



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Hur påverkar antidepressiva läkemedel hjärnan?

Therese Larsson

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2017  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

# Hur påverkar antidepressiva läkemedel hjärnan?

Therese Larsson

Självständigt arbete i biologi 2017

## Sammandrag

Depression är idag en väldigt vanlig sjukdom och ungefär var femte person drabbas av depression någon gång i livet. Depressioner är alla olika men dagens generellt accepterade teori är att en depression främst orsakas av en kemisk obalans av neurotransmittorer i hjärnan. För att få tillbaka en normal balans av signalsubstanserna i hjärnan kan man använda sig av antidepressiva läkemedel. De preparat som är vanligast idag i Sverige är SSRI, SNRI och även TCA. Det här arbetet ska behandla vilka processer i hjärnan som påverkas av dessa antidepressiva läkemedlen. Arbetet kommer även innehålla en jämförelse mellan de olika preparatens för- och nackdelar och diskutera ifall något är effektivare än de andra.

Neurotransmittorer som påverkas av antidepressiva läkemedel är serotonin, noradrenalin och dopamin. De är alla viktiga signalsubstanser och släpps ut för en kemisk signal som påverkar faktorer som humör, motivation och ångest. Efter signalen tas neurotransmittorn upp igen av ett transportprotein. Låga nivåer av de här signalsubstanserna har visats ha en koppling till depressioner. Antidepressiva läkemedel verkar genom att inhibera transportörerna så att de inte kan ta upp lika mycket av neurotransmittorn vilket leder till en ökad koncentration av signalsubstanserna som i sin tur resulterar i en ökad signal.

TCA inhiberar transportörerna för serotonin, noradrenalin och dopamin och ger en ökad nivå av alla dessa neurotransmittorer. Men TCA kan också binda till andra receptorer vilket ger många kraftiga biverkningar som till exempel viktökning och trötthet. TCA är äldre och starkare än SSRI och SNRI och används främst vid svårare depressioner. SSRI blockerar bara serotonins specifika transportör och SNRI bara den specifika transportören för noradrenalin. Exakt hur upptaget av neurotransmittorn hindras vet man inte men det finns två teorier. En av teorierna är att preparatet påverkar transportörkoncentrationen. Den andra teorin går ut på att antalet bindningsplatser på transportören förändras så att mindre av signalsubstansen kan binda och tas upp igen. Man ser ingen effekt av antidepressiva förrän efter några veckors användning. Orsaken till den fördröjda effekten är okänd men teorin är att det tar tid för hjärnan att förändra koncentrationen av transportören eller att tillgängliga bindningsplatser inte börjar minska förrän efter en tid.

Det är svårt att säga vilket preparat som är effektivast eller bättre då det är individuellt vilken medicin som fungerar bäst för en person. Studier om effektivitet är ofta också sponsrade av läkemedelsföretag och kan då vara partiska. Det är fortfarande väldigt mycket vi inte vet om antidepressiva läkemedel och depressioner och mer forskning behövs. Framförallt vad som orsakar depression är nyckeln till att veta hur våra antidepressiva läkemedel har sin effekt, för att i framtiden kunna göra nya mediciner som effektivare kan hjälpa personer som har en depression.

## Inledning

I dagens samhälle är depression vanligt, var femte person drabbas någon gång i livet (Folkhälsomyndigheten 2017). Om man själv inte är eller har varit deprimerad så känner man antagligen någon som är eller har varit det, även om man själv kanske inte är medveten om det då det fortfarande finns en viss tabu att tala om depression och psykisk ohälsa. Vad som gör att en person blir deprimerad är väldigt individuellt och beror på många olika faktorer. En depression kan orsakas av stora förändringar i livet och traumatiska händelser, som en närståendes död eller att ett förhållande tar slut. Men man kan också vara deprimerad utan någon speciell anledning. En depression kan se ut på flera olika sätt men kännetecknas främst av nedstämdhet och en saknad av lust att göra saker man tidigare tyckt om. En känsla av meningslöshet kan göra det svårt att genomföra även vardagliga sysslor och grundläggande behov. En deprimerad person känner också ofta oro och en ökad ångest. För att det ska räknas som en depression måste nedstämdheten hållit i sig i minst två veckor (1177 Vårdguiden 2016).

En del depressioner kan övergå lättare än andra, man kan använda sig av antidepressiva läkemedel för att tillfriskna. Många olika processer händer i hjärnan och kroppen under en depression. Men varierar mellan individer. Idag är det vetenskapligt etablerat att den kemiska balansen i hjärnan, bestående av monoaminerga neurotransmittorer, så som serotonin, noradrenalin och även till viss del dopamin, spelar roll. Neuronerna i hjärnan har neurotransmittorer för att signalera mellan varandra (Artigas 2013).

Använder man sig av antidepressiva läkemedel finns det flera olika typer av preparat som är vanliga. De vanligaste typerna av antidepressiva i Sverige är idag selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), även tricykliska antidepressiva (TCA) används idag till viss mån (1177 Vårdguiden 2016). Men exakt hur de här läkemedlen fungerar och vad de påverkar i hjärnan är fortfarande inte helt och hållet känt (Wong *et al.* 1995). Det här arbetet kommer därför att analysera vilka processer i hjärnan som påverkas av SSRI, SNRI och TCA. Även de olika läkemedlens för- och nackdelar kommer att jämföras. Arbetet ska också undersöka ifall något av preparaten är effektivare än de andra.

## Processer i hjärnan

Vår hjärna ligger i det hålrum som skallbenet skapar, där skyddas den dels av skallbenet men också av en vätska kallad hjärn-ryggmärgsvätska. Hjärn-ryggmärgsvätskan ligger dels runt själva hjärnan och även ryggraden, men också i hålrum inuti hjärnan som kallas för ventriklar. Ventriklarna är fyra stycken och är alla kopplade med varandra. Hjärn-ryggmärgsvätskan är en klarvätska och skapas av blodkärl runt ventriklarna. De vätskefyllda ventriklarna har en stötdämpande effekt som skyddar hjärnan.

Det är hjärnan som styr våra kroppar, den som är vårt medvetande, tankar och känslor. Hjärnan styr även våra rörelser, både medvetna som när vi går, men också våra omedvetna rörelser som till exempel vår andning eller tarmarnas rörelser. Hjärnan består av olika delar, kallade lobar, och de olika delarna ansvarar för olika processer. Loberna kallas för frontalloben eller pannloben, tinningloben, nackloben och hjässloben. Också hjärnbarken, kortex, alltså det yttre skiktet av hjärnan, styr specifika funktioner i kroppen. Det är framförallt i hjärnbarken vårt medvetande ligger. Även de medvetna rörelserna styrs från hjärnbarken. De omedvetna rörelserna styrs från lillhjärnan. Hjärnstammen kontrollerar också egna processer så som sömn och blodtryck. I hjärnan finns det också mindre delar, till

exempel hippocampus som styr minne och är en del av ett system i hjärnan som kallas det limbiska systemet. Det limbiska systemet är ett komplext system som involverar flera delar i hjärnan och styr framförallt känslor och minnen. Det område som styr belöningssystemet kallas för accumbenskärnan.

Alla hjärnans processer sköts av signaler. Hjärnan styr kroppen genom att ta emot och skicka ut signaler. Det gör den genom att skicka signaler via hjärnbalken, ner i ryggraden och från ryggraden vidare ut i kroppen genom nerver. Kroppens nervsystem kallas för det perifera nervsystemet, medan hjärnan och ryggmärgen tillsammans kallas det centrala nervsystemet.

### **Signalering**

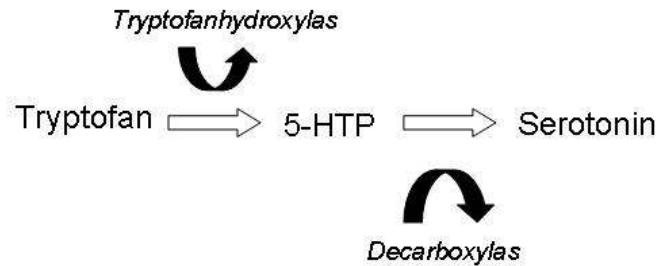
Hjärnan är uppbyggd av nervceller, neuroner, som skickar signaler mellan varandra. En neuron består av en cellkropp, en axon vilket är en förlängning av cellen, på axonens ände finns det dendriter där receptorerna sitter. Neuronen som skickar en signal kallas presynaptisk och den neuron som tar emot signalen kallas postsynaptisk. Neuronerna skickar sin signal till andra specifika neuroner i ett mönster beroende på vilken del av kroppen den ska påverka. Den vägen genom neuroner som signalen skickas kallas för en signalväg (pathway), och man säger att signalen projekteras genom signalvägen. Det finns specifika signalvägar för olika funktioner och områden i hjärnan, varje signalväg har ett eget namn.

Neuronen skickar sin signal med hjälp av neurotransmittorer, eller signalsubstanser som de också kallas. Det finns flera olika sorters neurotransmittorer anpassade till olika typer av neuroner och som alla används till olika sorters signaler. Neurotransmittorerna syntetiseras i neuronerna och förvaras i vesiklar tills de vid en signal släpps ut i synapsklyftan, där de binder till receptorerna på den postsynaptiska neuronerna. Efter en avklarad signal kan neurotransmittorn antingen tas upp i cellen igen av ett transportprotein eller brytas ner i synapsklyftan och signalen avslutas. (Reece *et al.* 2011)

### *Serotonin*

Serotonin, även kallat 5-HT, är en av de vanligaste och mest basala signalsubstanserna i hjärnan. Serotonerga neuroner har oftast sitt ursprung och sin cellkropp i hjärnstammen men sträcker sig med hjälp av sina axoner och dendriter över stora ytor. På det sättet används serotonin i princip i hela det centrala nervsystemet. De flesta projektioner med serotonin är vanliga kemiska synapser, men serotonin används också av celler för parakrin signalering, vilket innebär att signalsubstansen, i det här fallet serotonin, släpps ut och påverkar närliggande celler (Artigas 2013). Serotonin har en central roll i att reglera olika funktioner så som humör, ångest och oro, aptit, sömn och sexuellt beteende (Hirano *et al.* 2005).

Kroppen bildar serotonin genom att aminosyran tryptofan hydroxyleras till 5-HTP av enzymet tryptofanhydroxylas. 5-HTP kan sedan i sin tur omvandlas till serotonin med hjälp av med hjälp av enzymet decarboxylas (fig 1). Serotoninet förvaras i vesiklar i neuronerna och släpps ut i synapsklyftan vid en nervsignal. Serotonin kan binda till flera olika subtyper av receptorer på den postsynaptiska cellen. Efter signalen tas serotoninet upp igen av en transportör specifik för serotonin, SERT också kallad 5-HTT (Wong *et al.* 1995). SERT är en proteinmolekyl och kontrollerar koncentrationen av serotonin i synaptiska klyftan (Hirano *et al.* 2005). Tillbaka i den presynaptiska cellen kan serotoninet sen antingen återanvändas eller brytas ner av monoaminoxidas (MAO) till metaboliten 5-HIAA (Wong *et al.* 1995).



Figur 1. Illustration av syntetiseringen av serotonin där aminosyran tryptofan hydroxyleras av enzymet tryptofanhydroxylas till 5-HTP. 5-HTP omvandlas sen till serotonin av enzymet decarboxylas.

Det som kontrollerar det serotonerga systemet i hjärnan är flera olika system som bland annat det glutaminerga systemet från framförallt det prefrontala cortex, den främre delen av frontalloben, och det dopaminerga systemet från mitthjärnan. Det serotonerga systemet kontrolleras också mycket av självreglering med hjälp av receptorer av subtypen 1, kallade 5-HT<sub>1</sub>.

Låga doser av serotonin i hjärnan har visats ha en koppling till depression. En lägre koncentration av serotonin och metaboliten 5-HIAA har observerats i accumbenskärnan och hypotalamus hos deprimerade personer (Wong *et al.* 1995). Orsaken till den lägre nivån av serotonin är okänd och skulle kunna bero på flera faktorer, kanske minskad produktion av serotonin, ökad självreglering av serotoninivåer, eller ett underskott av tryptofan (Artigas 2013). En metod för att behandla depression borde alltså kunna vara att öka koncentrationerna av serotonin. Genom att tillföra tryptofan eller 5-HTP, som sen kan omvandlas till serotonin, och även en inhiberare av MAO har visats ge en antidepressiv effekt (Wong *et al.* 1995).

5-HT<sub>1</sub> receptorer spelar en viktig roll i systemet för självreglering av serotonin. När serotonin binder till receptorn öppnas kaliumkanalerna i cellen som då hyperpolariseras och utsläppet av serotonin minskar. Till slut minskar nivån av serotonin i alla områden av hjärnan. De här receptorerna fungerar som en säkerhetsspärr så att nivåerna av serotonin inte ska bli för höga, utan att hålla det serotonerga systemet homeostatiskt, alltså på en jämn nivå (Artigas 2013). För hög serotoninaktivitet, kallat serotonergt syndrom, kan vara livshotande (1177 Vårdguiden 2016).

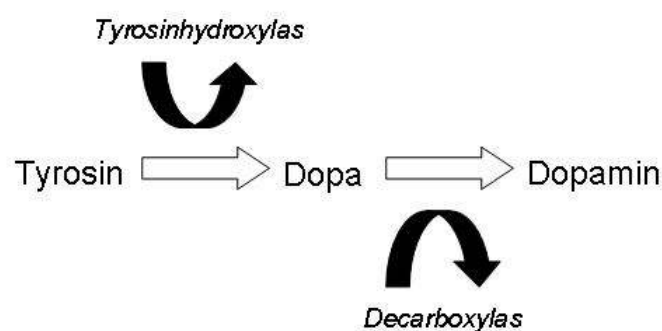
Vid användning av antidepressiva substanser skapas det större mängder av extracellulärt serotonin än vad som tidigare funnits. Det här serotoninet aktiverar 5-HT<sub>1</sub> receptorerna och ger en negativ återkoppling som resulterar i mindre utsläpp av serotonin. Antidepressiva substanser inhiberar alltså frisättningen av serotonin i sig. Efter en tid med regelbunden användning av läkemedlet verkar 5-HT<sub>1</sub> receptorerna bli mindre känsliga, den negativa återkopplingen minskar därmed, vilket gör att mer serotonin finns och ger en starkare signal. Det här skulle kunna förklara varför användning av antidepressiva läkemedel har en fördröjd effekt. Abnormaliteter hos 5-HT<sub>1</sub> receptorn har dokumenterats hos en del deprimerade personer. Personer med ovanligt hög densitet eller aktivitet av 5-HT<sub>1</sub> receptorer i hjärnan har ofta kraftiga humörsvingningar och svarar inte särskilt bra på antidepressiva läkemedel (Artigas 2013).

### *Dopamin*

Neurotransmittorn dopamin påträffas framförallt i den signalvägen som går från hjärnstammen till det frontala cortex och även inom det limbiska systemet. Det limbiska

systemet ansvarar för komplexa hjärnaktiviteter som känslor och minnen. Även den så kallade nigrostriatala signalvägen, aktiveras av dopamin. Den nigrostriatala signalvägen är en del av den hjärnaktivitet som kontrollerar rörelser och motorik (Blows 2000). Dopamin kontrollerar också belöningssystemet i hjärnan, belöningssystemet är involverat i flera olika funktioner som inlärning, aptit och motivation (Girault & Greengard 2004).

Dopamin fungerar ofta som en inhiberande neurotransmittor, som till exempel i den nigrostriatala signalvägen där dopamin inhiberar överdriven muskelspänning i en rörelse. En minskad nivå av dopaminerga neuroner i signalvägen resulterar i Parkinsons sjukdom där man får ökade muskelspänningar. Dopamin gör också att utsläpp av vissa hormoner minskar (Blows 2000).

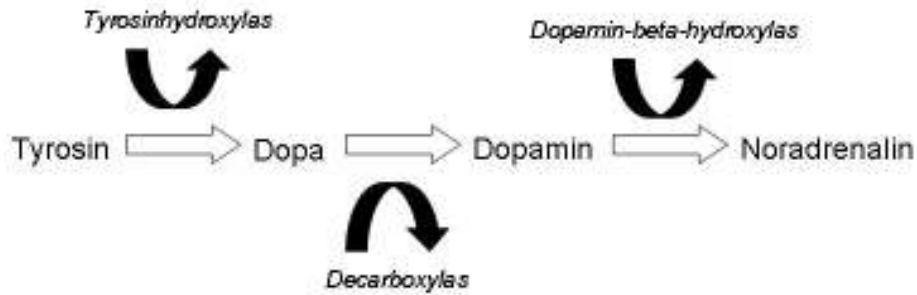


Figur 2. Illustration dopamins syntesväg. Aminosyran tyrosin omvandlas till dopa av enzymet tyrosinhydroxylas. Dopa blir sen omvandlat till dopamin med hjälp av enzymet decarboxylas.

Precis som noradrenalin syntetiseras dopamin från aminosyran tyrosin. Med hjälp av tyrosinhydroxylas blir tyrosin till dopa och med decarboxylas blir dopa till dopamin (fig 2). Efter en signal tas en del av dopaminet tillbaka upp av ett transportprotein specifikt för dopamin kallat DAT. En del av dopaminet bryts också ner i synapsklyftan av enzymet katekol-0-metyltransferas (COMT) (Blows 2000)

### *Noradrenalin*

Som en viktig neurotransmittor i det centrala nervsystemet är noradrenalin inblandat i flera olika processer så som bland annat humör, sömn, beteende och alerthet. Det är också inblandat i att kontrollera det endokrina systemet med hormoner och till stor del även det autonoma nervsystemet. Det autonoma nervsystemet styr ofrivilliga kroppsfunktioner som hjärtfrekvens, tarmrörelser och andra kroppsfunktioner (Zhou 2004).



Figur 3. Illustration av syntetiseringen av noradrenalin där aminosyran tyrosin hydroxyleras till dopa. Dopa omvandlas sen till dopamin av decarboxylas. Dopaminet omvandlas med hjälp av enzymet dopamin-beta-hydroxylas till noradrenalin.

Liknande serotonin så finns det en hög koncentration av noradrenerga neuroner i hjärnstammen där de har sin cellkropp. Noradrenalin skapas av aminosyran tyrosin. Tyrosin omvandlas till dopa genom att hydroxyleras av enzymet tyrosinhydroxylas, sen till dopamin av decarboxylas och sen vidare till noradrenalin av dopamin-beta-hydroxylas (fig 3). Precis som serotonin bryts det ned av MAO, eller av COMT som är samma enzym som bryter ner dopamin (Blows 2000). Efter en signal tas noradrenalin tillbaka upp av en transportör som är ett protein som kallas NET, precis som serotonin tas upp av sin transportör SERT, och signalen avslutas (Zhou 2004).

## Antidepressiva läkemedel

De idag vanligaste medicinerna som behandlar depression bygger på teorin om en kemisk obalans av neurotransmittorer i hjärnan, framförallt av serotonin men även noradrenalin och till viss del dopamin. Antidepressiva av den här typen ökar koncentrationen i hjärnan av serotonin men också av de andra neurotransmittorer. Men exakt hur läkemedlen ger en antidepressiv effekt är fortfarande inte helt känt (Wong *et al.* 1995), speciellt varför man inte ser en effekt av läkemedlen för än ca två till tre veckors användning (Benmansour *et al.* 2002). De antidepressiva preparaten som fungerar på de här sättet är TCA, SSRI och SNRI. De är även de preparat som framförallt används i Sverige idag. Andra antidepressiva läkemedel och metoder finns också men har andra mekanismer och biverkningar, eller är föråldrade. För att behandla depression nås bäst resultat genom att dels ta antidepressiva läkemedel, i kombination med det gå i någon form av psykoterapi. Den vanligaste typen av psykoterapi vid depression är kognitiv beteendeterapi (KBT). KBT går ut på att förändra sitt beteende och tankemönster (1177 Vårdguiden 2016).

### TCA

Tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) inhiberar återupptaget av både serotonin och noradrenalin, och till viss del även dopamin. Det gör preparatet genom att binda till transportproteinerna SERT och NET, men även till DAT. Det leder till en ökad extracellulär koncentration av både serotonin, noradrenalin och även dopamin i synapsklyftan (Wong *et al.* 1995).

Det finns två huvudtyper av TCA som skiljer sig i sin uppbyggnad. Den ena typen är tertiär TCA och har en tertiär aminogrupp. Den inhiberar främst upptaget av serotonin men även upptaget av noradrenalin. Den andra typen av TCA är sekundär TCA och har istället en sekundär aminogrupp. Den blockerar främst upptaget av noradrenalin och inte serotonin. Eftersom TCA inte är selektiv på sin målmolekyl så kan även den andra typen till viss del blockera serotonin upptaget (Wong *et al.* 1995, Gillman 2007).

Att TCA inte är så specifik till sina målmolekyler SERT, NET och DAT, gör att det också kan binda till andra molekyler och receptorer, som till exempel kolinerga receptorer och histaminreceptorer. Det kan leda till en rad olika biverkningar under en behandling med TCA. De här receptorerna påverkar flera olika faktorer i kroppen, så som sömn, både frivilliga och ofrivilliga muskelrörelser och blodtrycket. Ifall TCA binder till kolinerga receptorer kan det ge upphov till bland annat ett suddigt synfält och förstoppning, medan en bindning till histaminreceptorer kan resultera i viktökning, lågt blodtryck och trötthet (Wong *et al.* 1995). Däremot räknas trötthet inte alltid som en dålig biverkning då sömnproblem ofta är vanligt i en depression, därför skulle TCA lämpa sig till personer med stora sömnproblem (Gillman 2007).

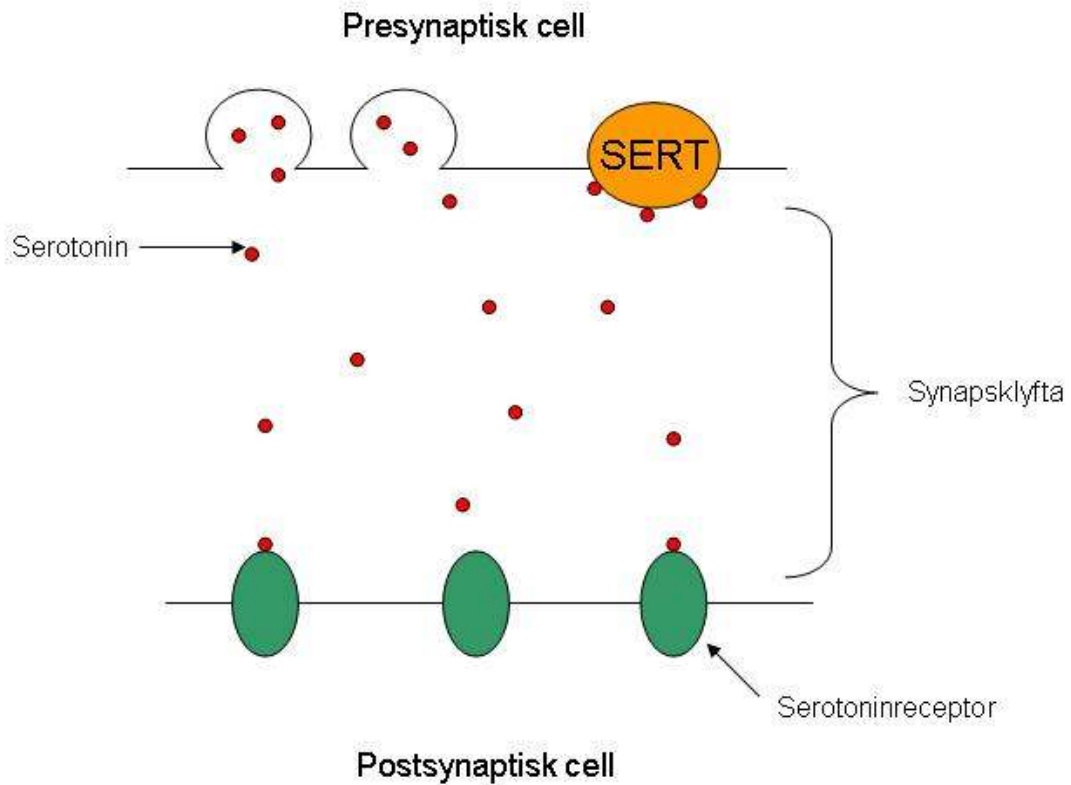
Idag är inte TCA det första antidepressiva läkemedlet som patienten ordineras att testa, istället börjar man med SSRI och SNRI som är mer moderna och har mindre biverkningar. Men TCA används fortfarande vid svårare depressioner och framförallt vid depressioner där psykotiska episoder förekommer (Stahl *et al.* 2002, Gillman 2007).

### **SSRI och SNRI**

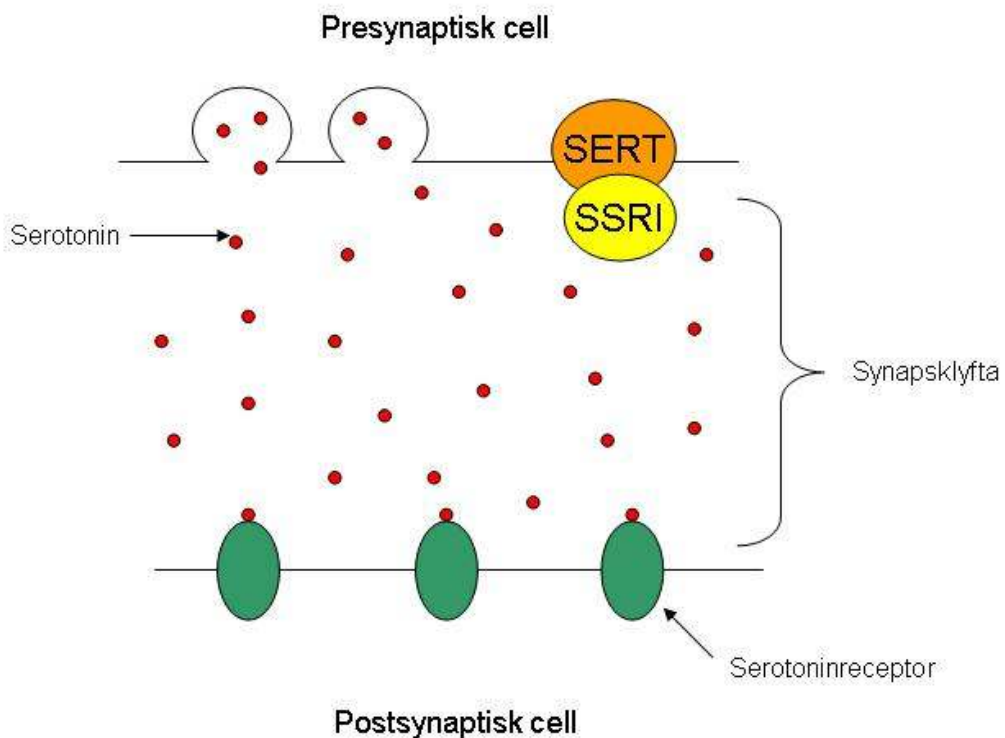
Under sent 80-tal lanserades de första antidepressiva läkemedlen av typen SSRI och SNRI (Wong *et al.* 1995). Idag finns det många olika alternativ av SSRI som citalopram, sertralín och paroxetin. Och venlafaxin och duloxetin av SNRI. Exakt hur de antidepressiva egenskaperna hos SSRI och SNRI fungerar vet man fortfarande inte idag men mycket forskning pågår (Wong *et al.* 1995, James *et al.* 2017). Till skillnad från TCA är både SSRIs och SNRIs mycket mer selektiva och binder inte till kolinerga- eller histaminreceptorer, de inhiberar inte heller upptaget av dopamin i samma utsträckning som TCAs.

Serotonin transportören SERT är målmolekyl för dåda SNRI och SSRIs. Genom att förhindra fortsatt serotoninets upptag ökar den serotonerg signalen (Hirano *et al.* 2005, James *et al.* 2017). Den aktiva substansen i SNRI binder även till noradrenalin transportören, NET. Det leder till dels en ökad serotonerg signal som hos SSRI, men även en ökad noradrenerg signal, när NET inte heller tar upp noradrenalin som normalt. I figur 4 illustreras det hur en serotonerg signal normalt ser ut och i figur 5 hur signalen ser ut vid medicinering med SSRI.





Figur 4. Illustration av en serotonerg signal. Vesiklar släpper ut neurotransmittorn serotonin i synapsklyftan där den binder till serotoninreceptorer. Transportproteinet SERT tar upp serotoninet tillbaka in i den presynaptiska cellen.



Figur 5. Illustration av en serotonerg signal tillsammans med SSRI. Vesiklar släpper ut serotonin i synapsklyftan där det binder med serotoninreceptorer. SERT är här blockerat av SSRI och tar inte upp lika mycket av serotoninet tillbaka in i den presynaptiska cellen. Det resulterar i en högre extracellulär koncentration av serotonin.

Det finns två centrala teorier om effekten av att transportproteinerna blockeras. En teori är att SSRI och SNRI genom att binda till transportproteinerna förändrar koncentrationen av SERT och NET i hjärnan och att deprimerade personer då skulle ha en onormalt hög koncentration av SERT och NET (James *et al.* 2017). En annan möjlighet som nästa teori förklarar är också att mängden av SERT och NET i hjärnan inte förändras, utan tillgängliga bindningsplatser på molekylerna minskar. Det i sin tur resulterar i att lika mycket serotonin inte kan binda till SERT. Likadant med NET, att lika mycket noradrenalin inte kan binda till transportören och transporteras inte tillbaka in i cellen. Att använda SSRI och förändra tillgängliga bindningsplatser verkar ge högre extracellulära koncentrationer av serotonin jämfört med att bara akut blockera SERT med andra medel än SSRI. (Benmansour *et al.* 2002).

Alla preparat av gruppen SSRI har en halogen, alltså till exempel en flour- eller klormolekyl, på sin fenylgrupp. Det är troligtvis halogenen som gör att SSRI binder specifikt till SERT och inte till NET. SNRIs har inte någon halogen bunden till sin fenylgrupp och kan därför binda till både SERT och NET (Zhou *et al.* 2009).

Till skillnad från TCA hämmar inte SSRI upptaget av dopamin, istället har man ofta sett att en viss reduktion av de extracellulära nivåerna av dopamin (Kugaya *et al.* 2003). Exakt hur nivåerna av dopamin skulle kunna sjunka efter kontinuerlig användning av SSRI, är ännu inte helt fastställt. En förklaring är att serotoninreceptorer som vanligtvis skulle reglera syntes och utsläpp av dopamin blir mindre känsliga efter en tids medicinering av SSRI. En annan förklaring som presenteras av Kugaya och medförfattare är att kontinuerlig användning av preparat av typen SSRI skulle kunna ge en ökad tillgänglighet av DAT, transportmolekylen som transporterar bort dopamin från synapsen efter en signal. En ökad tillgänglighet av DAT, med fler bindningsplatser eller ökad koncentration av molekylen, skulle då leda till en minskad koncentration av extracellulärt dopamin. Att nivåerna av dopamin minskar skulle kunna förklara några biverkningar av SSRI. Till exempel en lägre sexuell lust, då dopamin är en neurotransmittor som är central i bland annat lust (Kugaya *et al.* 2003).

## Diskussion

Det är flera processer i hjärnan som påverkas av antidepressiva, men framförallt neurotransmittorerna serotonin, noradrenalin och dopamin. Det är logiskt eftersom just de neurotransmittorerna är till störst del involverade med att påverka humöret och faktorer som ofta förändras i en depression så som lust, sömn och aptit. Simpelt sett borde högre nivåer än normalt av neurotransmittorerna göra en person gladare och må bättre. Eller om man har en lägre nivå av neurotransmittorerna när man är deprimerad och med antidepressiva får man en normal balans av signalsubstanserna igen, så borde man då må som vanligt igen. Men det är lite mer komplicerat än så och det är flera olika faktorer som spelar in. Just obalans mellan neurotransmittorerna är idag den centrala teorin till vad som orsakar en depression (Wong *et al.* 1995). Men exakt vad som skulle kunna orsaka den obalansen vet man inte.

Det som orsakar obalansen skulle kunna vara dels ett överskott av transportproteinet, eller för mycket av det enzymet som bryter ner signalsubstansen. Ett underskott av den aminosyran som används för att syntetisera neurotransmittorn ifråga är också en möjlighet. För serotonin skulle också onormalt många av den självreglerande receptorn 5-HT<sub>1</sub> eller abnormaliteter hos receptorn, kunna vara en anledning till en obalans av just serotonin. Det skulle självklart också kunna vara en kombination av flera av de olika orsakerna, och dessa kan variera mellan personer. Men eftersom hjärnans olika system är tätt sammankopplade påverkar en onormal balans i ett av systemen även de andra systemen mer eller mindre, då de ofta också reglerar

varandra (Artigas 2013). Mer studier på vad som faktiskt orsakar en depression skulle behövas, speciellt eftersom man då skulle kunna anpassa den antidepressiva medicinen och göra den mer effektiv så att den kan verka enbart där den faktiskt skulle behövas. Ifall man skulle kunna ta reda på exakt vad som orsakar en individs depression skulle man också kunna ge en medicin som behandlar just den individens orsak till depressionen. Det skulle göra att patienten inte behöver prova sig igenom flera olika sorters antidepressiva för att hitta den som passar personen bäst, så som ofta är fallet idag (1177 Vårdguiden 2016).

### **Fördröjd effekt**

Vid en behandling med antidepressiva läkemedel dröjer det ett tag innan man ser någon effekt, det brukar ta ca två till tre veckors medicinering men en större märkbar effekt kan dröja ännu längre, upp till ett par månader (Benmansour *et al.* 2002). Varför den antidepressiva effekten dröjer vet man inte heller och är svårt att fastställa då man inte heller vet exakt hur transportörerna blockeras, eller om det är någon annan faktor som spelar in med tanke på fördröjningen. Teorierna om anledningen till den fördröjda effekten baserar sig på teorier. Baserat på teorin om att antidepressiva förändrar tillgängligheten av transportörerna tror man främst att fördröjningen skulle bero på just ombalanseringen av koncentrationerna i hjärnan av transportproteinerna, vilket skulle ta tid för hjärnan att åstadkomma (James *et al.* 2017). Nästa teori är baserad på teorin om att antidepressiva förändrar antalet tillgängliga bindningsplatser på transportmolekylen så att lika mycket av neurotransmittorn inte kan binda till transportören. Den innebär att bindningsplatserna inte minskar direkt när den aktiva substansen binder till transportören. Utan att bindningsplatserna börjar minska först efter ett tag. Alltså skulle det ta tid innan man ser en märkbart ökad koncentration av neurotransmittorn (Benmansour *et al.* 2002).

### **Effektivitet och biverkningar**

Den största likheten mellan TCA, SSRI och SNRI är att de riktar in sig på att binda till transportproteinet och som på så vis inhiberas från att ta upp transportörens specifika neurotransmittor. Skillnaden ligger i hur hög förmåga preparatet har att binda till olika transportörer. SSRI har lägst effekt då det bara binder till SERT, SNRI något högre som binder till både SERT och NET, och TCA har högst då det binder till både SERT, NET, DAT och även till andra receptorer, till exempel histaminreceptorer, som då ger biverkningar. Anledningen till att preparaten kan binda till olika molekyler ligger i deras molekylära struktur. SSRI och SNRI har båda liknande molekylär struktur. Det som framförallt skiljer SSRI och SNRI:s molekylära struktur är att SSRI har en halogen bunden till fenylgruppen. SNRI har också en fenylgrupp, men ingen halogen bunden till den. SNRI binder till NET i en slags ficka på NETs molekyl. SSRI kan inte binda till NET i den här fickan på grund av sin halogen som då antagligen gör att SSRI:s molekyl inte kommer igenom öppningen. SERT har en liknande molekylstruktur som NET, men platsen där SSRI eller SNRI ska binda är öppnare och mer tillgänglig. Vilket i sin tur leder till att både SNRI och SSRI med sin halogen får plats att binda till SERT. TCAs molekylära struktur skiljer sig mycket åt från både SSRI och SNRI. Uppenbarligen passar TCAs molekylära struktur också i fickan till bindningsplatsen hos både SERT och NET. TCA har en hög affinitet, alltså en hög förmåga att binda till en molekyl. Det är just den höga affiniteten som gör TCA ett mycket starkare läkemedel. Men det är också höga affiniteten som gör att TCA ger mer biverkningar. (Zhou *et al.* 2009)

Eftersom TCA ger så många biverkningar skulle man kunna säga att SSRI och SNRI är bättre preparat, även om de också har biverkningar men inte alls i samma utsträckning som TCA. Men TCA är också ett starkare läkemedel och eftersom det binder alla de nämna

transportörerna, även till DAT och ökar nivåerna av dopamin vilket varken SSRI eller SNRI gör, man kan då säga att det istället är TCA som är det bättre antidepressiva läkemedlet. Då SNRI binder till både SERT och NET borde det ha en större antidepressiv effekt än SSRI som bara blockerar SERT, och viss forskning visar det, men en del forskning visar även på att det inte är så. En del studier visar också att en kombination av de olika preparaten skulle vara den bästa behandlingen men det finns det inte så många studier specifikt på det området så mer forskning skulle kunna göras.. Det som fungerar bäst i teorin fungerar inte alltid bäst i praktiken. Men överlag så fungerar SSRI och SNRI bra för lindriga och medelsvåra depressioner och TCA för svårare depressioner och hjälper mer vid djupare depressioner som innehåller andra problem som psykoser (Stahl *et al.* 2002). Det finns ingen entydig forskning för att SNRI skulle fungera bättre än SSRI (Valuck *et al.* 2016). TCA kan även påverka sömnen positivt vilket många patienter med depression ofta har problem med. Men det betyder inte heller att patienten ska behöva använda just TCA bara för att patienten har sömnproblem också, utan det kanske snarare vore bättre att använda SSRI eller SNRI tillsammans med något sömnmedel om patienten har stora problem med sömnen. Med tanke på de andra kraftiga biverkningarna och att TCA just är starkare och man kanske inte har en så svår depression (Gillman 2007). Det är svårt att säga vilket av preparaten som skulle vara det bättre, eller kanske till och med bäst, då varje depression är olika och vad som hjälper en är väldigt individuellt.

Det är svårt att säga vilket av preparaten som är effektivast, speciellt mellan de olika substanserna inom grupperna, som till exempel mellan citalopram och sertralin som båda är SSRI. Det är på grund av att studier om antidepressiva läkemedels effektivitet ofta sponsras av olika läkemedelsföretag och då också ofta är partiska till de läkemedel företaget producerar, eftersom de såklart vill framstå som att de har den bästa produkten att sälja (Gillman 2007).

#### *Minskade nivåer av dopamin*

Då användningen av SSRI ibland har resulterat i sänkta nivåer av dopamin skulle det göra SSRI mindre lämplig som antidepressiv substans främst för svårare depressioner som kanske redan har låga koncentrationer av dopamin i hjärnan. Att SSRI skulle minska nivåerna av dopamin och hur det går till är oklart och ett område som det inte finns mycket forskning på. Men de här lägre nivåerna av dopamin skulle förklara varför man kan få en minskad sexlust under användning av antidepressiva läkemedel, som är en av de vanligaste biverkningarna (Kugaya *et al.* 2003). Man borde också undersöka om andra antidepressiva så som SNRI har samma effekt, och hur det här påverkar effektiviteten, kanske är det just minskningen av dopamin som gör att den antidepressiva effekten dröjer.

#### **Sammanfattning**

Avslutningsvis så påverkar just TCA, SSRI och SNRI främst nivåerna av neurotransmittorerna serotonin, noradrenalin och dopamin i hjärnan. Det finns för- och nackdelar med alla tre grupperna av antidepressiva, även om TCA har störst biverkningar så väger kanske fördelarna upp nackdelarna för den person som TCA passar bäst för. Det är svårt att säga vilket läkemedel som är effektivast eller det bättre då det är väldigt individuellt vilken medicin man reagerar som bäst på, det som har högst antidepressiv effekt på pappret fungerar inte alltid bäst för alla personer och fungerar inte i praktiken. Fortfarande är det väldigt mycket vi inte vet om hur antidepressiva läkemedel påverkar de olika processerna i hjärnan och mer forskning behövs. Dels för en större förståelse av depressioner och antidepressiva substanser men också för att få effektivare mediciner som kan hjälpa fler. Att ta reda på mer och kunna förstå just vad som orsakar en depression tycker jag är en viktig del

i att förstå varför och hur dagens antidepressiva läkemedel har sin effekt, men också för att i framtiden kunna ta fram bättre och effektivare antidepressiva läkemedel.

## Tack

Jag vill tacka Anna Rosling för handledning och hjälp med mitt arbete. Även ett tack Gustav Thurell och Emma Larsson Malmqvist för värdefulla kommentarer och återkoppling. Jag vill också tacka Anton Johansson för stöd under skrivprocessen.

## Referenser

- 1177 vårdguiden. 2016. Depression. WWW-dokument 2016-09-05:  
<https://www.1177.se/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Depression/>. Hämtad 2017-11-19.
- Artigas F. 2013. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacology & Therapeutics* **1**: 119-131.
- Benmansour S, Owens W, Cecchi M, Morilak D, Frazer A. 2002. Serotonin Clearance In Vivo Is Altered to a Greater Extent by Antidepressant-Induced Downregulation of the Serotonin Transporter than by Acute Blockade of this Transporter. *Journal of Neuroscience* **15**: 6766-6772.
- Blows W. 2000. Neurotransmitters of the Brain: Serotonin Noradrenaline (Norepinephrine), and Dopamine. *Journal of Neuroscience Nursing* **4**: 234-238.
- Folkhälsomyndigheten. 2017. Depression – ett stort folkhälsoproblem som kan förebyggas. WWW-dokument 2017-04-06: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2017/april/depression-ett-stort-folkhalsoproblem-som-kan-forebyggas/>. Hämtad 2017-11-19.
- Gillman PK. 2007. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology* **6**: 737-748.
- Girault J, Greengard P. 2004. The Neurobiology of Dopamine Signaling. *Archives of Neurology* **5**: 641-644.
- Hirano K, Kimura R, Sugimoto Y, Yamada J, Uchida S, Kato Y, Hashimoto H, Yamada S. 2005. Relationship between brain serotonin transporter binding, plasma concentration and behavioural effect of selective serotonin reuptake inhibitors. *British Journal of Pharmacology* **5**: 695-702.
- James G, Baldinger-Melich P, Philippe C, Kranz G, Vanicek T, Hahn A, Gryglewski G, Hienert M, Spies M, Traub-Weidinger T, Mitterhauser M, Wadsak W, Hacker M, Kasper S, Lanzenberger R. 2017. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Interregional Relation of Serotonin Transporter Availability in Major Depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, doi 10.3389/fnhum.2017.00048.
- Kugaya A, Seneca N, Snyder P, Williams S, Malison R, Baldwin R, Seibyl J, Innis R. 2003. Changes in Human In vivo Serotonin and Dopamine Transporter Availabilities during Chronic Antidepressant Administration. *Neuropsychopharmacology* **2**: 413-420.
- Reece J, Urry L, Cain M, Wasserman S, Minorsky P, Jackson R. 2011. *Campbell Biology*. 9:e upplagan. Pearson education, San Francisco.
- Stahl S, Entsuah R, Rudolph R. 2002. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biological Psychiatry* **12**: 1166-1174.
- Valuck R, Libby A, Anderson H, Allen R, Strombom I, Marangell L, Perahia D. 2016. Comparison of antidepressant classes and the risk and time course of suicide attempts in adults: propensity matched, retrospective cohort study. *The British Journal of Psychiatry* **3**: 271-279.

- Wong D, Bymaster F, Engleman E. 1995. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sciences* **5**: 411-441.
- Zhou J. 2004. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *DRugs of the future* **12**: 1235-1244.
- Zhou. Z, Zhen J, Karpowich N, Law C, Reith M, Wang D. 2009. Antidepressant specificity of serotonin transporter suggested by three LeuT-SSRI structures. *Nature Structural & Molecular Biology* **6**: 652-657.

## **[Hur påverkar antidepressiva vår hjärna?]: etisk bilaga**

Therese Larsson

Självständigt arbete i biologi 2017

### **Etisk reflektion**

Antidepressiva läkemedel används idag ofta inom vården, ändå vet man fortfarande inte helt hur de påverkar oss och våra hjärnor förutom att de har en antidepressiv effekt. Mycket forskning pågår, dels på djur men det förekommer också mycket studier på människor. I studier som involverar människor ger man preparat till dels en grupp med deprimerade personer, men även till en grupp friska personer. Frågan är, bör man inkludera friska människor i kliniska studier?

Att ge läkemedlet till en grupp med friska personer och inte bara deprimerade personer är också viktigt då man kan tydligare se andra effekter än bara de antidepressiva. Man kan också se ifall den antidepressiva effekten är en placeboeffekt hos de deprimerade personerna och att läkemedlet då egentligen inte har någon direkt effekt. Genom att inkludera friska personer i studien kan man också studera skillnaderna mellan en deprimerad hjärna och en frisk hjärna.

Det skulle kunna finnas en risk för effekter av medicinen hos de friska personerna som inte uppstår hos de deprimerade. Även fast preparaten är noggrant testade på försöksdjur så som möss så kan preparaten ha andra effekter på människor. De friska personerna skulle också få de biverkningar medicinen medför, utan att få den positiva effekten som de deprimerade får när de förhoppningsvis börjar må bättre. Vanliga biverkningar av antidepressiva läkemedel inkluderar ofta, beroende på läkemedlet, viktuppgång, trötthet och en minskad sexuell lust.

Men studier på människor är nödvändiga för läkemedel och kan inte alltid ersättas av djurförsök. Eftersom att hjärnorna skiljer sig mellan människor och till exempel möss. Det är inte säkert att läkemedlet har samma effekt på människor och djur. För att ett läkemedel ska bli godkänt för att få säljas måste det gå igenom år av tester. Dessutom är de här studierna ofta beroende av att kunna kommunicera med testpersonen om humör etc. Vilket blir svårare om man gör försöken på djur. Alltså borde studier på människor göras, och inkludera även friska människor. Men personerna måste självklart gå med på studien själva, även de deprimerade personerna.

### **Forskningsetik**

Jag har använt källor från vetenskapliga tidskrifter och även tillförlitliga myndigheters hemsidor, till exempel folkhälsomyndigheten och 1177 vårdguiden. Jag tycker att jag har redovisat fakta på ett öppet sätt och beskrivit de olika teorierna som finns. Där det inte är mina egna tankar som beskrivs har jag refererat en källa. Och när det är mina egna tankar har jag visat det på ett tydligt sätt och till exempel skrivit "jag tycker".