstyrrelse af søvn
- Øget sved aktivitet
- Følelse af ligegyldighed

Desuden helbreder SSRI'er ikke depression, men lindrer dens symptomer, mens at patienten selv bliver rask.

Litteraturliste

- World Health Organization
The World Health Report 2001, Mental Health: New Understanding, New Hope. 2001.
Internetadresse: https://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf?ua=1 - Besøgt d. 18.12.2019
Database: who.int - Besøgt d. 18.12.2019
- Madsen, Lise Pentz og Rolf Haugaard Nielsen
Det Medicinerede Menneke. 1. udg. 2005
2005 Danmarks Farmaceutiske Universitet, eget forlag
- AJ, Sales. m.fl.
Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. I: *Molecular Neurobiology*, 04.06.2018
Internetadresse: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29869197> - Besøgt d. 18.12.2019. Database: NCBI - Besøgt d. 18.12.2019
- Crippa, José A. m.fl.
Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. I: *Frontiers in Immunology*, 21.09.2018
Internetadresse: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6161644/pdf/fimmu-09-02009.pdf> - Besøgt d. 18.12.2019.
Database: NCBI - Besøgt d. 18.12.2019