

Et nevrokognitivt perspektiv på utvikling og behandling av unipolare depresjoner

Nils Inge Landrø og Stein Andersson

Et nevrokognitivt perspektiv på utvikling og behandling av unipolare depresjoner

Virkingen av medikamentell behandling og psykoterapi ved depresjon er ofte overvurdert. Forståelsen av hvorfor depresjoner utvikles og for individuelle forskjeller i behandlingsrespons, kan utdypes av en psykobiologisk modell der neurotransmittoren serotonin, nevrokognitive dysfunksjoner og avvikende informasjonsbearbeiding av emosjonelle stimuli er sentrale.

Depresjon blir ofte kalt «the common cold among the mental disorders» og antas av verdens helseorganisasjon å bli den hyppigste årsak til alvorlige helseproblemer på verdensbasis innen 2020. Livstidsrisikoen for en alvorlig depressiv episode (major depressive disorder; MDD) er mellom 10 og 25 % for kvinner og mellom 5 og 12 % for menn (Kessler et al., 2005). Kjernen i det depressive tilstandsbildet er endring i emosjonell tone (senket stemningsleie), og ett av de diagnostiske kriteriene for unipolar alvorlig depressiv tilstand er forstyrrelser i kognitive funksjoner (American Psychiatric Association, 2000).

I denne artikkelen presenterer og diskuterer vi først et nevrovitenskapelig perspektiv på utvikling av depresjoner. Deretter vil vi vise hvordan kunnskap om den enkelte pasientens nevrokognitive funksjonsprofil kan være relevant og nyttig for planlegging og gjennomføring av behandlingsopplegg.

Generelle henvisninger til stress og krav i det moderne samfunn anføres ofte, også av fagfolk, som årsaker til lette til moderate depresjoner. Hovedproblemet med denne type påstander er at de ikke gir noe grunnlag for å forstå hvorfor noen individer er sårbare for å utvikle depresjoner, mens andre er motstandsdyktige. Andre påstander som ofte fremføres, er at både biologiske, psykologiske og sosiale faktorer samvirker, og at alle må tas i betraktning for å forstå hvorfor depresjoner oppstår, opprettholdes og i mange tilfeller gjenoppstår etter symptomfrie faser. Det er neppe noen som vil være uenige i slike generelle formuleringer, men de er lite opplysende. Ikke minst gir de lite som grunnlag for å utlede behandlingsprinsipper. Sårbarhet eller diatese-stress-modellen (se Monroe & Simins, 1991) er nyttig som en overordnet tankemodell for utvikling av psykopatologi, inkludert depresjon, men må også konkretiseres og fylles med innhold. Kunnskap om nevrokognitive funksjoner kan bidra til en slik konkretisering.

Vi vil på denne bakgrunnen presentere en psykobiologisk modell der neurotransmittoren serotonin, nevrokognitive dysfunksjoner knyttet til eksekutive funksjoner, og avvikende informasjonsbearbeiding av emosjonelt ladet materiale er sentrale elementer. Vi mener at denne innfallsvinkelen har potensial til å kunne utvikles til en helhetlig modell for utvikling og behandling

av depresjoner. Serotonin er sentralt i regulering av affekt og stemningsleie, og nyere studier viser at kognitive funksjoner i større grad enn tidligere antatt er assosiert til serotonin (Canli et al., 2005). I tillegg kommer andre sentrale kliniske aspekter ved alvorlig depresjon som anhedoni, redusert motivasjon, psykomotorisk retardasjon, nedsatt aktivering og enkelte vegetative symptomer som særlig forekommer ved melankolske depresjoner. Disse kan best forklares ut fra endringer som er knyttet til noradrenerg og dopaminerg neurotransmisjon (Nutt, 2008), og som er assosiert med nevrokognitive dysfunksjoner. Dette betyr at kunnskap om både klinisk symptomutforming og nevrokognitiv funksjonsprofil vil kunne bidra til bedre differensiert forståelse og behandling av depresjoner. Det er imidlertid stor variasjon i det kliniske symptombildet ved unipolare depresjoner. Dette gjelder både alvorlighetsgrad og varighet av depressive episoder. Vi mener likevel at det er hensiktsmessig og mulig å identifisere generelle mekanismer for hvordan depressive lidelser oppstår og opprettholdes, kunnskap som vil ha betydning for rehabilitering og behandling.

Eksekutive kontrollfunksjoner

Det er godt dokumentert at depresjoner er assosiert med nevrokognitive dysfunksjoner. Dette er også vist i et representativt utvalg umedisinerte polikliniske pasienter uten en historie med behandlingsresistent depresjon (Landrø, Stiles & Sletvold, 2001). Kognitive reduksjoner forekommer også hyppig hos pasienter med tilbakevendende, kortvarige depressive episoder (Andersson et al, 2010). I en tidligere artikkel i Tidsskriftet har vi gitt en oversikt over dette feltet (Landrø & Andersson, 2008). Videre blir det vist at kognitive endringer er en viktig årsak til at pasienter med depresjoner søker behandling og at nevrokognitive dysfunksjoner for mange pasienter med depresjoner spiller en betydelig rolle for gjenvinning av funksjon blant annet i arbeidslivet (Jaeger et al., 2006).

Spesielt er de eksekutive kontrollfunksjonene avvikende ved depresjoner, se Rogers et al., (2004) for en oversikt. Disse funksjonene er generelt relatert til den overordnede styring, kontroll og modulering av atferd og mentale prosesser. I en meta-analyse, som inkluderte 55 studier, korrelerte McDermott og Ebmeier (2009) effektstørrelse for alvorlighetsgrad av depresjon og effektstørrelse for ulike kognitive funksjonsområder. De fant en signifikant gjennomsnittlig negativ korrelasjon for eksekutive funksjoner ($r = -0,32$), episodisk hukommelse ($r = -0,31$) og prosesseringshastighet ($r =$

-0,16). Semantisk hukommelse og visuospatiale funksjoner viste ikke signifikante korrelasjoner med alvorlighetsgrad av depresjon på tvers av disse studiene.

Serotonerg neurotransmisjonen i hjernen er nær relatert til de eksekutive kontrollfunksjonene, og vi vil i fortsettelsen særlig ha fokus på disse. Eksekutive kontrollfunksjoner er også relatert til emosjonsregulering (Philips et al., 2003) som er kjerneproblem ved depresjoner.

Historisk har forskningen omkring eksekutive kontrollfunksjoner vært basert på nevropsykologiske studier av pasienter med skader eller sykdommer i hjernens frontale områder (panelappen), spesielt de fremre områdene (prefrontal korteks). Hjerneorganiske endringer i disse områdene kan gi ulike typer og grader av svekkelser i de eksekutive funksjonene. Dette fremkommer ofte uten at personen har åpenbare fysiske/nevrologiske symptomer eller at generelle kognitive funksjoner som IQ er nevneverdig påvirket. Svekkelser i eksekutive funksjoner påvirker ofte i betydelig grad personens mulighet til adekvat psykososial funksjon og deltakelse i arbeidslivet. Selv om det er en klar sammenheng mellom de prefrontale områdene i hjernen og eksekutive funksjoner, kan også skader/sykdommer med annen lokalisering, eller funksjonelle nevralt nettverk som involverer prefrontale områder, gi tilsvarende effekter.

Systematisk undersøkelse av eksekutive funksjoner inngår som en sentral del av den nevropsykologiske undersøkelsen. En velkjent metode er *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Her skal personen finne frem til abstrakte prinsipper ved å sortere kort under løpende tilbakemelding. Sorteringsreglene endres underveis uten at forsøkspersonen blir informert om hvilke nye sorteringsregler som til enhver tid gjelder. Dermed må personen som testes, selv finne frem til disse gjennom de tilbakemeldingene som gis. WCST er en kompleks kognitiv test, men tester primært sentrale eksekutive funksjoner, som fleksibilitet, perseverasjonstendens samt evnen til mentalt å fastholde et prinsipp. Intakt arbeidsminne er også en forutsetning for normal prestasjon. Arbeidshukommelsen er den delen av hukommelsen som er ansvarlig for midlertidig lagring og bearbeiding av informasjon. Det finnes også andre hyppig anvendte tester for vurdering av eksekutive funksjoner med mer spesifikt fokus på andre aspekter ved eksekutiv funksjon, for eksempel planleggingsevne og strategi (Tower-tester), evne til å hemme/inhibere automatiserte responser (Stroop-tester), eller evne til å initiere og opprettholde responser (ordflytoppgaver).

Et grunnleggende spørsmål innenfor dette området er om de ulike mentale prosessene som klassifiseres som eksekutive funksjoner, reflekterer samme underliggende mekanisme, eller om det er flere relaterte, men uavhengige funksjoner. I en kjent modell postuleres en eksekutiv enhet

som styrer de andre modulene og kan forstås som en enhetlig mekanisme for kognitiv kontroll og oppmerksomhet (Baddeley, 1996). Indikasjoner for at det er flere, delvis uavhengige, komponenter av de eksekutive funksjonene, kommer blant annet fra kliniske observasjoner som viser såkalt dobbel dissosiasjon. Dette er et grunnleggende prinsipp i etableringen av hjerne-atferd relasjoner innenfor klinisk og kognitiv nevropsykologi. Pasienter med lesjon i område x kan for eksempel vise utfall på WCST, men ikke på planleggingsoppgaver av typen Tower of Hanoi, mens mønsteret er omvendt for pasienter med lesjon i område y. Basert på faktoranalyse har Miyaki et al. (2001) foreslått tre relativt uavhengige dimensjoner av de eksekutive kontrollfunksjonene: mental «set»- skifting, arbeidshukommelse og evne til aktiv mental inhibisjon. Vi mener at dette er en hensiktsmessig grunnmodell. Den kan operasjonaliseres både i form av nevropsykologiske tester og eksperimentelle kognitive paradigmer, og ikke minst gir den klinisk/praktisk mening.

Nevrobiologiske korrelater til endringer i eksekutive kontrollfunksjoner

En sammenheng mellom eksekutive kontrollfunksjoner og unipolar depresjon understøttes av funksjonelle hjerneavbildningsstudier som dekker et bredt spekter med hensyn til alvorlighetsgrad og varighet av depressive episoder. Disse har vist at under pågående depresjon skjer det en hypoaktivering blant annet i deler av prefrontale områder og anterior cingulum. Dette er strukturer som spesielt er involvert i kognitive funksjoner som arbeidsminne og selektiv oppmerksomhet. (Drevets, 2000). Mer spesifikt har Mayberg og medarbeidere foreslått en modell hvor depresjonsavhengig kognitiv reduksjon forklares som redusert oppmerksomhetskontroll på grunn av hypoaktivering i nevralt nettverk (Liotti & Mayberg, 2001). Nettverkene omfatter blant annet dorsale prefrontale korteks og anterior cingulum. Denne type endringer i eksekutive kontrollfunksjoner kan også være direkte relatert til emosjonsregulering, gjennom manglende hemming av uhensiktsmessig emosjonsrelatert aktivering i limbiske strukturer (Siegle et al., 2007).

Det er ingen grunn til å opprettholde det gamle skillet mellom det organiske/ biologiske og det mentale/psykologiske. Tvert imot vil en sånn dikotomi i dag representere et hinder i den videre utviklingen av vår forståelse av hvordan depresjoner oppstår og opprettholdes

Oppfatningen om at kognitive dysfunksjoner assosiert med stemningslidelser er tilstandsspesifikke, utfordres av flere studier. Disse fastslår at kognitiv reduksjon ikke kun er et

biprodukt av variasjoner i stemningsleie, men at man ofte også hos deprimerte i remisjon finner nevrokognitive funksjonsendringer (se Landrø & Andersson, 2008).

Tilstandsuavhengige nevropsykologiske funksjonsavvik hos pasienter med stemningslidelser kan være betinget av permanente strukturelle lesjoner som skyldes utviklingsmessige eller degenerative forandringer. Som alternativ til dette kan man tenke seg at vedvarende funksjonelle forandringer på sikt fører til strukturelle endringer som påvirker kognitiv fungering. Tradisjonell klinisk nevreradiologi (CT, MR) gir ofte lite informasjon ved utredning av affektive lidelser. Mest vanlige funn er spredte høysignalområder i hvit substans, uten at dette kan tillegges diagnostisk betydning. Dette er fordi slike endringer ikke er uvanlig i normalbefolkningen, og kan være uttrykk for aldersnormale endringer eller livsstilsfaktorer (høyt blodtrykk, alkoholforbruk). Utviklingen av moderne MR-teknologi (volumetri og morfometri) gjør det imidlertid mulig å måle størrelsen av kortikale og subkortikale områder med stor nøyaktighet. I en nyere studie av pasienter med depresjon ble det funnet redusert konsentrasjon av grå substans i temporale områder samt i orbitale og dorsolaterale områder av prefrontal korteks (Vasic et al., 2008). Det ble påvist redusert volum av grå substans i venstre hippocampus, anterior cingulum og thalamus. Man fant videre at endringene i frontale områder og hippocampus var assosiert både med grad av psykopatologi og redusert eksekutiv funksjon, mens redusert volum av anterior cingulum var forbundet med redusert prestasjon på eksekutive tester. I en oversiktsartikkel oppsummer Konarski et al. (2008) studier med MR-volumetri og viser at totalt hjernevolum ikke er forskjellig hos pasienter med stemningslidelser sammenlignet med friske. Det synes imidlertid å foreligge regionale endringer i frontal korteks, spesielt anterior cingulum og orbitofrontale områder hos pasienter med depresjon. I en oversiktsartikkel oppsummerer Ressler og Mayberg (2007) de siste tiårenes nevrovitenskapelige forskning for å kartlegge nevralt nettverk involvert i affektregulering, og hvordan denne kunnskapen kan bidra til mer målrettet biologisk, farmakologisk og psykologisk behandling ved depressive lidelser. Et eksempel på dette er utprøving av dyp hjernestimulering, en mye anvendt nevrokirurgisk metode i behandling av Parkinsons sykdom, ved behandlingsresistente depresjoner der stimulering av ett bestemt område i anterior cingulum (Brodmann area 25) endrer aktiveringsmønsteret i subkortikale frontale nettverk involvert i affektregulering.

En hypotese for å forklare kognitiv dysfunksjon er at negative effekter av stresshormoner knyttet til gjentatte (recurrent) depressive episoder kan medføre hjerneorganiske forandringer og derved varige/stabile kognitive dysfunksjoner. I en hyppig sitert studie ble en gruppe kvinner som

alle hadde hatt flere depressive episoder, sammenlignet med friske kontroller (Sheline et al., 1999). Pasienter med en depresjonshistorie hadde mindre hippocampusvolum bilateralt, basert på MR, enn kontrollene. Det samme gjaldt amygdalavolumet, og dette korrelerte med hippocampus. Likeså viste pasientene svakere funksjon på verbal hukommelse, som reflekterer hippocampus' funksjon. Det var ingen forskjell mellom gruppene med hensyn til totalt hjernevolum eller generell intellektuell (kognitiv) funksjon. Videre fremkom ingen sammenheng mellom hippocampusvolum og alder, men det var en signifikant korrelasjon med «total lifetime duration of depression».

Mulige sårbarhetsmarkører

Nevrokognitive dysfunksjoner også i symptomfrie faser kan bety at den depressive episoden etterlater seg «arr» som så reflekteres i kognitive avvik. En annen mulighet er at det dreier seg om sårbarhetsmarkører, dvs. at de er til stede før individet utvikler symptomer. Endofenotyper refererer til mellomliggende fenotyper som representerer en kausal link mellom gener og observerbare fenotyper (Bearden et al., 2009). Endofenotyper er mindre komplekse enn fenotyper, som i vår sammenheng vil være det settet av symptomer som utgjør det depressive symptombildet. De er derfor viktige for å identifisere underliggende årsaksforhold. Identifisering av denne type markører vil også kunne ha stor betydning for tidlig intervensjon/forebygging. Sårbarhetsfaktorer eller endofenotyper kan være relatert til både biologi/genetikk og til kognitive funksjoner/nevropsykologiske funksjoner.

Genetisk betinget sårbarhet

Her vil studium av ikke-affiserte nære slektninger til pasienter med depresjoner og studium av friske personer som har varianter av gener som er dokumentert å øke sannsynligheten for utvikling av depresjoner, være relevante. I en populasjonsbasert kohort med ungdommer ble det påvist subtile kognitive dysfunksjoner også hos nære slektninger til pasienter med ikke-psykotiske lidelser som depresjoner (Weiser et al., 2008). De kognitive dysfunksjonene var av samme type, men noe mindre uttalt, enn dem en typisk finner hos deprimerte individer. Dette kan være genetisk mediert og reflektere underliggende biologiske mekanismer. En annen innfallsvinkel er å studere kognitiv funksjon i form av avvik (bias) i behandling av emosjonsladet materiale. Det er vist at ikke-deprimerte ungdommer i risiko for å utvikle depresjon, på samme måte som personer med

pågående og tidligere depresjonsproblematikk, viser en tendens til å fokusere oppmerksomheten mot negative stimuli (dvs. triste ansikter) i et dot-probe-paradigme (Joorman et al., 2007). Dette er i overensstemmelse med den generelle kognitive modellen for hvordan depresjoner utvikles og opprettholdes (Beck, 2008).

Psykologiske funksjoner og mentale lidelser er et resultat av et komplekst samspill mellom mange gener og miljøfaktorer. Videre påvirker gener hverandre, og geners funksjon kan modifiseres av miljøpåvirkning. Dette siste er tema for det nye store forskningsområdet epigenetikk (Champagne & Curley, 2009). Serotonintransmisjonen i hjernen påvirkes av flere gener. Den såkalte serotonintransportøren, som regulerer gjenopptak av serotonin fra den synaptiske kløften, er særlig viktig for vårt tema. Denne prosessen er også «target» for virkningsmekanismene ved behandling med moderne antidepressiver, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI).

Det er videre solid dokumentasjon for at variasjoner (polymorfismer) i serotonintransportøren (5-HTTLPR), i interaksjon med negative livshendelser, kan forklare hvorfor noen individer er sårbare for å utvikle depresjoner, mens andre er mer motstandsdyktige. I en klassisk studie viste Caspi et al. (2003) at individer som har ett eller to kopier av det korte allelet av serotonintransportøren (5-HTTLPR), i større grad utviklet depresjoner og suicidalitet etter stressende livshendelser enn de som hadde to kopier av de lange allelet. Vi arver en kopi, den kalles ofte allel, av alle gener fra hver av foreldrene.

Denne sammenhengen er bekreftet av en rekke andre uavhengige forskergrupper. Uher & McGuffin (2010) lokaliserte 34 aktuelle studier innen utgangen av mars 2009. Sytten av disse var positive replikasjoner i den forventete retningen, og åtte var delvise replikasjoner, for eksempel at interaksjonen kun fremkom hos kvinner og bare ved spesielle former for psykososiale stressorer. Ni studier var ikke-replikasjoner. Meta-analysen viste videre at de delvise og ikke-replikasjonene i overveiende grad ble funnet i ungdomsutvalg. Enda mer slående var det at studier som inkluderte objektive mål eller strukturerte intervjuer, alle replikerte den originale interaksjonen mellom genotyp og psykososiale faktorer, mens alle studier som ikke replikerte sammenhengen var basert på korte selvrapporteringskjemaer av psykososiale stressorer. Det kan derfor konkluderes at variasjonene i hovedsak skyldes sampling og variasjoner i målemetoder. Generelt er graden av replikasjoner betydelig og står i tydelig kontrast til det som er vanlig i atferdsrelatert molekulær genetik.

Det er også genotyperelaterte endringer med hensyn til anatomi og funksjon i en amygdala cingulate nevralt feedbackkrets som er sentral for emosjonsregulering (Pezawas et al., 2005) og med

hensyn til nevralt aktiveringsmønster ved utføring av kognitive oppgaver (Canli et al., 2005). Denne spesielt sårbare varianten er også assosiert med hyperreaktivitet til stress i amygdala. En meta-analyse av publiserte og upubliserte data finner støtte for en sammenheng mellom 5-HTTLPR polymorfismer og amygdala-aktivering, og anfører at dette kan forklare opptil 10 % av den fenotypiske variansen (Munafo et al., 2008).

Serotonin, humør, impulsivitet og kjønnsforskjeller

Det er velkjent at serotonin også er nær relatert til impulsivitet. Videre er det systematiske kjønnsforskjeller i forekomst av både depresjoner og impulsivitetsforstyrrelser. Depresjoner og angstforstyrrelser er klart overrepresentert blant kvinner, mens menn i større grad utvikler impulsivitetsforstyrrelser (Holden, 2005). Et problem er at tidligere forskning innenfor dette området for det meste er basert på retrospektive assosiasjonsstudier som gjør at det er vanskelig å etablere sikre årsak-virkning-sammenhenger. Dette krever eksperimentelle designere.

I et doktorgradsprosjekt ved Psykologisk institutt, UiO ble direkte effekter av å manipulere serotonintransmisjonen i hjernen på humør og impulsivitet studert hos unge, friske personer med såkalt tryptofanuttømming. Tryptofan er en av de essensielle aminosyrene og den sentrale byggesteinen for serotonin. Den eksperimentelle manipulasjonen går ut på at friske forsøkspersoner i den aktive betingelsen får en drikk med alle aminosyrene bortsett fra tryptofan. I placebobetingelsen gis alle aminosyrene, inkludert tryptofan. Med en dobbelt blind placebokontrollert design ble det så vist at tryptofanuttømming virket ulikt på kvinner og menn. Kvinnene rapporterte mer dysforisk affekt enn ved kontrollbetingelsen. Det gjorde ikke menn, men de viste i motsetning til kvinner en signifikant økning av en impulsiv responsstil på en Continuous Performance Test (Walderhaug et al., 2007). Kvinnene ble tvert imot forsiktige som en effekt av tryptofanuttømming, sammenlignet med placebo. Det ble også vist at den korte allelvarianten av serotonintransportøren, uavhengig av tryptofanuttømming, også økte impulsiviteten hos menn (Walderhaug et al., 2010). Vi mener at denne type eksperimentelle studier kan gi viktig kunnskap om grunnleggende årsaksmekanismer for utvikling av mentale forstyrrelser, og illustrerer nødvendigheten av å kombinere biologiske markører med eksperimentell kognitiv nevropsykologi. Se også Carver et al. (2008) for en drøfting av sammenhengen mellom serotonin, ulike typer selvregulering og sårbarhet for å utvikle depresjon og impulsivitetsforstyrrelser.

Fra gener til informasjonsbearbeiding

For vårt tema er det spesielt relevant at den korte allel varianten av 5-HTTLPR også ser ut til å være relatert til avvik i bearbeiding av emosjonelt ladet materiale (Beevers et al., 2010). I et annet pågående norsk prosjekt har vi vist at friske personer med et kort allel av 5-HTTLPR viser en spesifikk tendens til å «henge seg opp» i triste ansikter (Landrø et al., 2009). Det var også en interaksjon med kjønn; effekten fremkom bare hos kvinner. I denne studien ble forsøkspersonene presentert for ansikter med ulike emosjonelle uttrykk innenfor rammen av en arbeidshukommelsesoppgave. Grunnmodellen er at sårbarhet for å utvikle depresjoner ikke bare er relatert til en tendens til automatisk å rette oppmerksomheten mot negative stimuli (for eksempel ansikter som viser et trist uttrykk), men også en svikt i den grunnleggende evnen til å hemme denne type inntrykk når de først er representert i bevisstheten. Det bemerkes at denne tendensen er vist i andre studier hos individer både med aktuell og tidligere (remitterte) depresjoner (LeMoult et al., 2009).

Det er godt dokumentert at depresjoner er assosiert med nevrokognitive dysfunksjoner. Dette er også vist i et representativt utvalg umedisinerte polikliniske pasienter uten en historie med behandlingsresistent depresjon

Implikasjoner for behandling av depresjon

Til tross for en stadig utvikling av både medikamentelle og psykoterapeutiske behandlingsmetoder oppnår fortsatt bare 40–60 % av pasientene med depresjon remisjon eller signifikant symptombedring (American Psychiatric Association, 2000). Problematisk i den forbindelse er høy drop-out-rate, samt at tilbakefall er hyppig blant pasienter som ikke oppnår fullstendig symptombedring. Spesielt er depresjonsdybde assosiert med dårligere og tregere behandlingsrespons. Nye oversiktsstudier bekrefter at effektene av både medikamentell behandling og psykoterapi ved depresjoner er overvurdert. Turner et al.(2008) viser at effektene av medikamentell behandling sannsynligvis ofte overvurderes på grunn av selektiv publiseringspraksis. I en ny meta-analyse fremkommer det også at effektene av psykoterapi ved depresjoner er mindre enn ofte antatt (Cuipers et al., 2010). Til sammen 115 studier ble inkludert i analysen. Om lag halvparten av deltagerne fylte diagnostiske kriterier, mens den andre halvparten hadde moderate til alvorlige depresjoner basert på selvrapportering som for eksempel Beck Depression Inventory.

Informasjon om pasienters kognitive funksjon basert på nevropsykologisk undersøkelse kan i denne sammenhengen være nyttig på flere nivåer; som støtte for utforming av psykoterapeutisk intervensjon, monitorering av behandlingsrespons, prediksjon av behandlingsrespons og som hjelp i oppfølging, ettervern og attføring av pasienter med alvorlig depresjon. En klinisk nevropsykologisk undersøkelse gir informasjon om personers generelle intellektuelle kapasitet, både hvilke spesifikke kognitive funksjoner som representerer en styrke, og hvilke som er redusert. På denne bakgrunnen kan informasjon basert på nevropsykologisk utredning av den enkelte pasient tenkes integrert i det klinisk-terapeutiske arbeidet. En mulighet er å tilpasse eller skreddersy psykoterapi (kognitiv terapi) til den enkelte pasients nevropsykologiske funksjonsprofil (se f.eks. Crews & Harrison, 1995). For eksempel kan grad av problemer med å hemme irrelevant informasjon, slik det operasjonaliseres på den velkjente Stroop-testen, være assosiert med hvor vanskelig den enkelte pasient har for å hemme dysforisk affekt. Generell mental fleksibilitet kan videre tenkes å si noe om hvorvidt pasienten også i terapisisituasjonen vil ha særlige problemer med å skifte fokus. For pasienter hvor det avdekkes reduksjoner i arbeidshukommelse, oppmerksomhet og innlæring/hukommelse, kan det være hensiktsmessig å bruke alternative teknikker eller strategier for å sikre seg at pasienter nyttiggjør seg informasjon som formidles i terapi.

Behandling av depresjon hos pasienter med nevrologisk sykdom representerer en spesiell terapeutisk utfordring. Depresjon forekommer relativt hyppigere ved enkelte nevrologiske lidelser som multipel sklerose, Parkinsons sykdom, hjerneslag eller hodeskader, enten som en primær effekt av den hjerneorganiske lidelsen og/eller sekundært som depressiv reaksjon på endret livssituasjon. Slike pasienter bør gjennomgå nevropsykologisk utredning både for differensialdiagnostikk og funksjonskartlegging. Dersom det avdekkes spesifikke kognitive funksjonsutfall som bidrar til å vanskeliggjøre psykoterapi, eller vansker med å følge opp medikamentell behandling (compliance), kan man benytte prinsipper som er kjent fra rehabilitering av nevrologiske tilstander, også overfor pasienter med stemningslidelser, i den hensikt å optimalisere behandling (Elgamal, et al., 2007; Brenk et al., 2008). Det må videre antas at intensiv trening av spesifikke kognitive funksjoner påvirker hjernens plastisitet, blant annet er det vist at kortvarig intensiv trening av arbeidshukommelse øker tettheten av dopaminerge reseptorer i frontale og parietale deler av korteks (McNab et al., 2009). Synaptisk plastisitet antas å være en forutsetning for optimal informasjonsprosessering og kan være en sentral patofysiologisk mekanisme ved depresjon. Antidepressiv behandling kan potensielt påvirke synaptisk plastisitet. Normann og medarbeidere (2007) rapporterte at pasienter med alvorlig depresjon

viser svakere modulering av visuelt fremkalte kortikale potensialer (visual evoked potentials, VEP) etter stimulering, en effekt tolket som svekket synaptisk plastisitet. Administrering av antidepressiver medførte kraftigere VEP-modulering hos friske kontroller, funn som senere er replisert hos dyr under mer kontrollerte betingelser (Maya Vetencourt et al., 2008). I en ny norsk studie viser Elvsåshagen et al. (2011) redusert VEP-modulering og tilsvarende effekt av antidepressiva også hos pasienter med bipolar lidelse type II, hvor de depressive episodene utgjør hovedsymptomene.

Det at en betydelig andel pasienter med alvorlig depresjon ikke oppnår fullstendig remisjon eller signifikant symptombedring med medikamentell behandling, betyr at identifisering av faktorer som kan predikere behandlingsrespons, er av vesenlig betydning. Flere nyere studier tyder på at prestasjon på enkelte nevropsykologiske tester kan knyttes til hvorvidt pasienter med affektive lidelser responderer på medikamentell behandling. For eksempel viser Gorlyn et al. (2008) at pasienter definert som non-respondere til en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) presterte generelt svakere på kognitive tester, spesielt på tester for arbeidshukommelse og aspekter ved eksekutive funksjoner. Likeså rapporterte Taylor et al. (2006) svakere prestasjoner på tester for psykomotorisk tempo og eksekutive funksjoner hos SSRI nonrespondere. De fant blant annet at resultatet på fonemisk ordflytoppgaver i større grad enn depresjonsdybde før påbegynt behandling (målt med Hamilton Depression Rating Scale) predikerte medikamentrespons. Andre studier har sett på effekten av andre typer antidepressiver i relasjon til nevropsykologiske funksjoner. Herrera-Guzmán et al. (2008) fant at svak prestasjon på tester for visuell hukommelse og prosesseringshastighet (psykomotorisk tempo) er prediktivt for god behandlingsrespons på bupropion, en gruppe atypiske antidepressiver karakterisert som noradrenalin og dopaminreopptakshemmere (NDRI). Disse studiene kan indikere at pasienter med en nevropsykologisk profil som viser særlig svikt innenfor funksjonsområder som prosesseringshastighet og eksekutive funksjoner, ikke er de beste kandidater for tradisjonell SSRI-behandling, men at medikamenter som også har noradrenerg og dopaminerg effekt som påvirker hjernens systemer for kortikal aktivering, motivasjon og belønning, gir bedre behandlingsrespons.

Positiv behandlingsrespons, definert som signifikant bedret skåre på graderingsskalaer som måler depresjonsdybde, er også forbundet med endring av kognitive funksjoner. I en litteraturgjennomgang viser Douglas og Porter (2009) at klinisk symptombedring hos yngre pasienter med alvorlig depresjon er forbundet med bedring av verbal hukommelse og verbal ordflyt, mens oppmerksomhetsfunksjoner og eksekutive funksjoner hadde mer tendens til å være svekket utover

klinisk symptombedring. Dette kan tyde på at enkelte kognitive funksjoner representerer mer tilstandsavhengige («state») faktorer knyttet til variasjoner i klinisk symptomutforming, mens andre kognitive funksjoner er mer stabile på tvers av variasjon i stemningsleie. Hos eldre pasienter med depresjon er litteraturen mer inkonklusiv, noe som også kan være påvirket av at denne gruppen deprimerte er mer heterogen med hensyn til hjerneorganisk funksjon og nevrologisk komorbiditet.

Identifisering av nevrokognitive sårbarhetsmarkører eller endofenotyper er en forutsetning for å forstå de grunnleggende mekanismene bak utviklingen av depresjoner og vil derfor også være sentrale i relasjon til tidlig intervensjon og forebygging. Med basis i genetisk betinget sårbarhet kan det videre tenkes kliniske implikasjoner av dette som er relevante for å forstå den store variasjonen med hensyn til responsen på ulike behandlingsmetoder for depresjoner. Når det gjelder serotonintransportøren (5-HTTLPR), som vi har fokusert på, kan en mulighet være at farmakologisk behandling er mest effektiv hos de som har varianter av genet som i liten grad er miljøsensitivt, mens psykologiske intervensjoner kan tenkes mer egnet hos de som har den sensitive varianten av genet. Dette er foreløpig kun utledete hypoteser, men det vil være naturlig å undersøke dem systematisk i fremtiden.

Det er også potensielt interessante linker mellom medikamentell behandling og informasjonsbearbeiding. Pasienter som behandles med antidepressiver, må vanligvis ta medikamentene regelmessig i flere uker og ofte måneder før den terapeutiske effekten observeres. Dette er blant annet bakgrunnen for hypotesen om at øket nevrogenese kan være involvert i virkningene av antidepressiver (Duman & Monteggia, 2006). Nevrogenese, eller nydanning av nerveceller hos mennesker, skjer primært i deler av hippocampus (gyrus dentatus) og kan bidra til fasilitering av prosesser som involverer innlæring og hukommelse. Nyere studier har i tillegg vist meget raske effekter av SSRI-preparater på bearbeiding av emosjonelt ladet materiale (se Harmer et al., 2009). Mer spesifikt innebærer dette mer presis persepsjon av glade versus triste ansiktsuttrykk, bedre gjenkalling av positive affektive minner og lignende som en effekt av SSRI-behandling. Dette er vist både hos personer med depressive symptomer og hos friske individer som får SSRI-preparater. En kan tenke seg at en slik endring i den grunnleggende oppmerksomheten mot og bearbeidingen av negative versus positive aspekter ved stimuli over noe tid er den egentlige mekanismen bak humørendringer. Denne type atferdsmessige og nevralt effekter av antidepressiver er konsistent med psykologiske teorier som sier at negative avvik i bearbeiding av emosjonelt ladet materiale er viktig for å forstå hvordan depresjoner oppstår og opprettholdes.

Konklusjon

Vår drøfting viser at biologiske prosesser belyser de psykologiske fenomenene, og likeså at tolkningen/forståelsen av nevrobiologiske aspekter blir klarere med «psykologiske briller». Det er ingen grunn til å opprettholde det gamle skillet mellom det organiske/biologiske og det mentale/psykologiske. Tvert imot vil en sån dikotomi i dag representere et hinder i den videre utviklingen av vår forståelse av hvordan depresjoner oppstår og opprettholdes, og ikke minst for hvordan den enkelte pasient skal behandles på beste og mest effektive måte.

Referanser

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4. utg., tekstrevisjon). Washington DC.
- Andersson, S., Lövdahl, H. & Malt, U. F. (2010). Neuropsychological function in unmedicated recurrent brief depression. *Journal of Affective Disorders*, 125, 155–164.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A, 5–28.
- Bearden, C. E., Jasinska, A. J. & Freimer, N. B. (2009). Methodological issues in molecular genetic studies of mental disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5, 49–69.
- Beck, A. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry*, 165, 969–977.
- Beevers, C. G., Ellis, A. J., Wells, T. T. & McGeary, J. E. (2010). Serotonin transporter gene promoter region polymorphism and selective processing of emotional images. *Biological Psychology*, 83, 260–265.
- Brenk, A., Laun, K. & Haase, C. G. (2008). Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *European Neurology*, 60, 304–309.
- Canli, T., Omura, K., Haas B. W., Fallgatter, A., Constable, R. T. & Lesch, K. P. (2005). Beyond affect: A role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*. 102,1224–1229.
- Carver, C. S., Johnson, S. L. & Joormann, J. (2008). Serotonergic function, two mode models of self regulation, and vulnerability to depression: What depression has in common with impulsive aggression. *Psychological Bulletin*, 134, 912–943.

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Maryin, J. & Braitwait, J. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*, 386–89.
- Champagne, F. A. & Curley, J. P. (2009). Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*, 593–600.
- Crews, W. D. & Harrison, D. W. (1995). The neuropsychology of depression and its implications for cognitive therapy. *Neuropsychology Review*, *5*, 81–148.
- Cuipers, P., Van Straten, A., Bohlmeijer, E., Hollon, S. D. & Anderson, G. (2010). The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychological Medicine*, *40*, 211–223.
- DeRubeis, R. J., Gelfand, L. A., Tang, T. Z. & Simons, A. D. (1999). Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: meta-analysis of four randomized comparisons. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1007–1013.
- Douglas, K. M. & Porter, R. J. (2009). Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *43*, 1105–1117.
- Drevets, W. C. (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, *126*, 413–431.
- Duman, R. S. & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, *59*, 1116–1127.
- Elgamal, S., McKinnon, M. C., Ramakrishnan, K., Joffe, R. T. & MacQueen, G. (2007). Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study. *Psychological Medicine*, *37*, 1229–1238.
- Elvsåshagen, T., Moberget, T., Bøen, E., Boye, B., Englin, N.O., Pedersen, P.O., Andreassen, O.A., Dietrichs, E., Malt, U.F., Andersson, S. Evidence for Impaired Neocortical Synaptic Plasticity in Bipolar II Disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 28. [Epub ahead of print]
- Gorlyn, M., Keilp, J. G., Grunebaum, M. F., Taylor, B. P., Oquendo, M. A., Bruder, G. E., Stewart, J. W., Zalsman, G. & Mann, J. J. (2008). Neuropsychological characteristics as predictors of SSRI treatment response in depressed subjects. *Journal of Neural Transmission*, *115*, 1213–1219.

- Harmer, C., Goodwin, G. M. & Cowen, P. J. (2009). Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *The British Journal of Psychiatry*, *195*, 102–108.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Lira-Mandujano, J., Herrera-Abarca, J., Herrera-Guzmán, D., Montoya-Pérez, K. & Guardia-Olmos, J. (2008). Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, *160*, 72–82.
- Holden, C. (2000). Sex and the suffering brain. *Science*, *308*, 1574–1577.
- Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S. & Davis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, *145*, 39–48.
- Joorman, J., Talbot, L. & Gotlib, I. H. (2007). Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *116*, 135–143.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distribution of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 593–602.
- Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Kennedy, S. H., Rafi-Tari, S., Soczynska, J. K. & Ketter, T. A. (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, *10*, 1–37.
- Landrø, N.I., Stiles, T.C. & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, *14*, 233–240
- Landrø, N. I. & Andersson, S. (2008). Nevropsykologiske aspekter ved stemningslidelser, *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, *45*, 1155–1163.
- Landrø, N. I., Jonassen, R., Lyche, P., Neumeister, A., Stiles, T. C & Endestad, T. (2009). Malefemale serotonin transporter polymorphisms and emotion processing. *Frontiers in Neuroscience*, *3*, 244–45
- LeMoult, J., Joorman, J., Sherdell, L., Wright, Y. & Gotlib, H. (2009). Identification of emotional facial expressions following recovery from depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*, 828–833.
- Liotti, M. & Mayberg, H. S. (2001). The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. *23*, 121–36.

- McDermott, L. M. & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, *119*, 1–8.
- McNab, F., Varrone, A., Farde, L., Jucaite, A., Bystritsky, P., Forssberg, H. & Klingberg, T. (2009). Changes in cortical dopamine D1 receptor binding associated with cognitive training. *Science*, *323*, 800–802.
- Normann, C., Schmitz, D., Fürmaier, A., Döing, C. & Bach, M. (2007). Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression. *Biological Psychiatry*, *62*, 373–380.
- Maya Vetencourt, J. F., Sale, A., Viegi, A., Baroncelli, L., De Pasquale, R., O’Leary, O. F., Castrén, E. & Maffei, L. (2008). The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*, *320*, 385–388.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex «frontal lobe» tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49–100.
- Mitchell, R. L. & Phillips L. H. (2007). The psychological, neurochemical and functional neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions. *Neuropsychologia*, *25*, 617–29.
- Monroe, S. M. & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress: Implications for the depressive disorder. *Psychological Bulletin*, *104*; 197–204.
- Munafò, M., Brown, S. & Hariri, A. (2008). Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *63*; 852–57.
- Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*, suppl E1, 4–7.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Mattay, V. S., Hariri, A. R. & Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphisms impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, *8*, 828–834.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L. & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, *54*, 504–514.
- Ressler, K. J. & Mayberg, H. S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*, *10*, 116–1124.

- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fikuda, M. & Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, *50*, 1–11.
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A. & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*, *15*, 5034–5043.
- Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C., Steinhauser, S. R. & Thase, M. E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD response in unipolar depression: Related and independent features. *Biological Psychiatry*, *61*, 813–818.
- Taylor, B. P., Bruder, G. E., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Halperin, J., Ehrlichman, H. & Quitkin, F. M. (2006). Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 73–78.
- Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A. & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*, *358*, 252–160.
- Uher, R. & McGuffin, P. (2008). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of mental illness: review and methodological analysis. *Molecular Psychiatry*, *13*, 131–46.
- Uher, R. & McGuffin, P. (2010). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Molecular Psychiatry*, *15*, 18–22.
- Vasic, N., Walter, H., Höse, A. & Wolf, R. C. (2008). Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders*, *109*, 107–116.
- Walderhaug, E., Magnusson, A., Neumester, A., Lappalainen, J., Refsum, H & Landrø, N. I. (2007). Interactive effects of sex and 5-HTTLPR on mood and impulsivity during tryptophan depletion in healthy people. *Biological Psychiatry*, *62*, 593–599.
- Walderhaug, E., Herman, A. I., Magnusson, A., Morgan, M. J. & Landrø, N. I. (2010). The short (S) allele of the serotonin transporter polymorphism and acute tryptophan depletion both increase impulsivity in men. *Neuroscience Letters*, *473*, 208–211.
- Weiser, M., Reichenberg, A., Kravitz, E., Lubin, G., Shmushkevich, M., Glahn, D. C., Gross, R., Rabinowitz, J., Noy, S. & Davidson, M. (2008). Subtle cognitive dysfunction in nonaffected

siblings of individuals affected by nonpsychotic disorders. *Biological Psychiatry*. 15, 602–608