

Gjessings laboratorium 1959–1996

Michael 2024; 21: 446–455

doi:10.56175/michael.11936

Da Rolv Gjessing døde i 1959, opphørte de systematiske undersøkelsene av pasienter med periodiske svingninger i mental status, som han hadde utført i laboratoriet ved Dikemark sykehus. I denne kronikken gir jeg noen eksempler på biologisk forskningsaktivitet i laboratoriet etter Gjessings tid. Svingninger i psykisk status har lenge fascinert meg, og jeg beskriver her hvilke mekanismer som pleier å gi opphav til biologiske rytmer.

Et forunderlig fenomen innen psykiatrien er svingninger med regelmessige perioder i pasientens tilstand. Slike iakttakelser kan vekke en mistanke om at disse skyldes biologiske prosesser i pasienten, uavhengig av ytre påvirkninger. Det har kanskje vært slike vurderinger som lå bak de omfattende undersøkelsene som Rolv Gjessing (1887–1959) utførte på pasienter innlagt ved Dikemark sykehus med diagnosen periodisk katatoni (1).

Både psykisk tilstand, fysiologiske prosesser og biokjemiske markører som var tilgjengelige på Gjessings tid, ble registrert med korte tidsintervall over lang tid, og de viste stor samvariasjon. En rekke vitenskapelige arbeider med omstendelige tabeller, grafiske framstillinger av svingningene, til og med utslørte foto av pasienten, ble publisert før og etter annen verdenskrig. Figur 1 viser et typisk eksempel på slike kurveforløp (2).

Det beundringsverdige med Rolv Gjessing var hvordan han på en så stenisk og systematisk måte utførte og registrerte disse målingene. Med ettertidens kunnskap og etterpåklokskap kan vi si at selv om samvariasjonene som han observerte, var slående, førte de ikke til klarlegging av de underliggende biologiske mekanismene som var ansvarlig for de periodiske svingningene. Da mer sofistikerte analysemetoder av viktige biomolekyler eller deres metabolitter (nevrottransmittere, ulike hormoner, aminosyrer, puriner og pyrimidiner) ble tilgjengelig, hadde dessverre Rolv Gjessings under-

søkelsesopplegg blitt avviklet på grunn av mangel på personell, og ingen har i ettertid fortsatt med dette på samme nitide måte.

Kursending etter Rolv Gjessing

Det skal gis betydelig anerkjennelse til Rolv Gjessings sønn, legen Leiv Gjessing (1918–1996), som tidlig fikk mange nye biokjemiske analysemetoder til laboratoriet, blant annet kromatografi på kolonne eller i to dimensjoner på papir. Disse metodene ble anvendt mer sporadisk på prøver fra enkeltpasienter og var ikke lenger basert på en rekke serielle prøver. Den kronobiologiske tenkemåten kom altså i bakgrunnen.

Forskningen fortsatte langs andre veier, gjerne som vitenskapelig samarbeid med utenlandske sentre. Dette resulterte i en rekke publikasjoner, ofte i høyt profilerte fagtidsskrifter. Noen få eksempler skal nevnes. Det ble blant annet påvist en feil i omsetningen av aminosyren tyrosin, og en annen hvor ornitin og homocitrullin var involvert. Begge disse kunne korrigeres ved hjelp av diett (3). En undersøkelse av eldre pasienter tydet på at mangel på tryptofan kunne være assosiert med mentale forstyrrelser, noe som også kunne få terapeutiske konsekvenser i form av tilskudd av denne essensielle aminosyren (Leiv Gjessing, personlig meddelelse).

Det vakte stor oppmerksomhet, også internasjonalt, da laboratoriet i 1974 kunne vise at det var betydelig forhøyede mengder av dipeptidet homocarnosin (dannet av aminosyrene GABA og histidin) i spinalvæske hos tre søsken med spastisk paraparese og mental retardasjon (4). Dette funnet ble fulgt opp med ulike undersøkelser i mange år etterpå for å klarlegge den biokjemiske årsaken. Først i 2018 har man kunnet knytte den kliniske tilstanden til mutasjoner i genet *SPG11* (5). Sammenligning med andre pasienter tyder derimot ikke på at det høye nivået av homocarnosin hos de tre søsknene har noe med genfeilen å gjøre, så dette funnet er foreløpig uforklart. Ut fra andre data anføres det fortsatt at den metabolske defekten som gir opphav til homocarnosinemi, har usikker klinisk betydning.

At laboratoriet på Dikemark hadde fått tilgang til flere nye avanserte instrumenter og målemetoder for ulike biokjemiske markører, førte til at det kunne betjene mange andre norske sykehus med slike analyser. I mange år hadde laboratoriet en slags landsfunksjon på ulike biokjemiske områder, blant annet måling av aminosyrer i spinalvæske, plasma og urin for diagnostikk av metabolske sykdommer samt bestemmelse av katekolamin- og indolmetabolitter i urin ved diagnostikk og behandlingskontroll av nevroendokrine svulster. Allerede før nedleggelsen i 1996 hadde disse analysene gradvis blitt overtatt av Avdeling for medisinsk biokjemi ved Rikshospitalet.

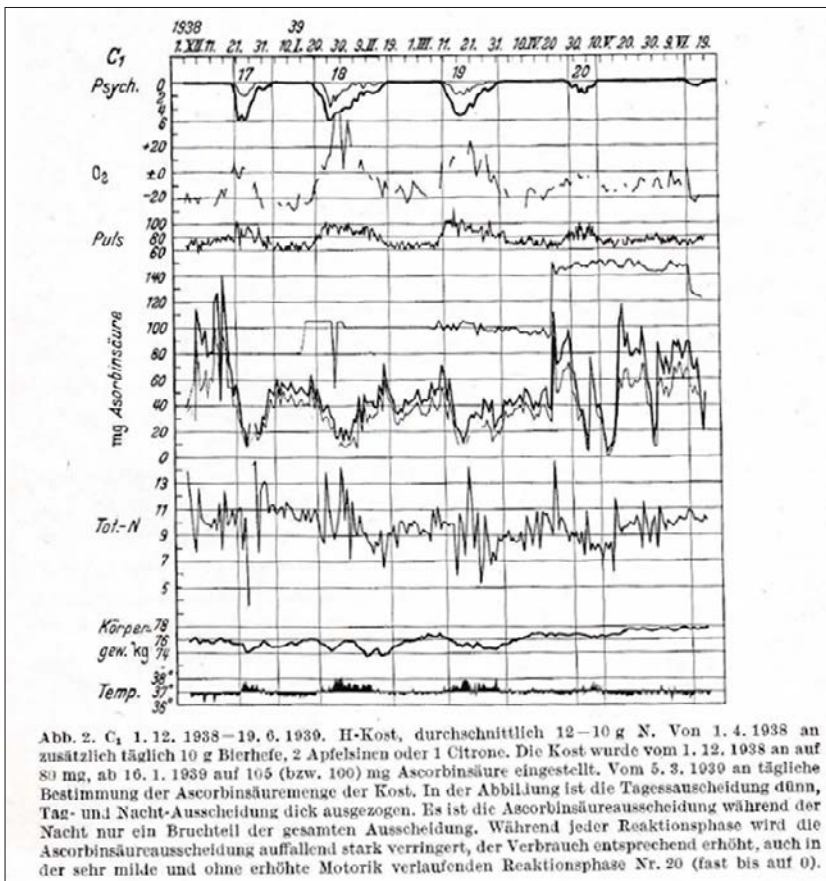
Mine år på Dikemark

Etter at jeg hadde hatt en undervisningsstilling ved Fysiologisk institutt i Oslo, som vikar for professor Bjarne Waaler (1925–2007) de to siste årene hans som rektor, anbefalte overlege Ludvig Reichelt (1933–2016) meg å starte på en spesialistutdannelse i medisinsk biokjemi på laboratoriet ved Dikemark i 1984. Dette ble en lærerik tid, spesielt med hensyn til å forstå mer av biologisk psykiatri og den tankegang som lå bak de undersøkelser som tidligere var blitt utført ved laboratoriet. Jeg forsøkte, med stor respekt for den tidligere historie ved laboratoriet, å bygge opp ny forskningsaktivitet omkring perifer sympatisk aktivitet og hvordan dette kunne relateres til psykiske tilstander.

I 1986 ble laboratoriet omformet til et forskningsinstitutt for nevropsykiatri, og året etter ble aktiviteten flyttet fra det brannfarlige loftet på *Bjørkelili* til mer tidsriktige og nyoppussede lokaler i paviljongen *Pensjonatet*. Der ble det i tillegg til de biokjemiske analysene utviklet nye metoder for registrering av markører for perifer sympatisk aktivitet: hudkonduktans, hudtemperatur og perifer blodgjennomblødning (6). En rekke studier ble gjennomført både på pasienter med ulike psykiske tilstander og hormonsykdommer. En kinesisk doktorgradsstudent, Zhi-Gui Qiao, forsvarte sin doktorgrad i 1993 innen dette feltet (7). Jeg var hans veileder, og ble laboratoriets leder etter at Leiv Gjessing gikk av med pensjon i 1988.

Disse nye metodene ble møtt med stor entusiasme hos Leiv Gjessing som øynet muligheten for å kunne ta opp igjen arbeidet med repeterte målinger på pasienter med periodiske svingninger i mental status, etter samme mønster som hans far hadde gjort. Men alt har sin tid. Allerede da var prosessen med å overføre en større del av pasientene ved Dikemark til primærhelsetjenesten, og nedbyggingen av sykehuset hadde startet. Det kom årlige budsjettreduksjoner, og det manglet dedikert personell til slike forskningsoppgaver. Til slutt ble den lille resterende laboratorievirksomheten formelt overført til Psykofarmakologisk avdeling ved Psykiatrisk klinikk Vinderen 1. januar 1996, parallelt med at Dikemark sykehus ble nedlagt som egen etat, og lagt inn under Ullevål sykehus.

I ettertid kan en reflektere over hvorvidt kronobiologiske prosjekter hadde vunnet fram i den harde kampen om forskningsbevilgninger. Et annet forhold er om de regionaletiske komiteene ville ha godkjent slike studier, som unektelig vil være en belastning for pasientene, og der den terapeutiske fordelene ved å delta ikke ville være forlokkende nok.



Figur 1. Kurver som viser periodiske svingninger i ulike parametere hos en av Rolv Gjessings pasienter med periodisk katatoni (2).

Kronobiologi i biokjemi og fysiologi

Biologiske rytmer er en naturlig følge av reguleringen av ulike kjemiske og fysiologiske prosesser i alle levende individer, og menneskets sinn er neppe noe unntak. Dette kalles *kronobiologi*, er nær knyttet til fagfeltet *kybernetikk* (prosesstyring eller reguleringsteori) og er viktig for individets homeostase, tilpasning til endringer og overlevelse.

De fleste prosesser i kroppen er regulert ut fra prinsippet om *negativ tilbakekopling*. Dette er en effektiv måte til å holde noe relativt konstant eller å følge forløpet av et referansesignal. Et utall biologiske systemer er innrettet slik. Figur 2 viser en skisse over et enkelt, ett-trinns regulerings-system med negativ tilbakekobling.

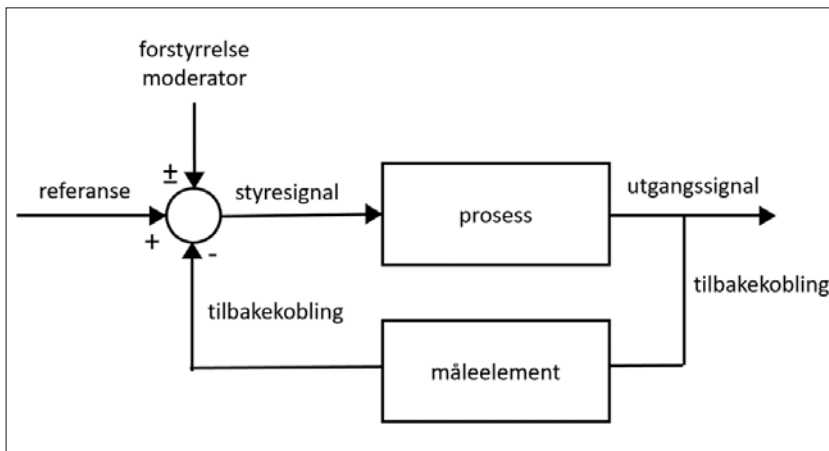
Ofte er det flere slike reguleringssystemer i serie. Eksempel på dette er aksens hypothalamus-hypofyse-perifert målorgan, der tilbakekoblingen skjer på flere nivåer. Dessuten kan det være flere systemer som fungerer parallelt, noe som vi blant annet finner lokalt i skjoldbruskkjertelen for regulering av tyroksinproduksjonen. Med en konstant referanse forsøker reguleringssystemet å holde utgangssignalet stabilt. Dette kalles homeostase. Et eksempel på et slikt system er kroppens temperaturregulering, der en viktig form for moderatorsignaler er fra sirkulerende interleukiner ved infeksjoner. Disse øker det sentrale settpunktet for temperatur og fører til feber. Hvis leddene i reguleringssløyfen overfører styresignal og utgangssignal uten tidsforsinkelse, lineært (utgangssignal er proporsjonalt med inngangssignalet), og det ikke finnes ytre forstyrrelser, vil systemet tendere til å holde utgangssignalet konstant uten svingninger. Finnes det derimot i reguleringssystemet mekanismer som tar tid, eller som har en ikke-lineær signaloverføring, kan dette skape periodiske variasjoner. Tidsforsinkelser kan også være knyttet til ulike former for transport: inne i cellen ved diffusjon eller via spesifikke transportproteiner, over membraner gjennom passive kanaler eller aktive transportproteiner, mellom nærliggende celler ved diffusjon av mindre enkeltmolekyler eller vesikler med avsnørt celleinnhold (eksosomer). Signalstoffer kan i tillegg nå fjerntliggende celler ved sirkulasjon i blod, lymfe, galle og tarminnhold. Hver av disse kan ha sine spesifikke tidskonstanter som gjenspeiles i hvilke svingefrekvenser reguleringssystemet oppviser. Periodetiden kan da veksle mellom få millisekunder og mange timer. Eksempler her er elektrisk aktivitet i hjernens nerveceller slik vi måler det med EEG, såkalt spikeaktivitet i hypothalamiske og hypofysære biomolekyler (f.eks. ACTH, veksthormon og gonadotropiner), hjertets pulsrytme, sultfølelse og dag-natt-rytmen i hypofysehormonene (ACTH, prolaktin) samt epifysehormonet melatonin. Der prosesser med vekst inngår som et ledd i signaloverføringen, fører dette som regel til lengre periodetider. Menstruasjonsyklus hos kvinner er et godt eksempel på dette siste. Her oppstår det avvik fra linearitet i midtre del av menstruasjonssyklus, ettersom tilbakekoblingen fra steroidhormoner produsert av follikkelceller i ovarier til cellene i hypothalamus/hypofyse, plutselig endres fra å være *negativ* til å bli *positiv*. Dette fører til en «selvforsterkende» prosess med kraftig økning av gonadotropinet luteiniserende hormon (LH), som stimulerer follikkelen, slik at egget til slutt kastes ut. Så må et nytt egg vokse og modnes, og dette tar om lag én måned.

Overføringen av genetisk informasjon i DNA til det endelige produktet, for eksempel proteiner som danner strukturelementer, signalsubstanser eller metabolitter, er dels transport og dels vekst:

DNA → mRNA → protein → struktur/metabolitter.

Tilbakekoblingssignalet fra metabolitter i cytosol til promotorområder for gener i cellekjernen kan ta varierende grad av tid. Periodetiden for en substans er dessuten ikke bare avhengig av dens produksjonshastighet, men også av faktorer knyttet til degradering og utskillelse fra kroppen.

En spesiell tilbakekobling av denne typen er døgnvariasjonen som har sitt opphav i en samling nevroner i nucleus suprachiasmaticus i fremre hypothalamus. Disse genererer en slags biologisk klokke med ganske konstant periodetid på 24 timer. Rytmen kalles *circadian* som er avledet fra latin: om lag en dag (8). Den viktigste moderatoren (se figur 2) er skiftet mellom lys og mørke i løpet av døgnet og som justerer det til å bli 24 timer. Hvis individet blir isolert i stummende mørke, vil grunnrytmen persistere over lang tid, men da som regel med en periodetid på litt over 24 timer. I en serie forsøk med lysbehandling av pasienter med depresjon (sesongbetinget og ikke-sesongbetinget) ble det vist at lys påvirker utskillelse av tre hormoner, som dannes i hjernen. Effekten var størst og raskest for melatonin, deretter kom prolaktin, mens kortisolrytmen syntes mer resistent mot en umiddelbar endring (9). Imidlertid tilpasser disse rytmene seg til den lokale klokken som benyttes der individet befinner seg i. Dette har alle som krysser mange lengdegrader i øst-vest-retning, opplevd, og det viser effektiviteten av lys som moderator. Det tyske ordet «Zeitgeber» benyttes ofte om denne justeringen.



Figur 2. Reguleringsystem med negativ tilbakekobling. Sirkelen der signal fra referanse, tilbakekobling og moderator møtes, kalles komparator, og det blir nettosummen av disse som bestemmer størrelsen på styresignalet.

Fourier-transformasjon er en standardisert matematisk metode for å finne spesifikke frekvenser i kurver med tidsvariasjon. Ikke sjelden oppdager en da at det finnes flere regelmessige perioder i et signal. Dette kan indikere at det finnes ulike typer parallelle reguleringsløyper for det en studerer.

Vitenskapsmannen Franz Halberg (1919–2013) startet den moderne forskningen av kronobiologi. Fra Minneapolis ledet han gjennom mange år en lang rekke studier av rytmer i menneskekroppen. De fant et bredt spektrum av periodetider for ulike komponenter som blant annet benyttes til medisinsk diagnostikk (10–13). Kjennskap til disse er viktig for etablering av referansegrenser og aksjonsgrenser for påvisning av patologiske tilstander samt korrekt valg av prøvetidspunkt for sykdomsmarkører.

Anvendelse i psykiatri

Med kunnskapen om hvordan ulike biologiske prosesser i organismen kan generere rytmer i de fenomener vi observerer, er det kanskje ikke så rart at de tidsvariasjoner vi ser ved psykiatriske lidelser, kan ha lignende årsaker. Det finnes etter hvert en rikholdig litteratur som beskriver tidsvariasjon i de psykiske symptomene (14–17). En stor del omhandler forstyrrelser i søvn og dag-natt-rytmer, men sjelden er de underliggende biokjemiske mekanismene godt kartlagt.

Selv om tilstanden katatoni har fått fornyet interesse (18), har ikke tidsvariasjonene ved den periodiske formen som Rolv Gjessings beskrev, ennå fått sin biologiske forklaring. Før laboratoriet ved Dikemark sykehus ble lagt ned, foretok vi registrering av fysiologiske variabler (hjerterpuls, elektrodermal aktivitet og hudsirkulasjon) sammen med måling av frie aminosyrer i blodet én gang per uke over lang tid hos en pasient. Hun hadde etter alle kriterier en tilsvarende periodisk tilstand som Gjessing beskrev. Det var en ganske konstant periodetid på ca. 11 uker i den psykiske tilstanden, skåret av klinikere på en Likert-skala. Vi fant tilsvarende variasjoner i nivået av mange aminosyrer, og det var høy korrelasjon til de psykiske svingningene, men med ulik fase. Ulike aminosyrer nådde topp- og bunnpunkt til forskjellig tid som klinisk status, men alltid med samme kurveform og med en fast tidsdifferanse fra syklus til syklus. Ut fra periodetidens lengde er det grunn til å anta at en eller annen form for vekstprosess må være involvert. Nivået av aminosyrer i blod er avhengig av proteininntak, men også av nedbrytning og utskillelse i nyrene. Ettersom prøven av denne pasienten var tatt fastende til samme tid om morgenen, kan variasjonen i aminosyrer peke på en underliggende mekanisme med oppbygning og nedbryt-

ning av proteiner. Faseforskjellen mellom de ulike aminosyrene er også en interessant observasjon.

Jeg bør nok selv ta ansvaret for at disse observasjonene dessverre ikke ble publisert den gang. Det hadde dels sammenheng med manglende forhåndssøknad til etisk komité, manglende pasientsamtykke samt den litt uoversiktlige situasjonen som oppstod ved at forskningsaktiviteten ble avvirket i forbindelse med flyttingen av laboratoriet til Vinderen (19). Nå, etter mange års arbeid ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet med biokjemiske avvik ved sjeldne metabolske sykdommer, har jeg observert at mange av disse pasientene også har betydelig innslag av psykiatriske symptomer. Det er derfor med et visst vemod jeg konstaterer at verken vi her i Norge eller tilsvarende spesiallaboratorier i andre land hittil har viet særlig oppmerksomhet til kronobiologiske aspekter ved slike tilstander.

Veien videre

Denne artikkelen forsøker å knytte periodisitet i den psykiske tilstanden hos pasienter med mentale lidelser til kjente biologiske mekanismer. Både periodelengde og faseforskyvning av en biokjemisk eller fysiologisk markør kan, sammen med det kliniske forløpet, gi en pekepinn om hvilke prosesser som er involvert. Dette kan deretter indikere hvor det lønner seg å begynne undersøkelser med tanke på en forklaring ut fra dagens kunnskap om biokjemi og fysiologi.

Medisinsk diagnostikk har fått kraftfulle verktøy, også innen psykiatri. Dette gjelder ikke minst moderne genetisk sekvenseringsteknologi som ofte har vist seg å finne forklaringer på tidligere uforklarte avvik i symptombilde og i biokjemiske markører, som tilfellet med homocarnosinemi, beskrevet ovenfor. Men for å forstå biologiske rytmer som fenomen, trengs også andre verktøy som bygger på forståelse av strukturen i et reguleringsystem, og samspillet mellom flere slike. Her kunne tidsvariasjonen av moderne biokjemiske markører gi viktig informasjon om hvert element som inngår i reguleringen. Det hadde vært ønskelig at Rolv Gjessings forskning kunne ha fortsatt med tilgang til disse tilleggsverktøyene. Kjennskap til kybernetikk og statistiske metoder for dataanalyse er også nyttig for å kunne tolke resultatene bedre. På dette feltet ligger spennende forskningsoppgaver.

Litteratur

1. Gude T. Rolv Gjessing – en pioner i norsk psykiatrisk forskning. *Michael* 2024; 21: 399–409.

2. Gjessing R. Beiträge zur Somatologie der periodischen Katatonie. Mitteilung VI. *Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift Neurologie* 1953; 191: 220–246. <https://doi.org/10.1007/BF00353370>
3. Halvorsen S, Gjessing LR. Studies on tyrosinosis: 1, effect of low-tyrosine and low-phenylalanine diet. *British Medical Journal* 1964; 2: 1171–1173. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5418.1171>
4. Gjessing LR, Sjaastad O. Letter: Homocarnosinosis: a new metabolic disorder associated with spasticity and mental retardation. *Lancet* 1974; 2: 1028. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)92142-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)92142-4)
5. Sjaastad O, Blau N, Rydning SL et al. Homocarnosinosis: A historical update and findings in the *SPG11* gene. *Acta Neurologica Scandinavica* 2018; 138: 245–250. <https://doi.org/10.1111/ane.12949>
6. Qiao ZG, Mørkrid L, Vøllestad NK. Characteristics of phase angle, extrapolated conductance and ion relaxation time in the low-frequency admittance locus plot of human palmar skin. *Medical & biological engineering & computing* 1994; 32: 161–167. <https://doi.org/10.1007/BF02518913>
7. Qiao ZG. Measurements of electrodermal and microcirculatory activities and responses in the human palm: a sensitive indicator of peripheral sympathetic activity in vivo : new methods, findings and clinical applications. Doktoravhandling. Oslo: Universitetet i Oslo, 1993. <https://www.nb.no/items/16960d5e6334d055ed12c7a1e113f238?page=0>
8. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in Cell Biology* 2014; 24: 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>
9. Thalén BE, Kjellman BF, Mørkrid L et al. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1995; 91: 352–360. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1995.tb09794.x>
10. Halberg F, Pan W, Bakken EE et al. Peptide chronomics. I: Kastin, AJ, red. *Handbook of biologically active peptides*. 2. utgave. San Diego: Elsevier Science, 2013: 1850–1857. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00253-0>
11. Jozsa R, Olah A, Cornélissen G et al. Circadian and extracircadian exploration during daytime hours of circulating corticosterone and other endocrine chronomes. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005; 59 Suppl 1: 109–116. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(05\)80018-6](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(05)80018-6)
12. Halberg FE, Cornélissen G, Otsuka K et al. Chronomics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2001; 55 Suppl 1: 153s–190s. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(01\)90022-8](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(01)90022-8)
13. Löckinger A, Köberle D, St. König P et al. Neuropeptide chronomics in clinically healthy young adults: circaoctohoran and circadian patterns. *Peptides* 2004; 25: 533–542. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.02.008>
14. Wirz-Justice A. Chronobiology and psychiatry. *Sleep Medicine Reviews* 2007; 11: 423–427. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.08.003>
15. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication. *Current Psychiatry Reports* 2015; 17: 68. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0606-9>
16. Palm D, Thome J. The role of circadian rhythmicity and CLOCK genes in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2023; 56: 85–86. <https://doi.org/10.1055/a-2078-4905>

17. Miola A, Tondo L, Pinna M et al. Characteristics of rapid cycling in 1261 bipolar disorder patients. *International Journal of Bipolar Disorders* 2023; 11: 21. <https://doi.org/10.1186/s40345-023-00300-z>
18. Rogers JP, Oldham MA, Fricchione G et al. Evidence-based consensus guidelines for the management of catatonia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Psychopharmacology* 2023; 37: 327–369. <https://doi.org/10.1177/02698811231158232>
19. Palmer H. Historien om laboratoriet ved Dikemark sykehus. I: Zeiner-Henriksen K, Gravem A, Mamen HC, red. *De siste årene? Dikemark sykehus 1955–1995*. Solberg: Dikemark, 1995: 192–206. https://www.nb.no/items/URN:NBN:no-nb_digibok_2008062504109?page=195 (10.7.2024).

Lars Mørkrid

lars.morkrid@gmail.com

Vestre Greverud terrasse 26 C

1415 Oppegård

Lars Mørkrid er sivilingeniør i teknisk fysikk (1971), cand.med. (1979), dr.med. (1982), spesialist i medisinsk biokjemi (1992), professor emeritus og tidligere overlege ved laboratoriet på Dikemark og ved Avdeling for medisinsk biokjemi, (Rikshospitalet).