



## Hvordan tikker det indre urværk under depression?

- forstyrret døgnrytme hos rotter i  
en depressions-lignende tilstand



### Konklusion af ph.d.-projektet

Stress kan føre til depression – det viser adskillige forskningsresultater. Ligeledes vil rotter i et stressende miljø udvikle en depressions-lignende adfærd over tid. Mit ph.d.-projekt viser, at rotter i en depression-lignende tilstand har et indre ur, som er ude af trit – en forstyrret døgnrytme. De såkaldte klokkegener, som styrer det indre ur, er altså markant anderledes reguleret sammenlignet med kontrol rotter, som ikke har været udsat for daglig stress. Det betyder bl.a. at de sover dårligt og har hormonelle ændringer. Ved behandling med et antidepressivum, som har en unik virkemekanisme rettet mod døgnrytmesystemet, kunne vi behandle rottens symptomer på depression, men klokkegenerne fulgte ikke trop. Særligt et gen fangede vores interesse. Hermed sætter netop dét gen scenen for videre forskning, som kunne have potentiale til at kaste mere lys over den stadig ukendte årsag til depression.

### Hvad kan vi mennesker så lære af rotter med kuk i det indre ur?

Pas rigtig godt på din døgnrytme!

En sund døgnrytme har stor betydning for et sundt sind. Grundet et dagligt bombardement af viden om sund kost og motion, er vi meget bevidst omkring den negative effekt af et stykke chokolade på sofaen – for både krop og sind! Mindre bevidste er vi om betydningen af en forstyrret døgnrytme og hvordan man passer på den?

Så hvordan forkæler man sin døgnrytme?

- undgå lys om aftenen fra iPad, computer, tv eller bare fra lampen (lampen kan med fordel dæmpes fra kl.18 og et filter kan anvendes til tablets)
- få en masse lys i de tidlige morgentimer
- gå tidligere i seng (det kan lys om morgenen hjælpe med) og få dermed mere søvn
- få nogle gode rutiner i hverdagen med faste måltider
- undgå så vidt muligt stress (- den er straks værre i vores hektiske og ”perfekte” samfund)

Sådan relativt simple tiltag elsker vores klokkegener.

Meget taler for at klokkegenerne kunne være involveret i forstyrret døgnrytme under depression, men vi kender stadig lidt til deres rolle i depression.

Depression er en lidelse, som ofte forbindes med symptomer som selvmordstanker, lavt selvværd og selvtillid. **”Så hvordan ser en rotte med depression ud?”**

Det er et godt spørgsmål, som ofte bliver stillet. Inden jeg går i dybden med det, vil jeg fortælle kort om depression, døgnrytme og døgnrytme-forstyrrelse, som har været omdrejningspunktet for mine tre 3 år som ph.d.-studerende på Aarhus Universitet under Neuroscience programmet, Health.

### **Depression – en folkesygdom på højde med livsstilssygdommen forhøjet blodtryk**

I Danmark vil 150.000 mennesker på nuværende tidspunkt lide af en depression. Det svarer til 1 ud af 5 danskere på et givent tidspunkt i deres liv – det er mange! Lidelsen er yderst kompleks og meget individuel. Sandsynligvis derfor, kender vi stadig ikke meget til årsagen for udvikling af depression.

Depression kan behandles, men kun 2 ud af 3 deprimerede responderer på den tilgængelige medicin og flere må opgive at blive behandlet, da medicinen simpelthen ikke virker. Det er derfor vigtigt at finde nye metoder, som optimerer udbyttet af et behandlingsforløb, men først og fremmest handler det om, at blive klogere på mekanismen bag. Vigtigheden understreges af at antallet af depressionsramte, er stigende – hvorfor? Det kan man desværre kun gisne om, men det er fristende at spekulere i, om det er grundet vores hektisk og ”perfekte” samfund? Fordi at depression i dag er mindre tabubelagt? Eller fordi at der er øget opmærksomhed på lidelsen? En helt 4. mulighed er, at vi dag, ganske ubevist, ikke passer særligt godt på vores døgnrytme.

Vi lever i et samfund, hvor teknikken har gjort det muligt at arbejde døgnet rundt. At arbejde når vi burde sove, er i den grad forvirrende for vores indre ur. Lys, når det burde være mørkt, er også et ”no go”. Særligt det blå lys om aftenen, som kommer fra f.eks. iPad og tv, er rigtig dårligt for døgnrytmen og dermed vores klokkegener.

### **Døgnrytmen – hvad er det helt præcist?**

”Morgenstund har guld i mund”. Dag efter dag står solen op – det ser vi med det blotte øje. Lyset fra solen er den mest dominerende tidsgiver for kroppens indre ur, altså døgnrytmen, som nulstilles hver dag. Hvad vi ikke ser med det blotte øje er, at mange processer i kroppen følger en døgnrytme, som også nulstilles hver dag. Den mest fremherskende døgnrytme er vores søvn/vågenrytme, men også udskillelsen af f.eks. stresshormoner, blodtrykket, hjerterytmen og tilmed vores sociale adfærd følger en døgnrytme. Lys om aftenen fortæller kroppen, at det er dag – dag? Og vi burde falde til ro og forberede kroppen på søvn - en go´ og lang søvn. Alle døgnrytmer er styret af det indre ur, som er opkaldt efter sin placering i hjernen, den suprachiasmatiske kerne. Som en dirigent styrer sit orkestre, således styrer vores indre ur alle kroppens døgnrytmer. Teknikken bag urværket er hovedsagligt de såkaldte klokkegener. Man kan forestille sig, at klokkegenerne er viserne på et ur. De fortæller kroppen hvad klokken ur. Stort set alle kroppens celler indeholder dette unikke urværk, så det er ikke kun forbeholdt hjernen.

### **Kuk i det indre ur hos folk med depression**

I det raske menneske stemmer det indre ur overens med det ydre ur/det sociale ur. Men for mennesker med depression er der ikke overensstemmelse mellem det ydre ur og det indre ur – døgnrytmen er forstyrret. Det betyder, at størstedelen af dem som lider af depression sover dårligt og har f.eks. en forskydning i udskillelsen af diverse hormoner. I de seneste år man sat klokkegenerne i relation til døgnrytme forstyrrelse under depression. En teori er, at klokkegenerne er anormalt udtrykt – den sociale tid og den biologiske tid tikker ikke i takt. Vi ved ganske lidt om klokkegenerne i hjernen så for at belyse deres rolle i depression, anvendte vi rotter i en depressions-lignende tilstand. Dyremodeller for

depression er et rigtig godt og vigtigt redskab til at forstå hjernens mekanismer bedre. Ulempen ved brug af dyremodeller er, at en rotte ikke er et menneske, men vi ligner alligevel hinanden nok til, at det giver mening at studere rotter for at blive klogere på klokkegenernes betydning for depression i mennesker.

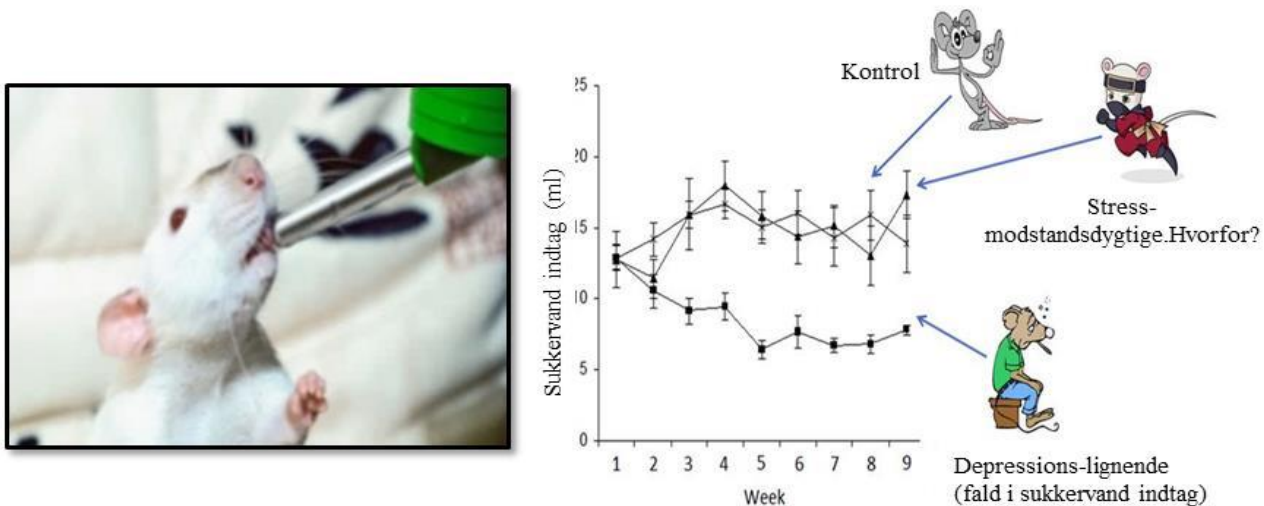
### **En dyremodel for depression? og visualisering af rottens klokkegener i hjernen**

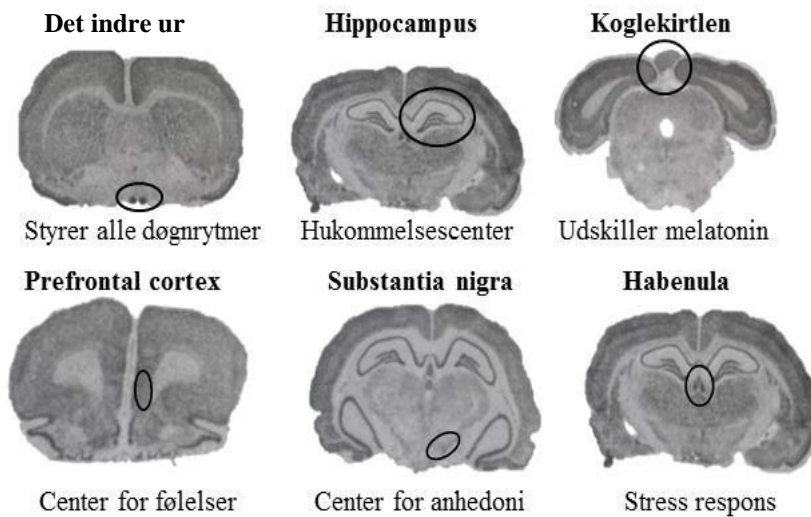
Ved brug af kronisk mild stress dyremodellen for depression studerede jeg effekten af stress og antidepressiv behandling på essentielle klokkegener og to vigtige døgnrytme-hormoner. Jeg inkluderede i alt 13 hjerneområder, som er vigtige i forhold til depression.

#### **Og nu kommer vi til den deprimerede rotte og hvordan vi gør den deprimeret:**

Stress er forbundet med udvikling af depression og især den langvarige og ukontrollerbare stress kan føre til depression. Her ligner rotter mennesker, fordi rotter under kronisk, mild og uforudsigelig stress udvikler en depressions-lignende adfærd. Om de er i en depressions-lignende tilstand kan afgøres ved at måle, hvor meget sukkervand de indtager. Sukkervand er meget belønnende for en rotte, men en rotte i en depressions-lignende tilstand udviser kernesymptomet for den kliniske depression, anhedoni (uden lyst/ikke at være i stand til at finde glæde ved tilværelsen). Derfor finder disse ikke længere glæde ved at drikke sukkervand og drikker altså signifikant mindre (se venligt figuren). Flere adfærdsforsøg bekræfter ligeledes, at rotterne udviser en depressions-lignende tilstand. Yderligere er der overensstemmelse mellem laboratorierotter og mennesket, når vi kigger på individuel sårbarhed overfor stress. En subgruppe af modellens rotter har et særligt molekylærbiologisk skjold, som gør dem modstandsdygtig overfor de daglige stressorer, som de udsættes for. Udsættes man for stress, vil kroppen helt naturligt reagere, men hvilke beskyttelsesmekanismer sætter ind hos de modstandsdygtige rotter, så stress ikke forårsager en depression? Netop den gruppe er interessant, når vi skal belyse årsagen til depression.

**1. studium** Efter flere ugers stress aflivede vi rotter i depressions-lignende tilstand og stress-modstandsdygtige rotter på flere tidspunkter af døgnet for at kunne følge 24 timers rytmen af gener og hormoner.





Hjernerne blev skåret i ultra tynde snit (12 $\mu$ ). Ved hjælp af en meget brugt metode indenfor neurobiologien, kunne vi finde lige præcist de specifikke gener, som vi ledte efter i hjernen og måle på antallet og sammenligne grupperne i mellem. Til venstre ses nogle udvalgte snit af mine rottehjerner. De mørke områder er et af de essentielle klokkegener. Teksten over hjernen er navnet på centret og nedenunder står hvad området typisk forbindes med.

***Vi konkluderede, at rotter i en depression havde en ændret 24 timers rytme af klokkegenerne sammenlignet både med kontrol og stress-modstandsdygtige rotter. Tilsvarende gjorde sig gældende for måling af døgnrytmehormonerne – deres døgnrytme er forstyrret!***

### **Kan en rotte blive glad igen efter en lykkepille? Og kan vi få klokkegenerne på rette kurs igen?**

**2. studium** En af modellens store styrker er, at vi rent faktisk kan hjælpe rotten ud af sin depressionslignende tilstand ved brug af antidepressiva (lykkepille). Så for at validere vores opsigtsvækkende fund valgte vi at behandle de deprimerede rotter med et antidepressivum og undersøgte hvordan klokkegenerne i hjerne og de vigtige døgnrytme-hormoner, ville reagere på behandling. Vi valgte et unikt og relativt nyt antidepressivum, Agomelatine, som er skræddersyet til at gå direkte efter vigtige komponenter for døgnrytme og depression. ***Efter 5 ugers behandling konkluderede vi, at rotterne blev glade i igen og lappede sukkervand i sig igen, som var det en stor skål slik på tom mave. Klokkegenerne kunne dog ikke normaliseres og særligt et gen vakte opsigt.*** Dette spændende gen vil nu sætte dagsordenen for videre forskning i søgen efter at belyse årsagsfaktoren bag den forfærdelige sygdom, som dræber alt glæde.

### **Min døgnrytme efter min ph.d. – en fortælling fra den virkelige verden?**

Her afslutningsvis vil jeg sætte lidt ord på, hvilken øjenåbner det har været for mig at begrave mig i døgnrytmens verden gennem min ph.d. Hvad jeg særligt har taget med i den tunge ph.d. rygsæk er, et langt bedre fokus på go´ søvn fremfor at arbejde om aftenen. Man vågner om morgenen med et frisk hovedet og er dermed mere effektivt. Det er godt givet ud! Mit skrivebord er nu rykket hen til vinduet for at få masser sundt lys om dagen, husbelysningen dæmpes om aftenen og bilturen om morgenen hen til børnehaven og vuggestue er erstattet en gåtur – igen for at få masser dagslys. Jeg står nu op på samme tid hver dag – selv i weekenden. Og sidst, ved at studere døgnrytmen, opdagede jeg, at vi naturligt har et højdepunkt for større hjernekapacitet omkring kl.10. Så nu løses de svære opgaver om formiddagen og om eftermiddagen, hvor man har et lavpunkt, løses de mindre komplicerede opgaver. Jeg sikker på, at disse tiltag har hjulpet mig godt igennem mine 3 hårde og spændende år som ph.d.-studerende.