

Nevropsykologiske aspekter ved stemningslidelser

Stemningslidelser er forbundet med så vel tilstandsavhengige som varige nevropsykologiske dysfunksjoner. Nevropsykologisk utredning ved depresjon og bipolare lidelser vil bidra til økt kunnskap om etiologi, sykdomsutvikling, dagliglivsfungering og behandling.

TEKST

Nils Inge Landrø
Stein Andersson

PUBLISERT 1. september 2008

ABSTRACT:

Neuropsychological phenomena associated with mood disorder

That neuropsychological impairments are related to mood disorders is a well documented fact. These impairments are associated with both uni- and bipolar disorders. «State» as well as «trait» related factors are involved, suggesting that neuropsychological impairments might function as vulnerability markers. Although a broad range of functional areas are affected, executive functions are particularly involved. Prominent neurobiological models of mood disorders suggest an interplay between prefrontal cortex and limbic regions such as the amygdala. Insight into basic mechanisms identified through neuroscientific research, has resulted in the development of new therapeutic interventions for mood disorders.

Keywords: mood disorders, neuropsychological impairments, state versus trait, neurobiological correlates, clinical implications

EMNER

Stemningslidelser

Nevropsykologiske dysfunksjoner

Nevrobiologiske korrelater

Unipolar vs. bipolar depresjon

Stemningslidelser antas å bli den hyppigste årsaken til alvorlige helseproblemer på verdensbasis innen 2020 (WHO). Livstidsrisikoen for en alvorlig depressiv episode (major depressive disorder; MDD) er mellom 10 og 25% for kvinner og mellom 5 og 12% for menn. Kjernen i det depressive tilstandsbildet er endring i emosjonell tone (senket stemningsleie) som påvirker tanker, atferd og følelser. Ett av de diagnostiske kriteriene for depresjon (stemningslidelse) er forstyrrelser i de kognitive funksjoner (American Psychiatric Association, 2000).

Den andre hovedgruppen stemningslidelser er bipolar spektrum-lidelser, som er kjennetegnet ved svingninger i stemningsleiet fra depressive faser til faser med forhøyet stemningsleie i form av mani eller hypomani. Bipolar type I (BP I), tidligere kalt manisk-depressiv lidelse, er den klassiske typen bipolar lidelse, med en prevalens på ca. 1 prosent. Hyppigere forekommende, med prevalens opptil 2,4%, er bipolar type II (BP II), karakterisert ved depressive faser av samme alvorlighetsgrad som ved BP I, men vekslende med hypomane faser (Merikangas, Akiskal & Angst, 2007). Varigheten av de hypomane fasene ved BP II er definert i diagnosekriteriene i ICD-10 og DSM-IV. Mange hevder at en strikt tolkning av varighetskriteriene medfører en betydelig underdiagnostisering av BP II, og at et riktigere prevalenstall vil være ca. 5%, og at så mange som 50% av polikliniske pasienter med tilbakevendende depresjoner heller burde vært klassifisert som en bipolar spektrum-lidelse (Benazzi, 2007). Flere argumenterer for å utvide det bipolare spektrumet. Bipolar lidelse type III brukes bl.a. for å klassifisere pasienter med gjentatte dype depresjoner med somatisk utforming som har førstegradsslektninger med sikker bipolar lidelse, eller også for å betegne pasienter med depresjon som under antidepressiv behandling utvikler (hypo)mani (Malt, Retterstøl & Dahl, 2007; Akiskal et al., 2003).

Nevrovitenskapelig forskning knyttet til stemningslidelser i de siste 10-15 årene har gitt ny innsikt i grunnleggende mekanismer. Dette er også et område hvor flere norske forskergrupper har gitt viktige bidrag. Se for eksempel Andersson, Barder, Hellvin, Løvdahl & Malt (2008), Biringer et al. (2007), Hestad, Tønseth, Støne, Ueland & Aukrust (2005), Egeland et al. (2005), Hugdahl et al. (2004), Rund et al. (2006), Landrø, Stiles & Sletvold (2001), Stordal et al. (2005), Hammar, Lund & Hugdahl (2003), Simonsen et al. (2008) Vaskinn et al. (2007), Varga, Magnusson, Flekkøy, David & Opjordsmoen (2007), Walderhaug et al. (2007), Wang et al. (2006)). Nå begynner vi også å se hvordan denne type grunnforskning får praktisk, klinisk betydning (translasjonsperspektivet). Nevropsykologiske studier er ett element innenfor denne rammen. En sentral forutsetning for å kunne relatere «mind and brain in the study of mental illnesses» (se Andreassen, 1997) er utviklingen av moderne hjerneavbildningsmetoder, både strukturelle og funksjonelle (brain imaging). I denne artikkelen vil vi oppsummere sentrale funn fra denne type nevrovitenskapelig forskning, med vekt på nevropsykologiske aspekter. Et sentralt siktemål er videre å trekke ut kunnskap som har særlig relevans for psykologer som arbeider klinisk med utredning, diagnostikk og behandling av pasienter med stemningslidelser.

Nevropsykologiske avvik ved stemningslidelser

Dette temaet er i utgangspunktet knyttet til studier av forholdet mellom emosjon og kognisjon, som har både teoretisk og praktisk interesse. Opprinnelig var fokus innenfor dette området på avvik («bias») mht. bearbeidning av emosjonelt relatert materiale (emosjonell valens). Spesielt er det såkalte humørkongruensfenomenet godt dokumentert, dvs. mer effektiv prosessering av materiale som er kongruent med personens sinnstilstand, enn materiale som ikke er kongruent (se for eksempel Rusting, 1998). Etter hvert viste det seg så at det også er nevropsykologiske/kognitive

dysfunksjoner for nøytralt materiale ved stemningslidelser. Det er publisert flere artikler som oppsummerer funn fra relevante artikler knyttet til basale kognitive/nevropsykologiske funksjoner og hvordan dette påvirker prosessering av emosjonelt og nøytralt materiale, reaksjon på negativ feedback og beslutningstaking, faktorer som også har vesentlig betydning for den kliniske utformingen ved stemningslidelser (Se f.eks. Chamberlain & Sahakian, 2006).

Depresjon

Basert på 13 aktuelle studier konkluderte Veiel (1997) med at kognitive dysfunksjoner assosiert med depresjoner «are similar to those seen in moderately severe traumatic head injury», mens Zakzanis, Leach & Kaplan (1998) konkluderte med at depresjoner har størst effekt på episodisk deklarativ hukommelse. Andre funksjonsområder, hvor det ble funnet effektstørrelser over medianen, inkluderte verbal ordflyt- og oppmerksomhetsprøver. Burt, Zembar & Niederehe (1995) viste at demografiske og deskriptive faktorer, om pasientene er inneliggende eller polikliniske, og medikasjonsstatus, hadde betydning. I de studiene som ble inkludert i disse oversiktsartiklene, ble typisk få utvalgte nevropsykologiske tester/prøver inkludert. I neste fase ble det publisert flere studier med siktemål å etablere en bredere kognitiv/nevropsykologisk funksjonsprofil assosiert med stemningslidelser. Et annet viktig siktemål var videre å kontrollere for blant annet medikasjon. Landrø et al. (2001) undersøkte et bredt spekter nevropsykologiske funksjonsområder i en representativ gruppe umedisinerte polikliniske pasienter med unipolare depresjoner. Sammenlignet med friske kontroller viste pasientene en generell nevropsykologisk dysfunksjon og med differensielle avvik knyttet til selektiv oppmerksomhet og arbeidshukommelse. Porter, Gallagher, Thompson & Young (2003) inkluderte pasienter som hadde vært medikamentfrie i de siste 6 uker før de ble undersøkt. Pasientene viste nevrokognitive funksjonsendringer over et bredt spektrum og mest uttalt mht. oppmerksomhet og eksekutive funksjoner. Generelt har eksekutive funksjoner i stor grad blitt fokusert innenfor dette området (for en oversikt, se Rogers et al., 2004). Dette refererer til et knippe mentale funksjoner knyttet til den overordnede styring og modulering av mentale prosesser. I tillegg til stemningsforstyrrelser er svikt i disse funksjonene karakteristisk for flere andre tilstander, som for eksempel schizofreni og ADHD. Nærmere avklaringer av om det dreier seg om felles mekanismer over diagnosekategorier, eller om stemningsforstyrrelser er assosiert med spesifikke dysfunksjoner i distinkte komponenter av de eksekutive funksjonene, blir et sentralt tema for fremtidig nevropsykologisk forskning innenfor dette området.

Selv om det fremstår et relativt entydig generelt bilde, er det en spesiell utfordring å forstå de store variasjonene mht. nevrokognitive funksjonsevner mellom pasienter med humørforstyrrelser (Egeland et al., 2003). Relatert til dette er spørsmålet om unge pasienter også viser kognitive dysfunksjoner. Selv om det her også er rapportert negative funn (Wang et al., 2006), konkluderes det i en oversiktsartikkel med at nevrokognitive dysfunksjoner også er vanlige ved depressive tilstander hos unge voksne (Castaneda, Tuulio-Henriksen, Marttunen, Suvissari & Lønquist, 2007).

Det er altså godt dokumentert at humørforstyrrelser er assosiert med nevrokognitive dysfunksjoner. Spørsmålet om betydningen av kognitive endringer for dagliglivets funksjoner blir da sentralt. For det første er det vist at kognitive endringer er en viktig årsak til at pasienter med depresjoner søker behandling, og spesielt gjelder det der de interferer med funksjonen i arbeidslivet (Coryell et al., 1995). Videre er det vist at nevrokognitive dysfunksjoner også for mange pasienter med MDD spiller en betydelig rolle mht. gjenvinning av funksjon (Jaeger, Berns, Uzelac & Davis-Conway, 2006).

Bipolare lidelser

Det meste av nevropsykologisk forskning har utgangspunkt i pasienter med bipolar type I-lidelse, og hva som rapporteres av nevropsykologiske funksjonsutfall, er svært avhengig av hvilken fase pasienter befinner seg i. Det betyr at det i klinisk praksis er avgjørende at det foreligger informasjon om stemningsleie på tidspunktet for undersøkelsen. Generelt har det vært oppfatningen at pasienter i symptomatisk fase demonstrerer større kognitive funksjonsavvik enn pasienter i eutym (symptomfri) fase. I en godt kontrollert studie undersøkte Martinez-Aran et al. (2004) grupper av BP I-pasienter i manisk, depressiv og eutym fase og rapporterte kognitive reduksjoner hos pasienter uansett fase sammenlignet med friske kontroller i forhold til språklig innlæring og hukommelse og eksekutive funksjoner. Kun på oppgave for hurtig ordgenerering uten semantisk støtte var symptomatisk deprimerte signifikant svakere enn både kontroller, eutyme og maniske pasienter. Pasienter i manisk fase skilte seg ikke signifikant fra eutyme på noen av de undersøkte funksjonene. Selv om de ulike gruppene var matchet i forhold til utdanning og premorbid evnenivå, viste studien også at svak nevropsykologisk fungering var relatert til svak psykososial fungering. Redusert språklig hukommelse var imidlertid spesielt relatert til varighet av sykdom, antall sykehusinnleggelse og suicidalforsøk, faktorer som beskriver alvorlighetsgrad av sykdom. Forfatterne fokuserer på at vansker i overordnede kontrollfunksjoner (eksekutive funksjoner) og spesielt språklig innlæring/hukommelse er de nevropsykologiske faktorer som i størst grad bidrar til vansker i dagliglivsfungering som kan observeres hos bipolare pasienter, selv i remisjon.

Flere metastudier som har vurdert nevropsykologisk funksjon hos bipolart spektrum-pasienter konkluderer med at vansker med verbal hukommelse, vedvarende oppmerksomhet og aspekter av eksekutiv funksjon er typiske funn som også vedvarer utover symptomatiske faser (Quiurashi & Frangou, 2002; Malhi et al., 2007). Funksjoner som viser avvik også i eutym fase er spesielt interessante, fordi disse kan indikere trekkavhengige nevrokognitive fenomener. Stabile nevrokognitive dysfunksjoner som kan fungere som sykdomsspesifikke markører, er spesielt interessante i genetisk forskning ved affektive lidelser.

Det var lenge usikkert om bipolar type II var assosiert med kognitive funksjonsavvik, eller om dette bare gjaldt for BP I. Flere studier som har sammenlignet de to gruppene, har vist at BP I er assosiert med større kognitive avvik enn BP II (Martinez-Aran et al., 2004). Flere nyere studier tyder imidlertid på at også BP II er forbundet med affeksjon

av kognitive funksjoner. Torrent et al. (2006) viste at eutyme BP I og II var generelt mer kognitivt reduserte enn friske kontroller, og fant at BP I var mer redusert mht. språklig hukommelse og eksekutive funksjoner enn BP II, men at de to bipolare gruppene ikke var forskjellige mht. oppmerksomhetsfunksjoner og arbeidsminnekapasitet. Andre har vist at BP II har større funksjonsavvik enn BP I på funksjoner som oppmerksomhet og arbeidsminnekapasitet (Harkavy-Friedman et al., 2006). Slike studier tyder på at også pasienter med BP II har kognitive reduksjoner, og bekreftes også i en ny norsk studie (Andersson et al., 2008). Tjuefem godt diagnostiserte BP II-pasienter viser signifikante avvik innenfor de fleste kognitive funksjonsområder sammenlignet med matchede kontroller, med effektstørrelser varierende fra 0,62 til 1,34. Resultater av nevropsykologiske tester var ikke assosiert til depresjonsdybde målt med MADRS eller til bruk av medisiner.

Unipolar vs. bipolar depresjon - forskjellig mht. nevropsykologiske vansker?

Spesielt hos pasienter med bipolar lidelse type II er det de alvorlige depressive fasene som utgjør den psykiatriske hovedproblematikken, mens pasientene selv gjerne oppfatter de hypomane fasene som perioder med god funksjon og mye overskudd. Hos denne gruppen pasienter er det nærliggende å anta at også de nevrokognitive dysfunksjonene i første rekke er uttrykk for den depressive lidelsen. Det er derfor interessant å se om det er kvalitative forskjeller i nevropsykologisk funksjon hos pasienter med bipolare versus pasienter med unipolare depresjoner. Flere studier tyder på at unipolar og bipolar depresjon viser noe ulik nevrokognitiv profil, for eksempel fant Smith, Muir & Blackwood (2006) større grad av vansker knyttet til eksekutive funksjoner og verbal hukommelse hos eutyme bipolare sammenlignet med pasienter med alvorlig depressiv lidelse. Dette er i motsetning til Taylor Tavares et al. (2007), som fant at umedisinerte unipolare deprimerte fungerte svakere på en rekke oppmerksomhetskrevende tester og tester for eksekutiv funksjon enn umedisinerte deprimerte bipolar II-pasienter som ikke fungerte signifikant forskjellig fra friske kontroller. Dersom det foreligger ulike nevropsykologiske funksjonsprofiler ved unipolare og bipolare depresjoner, kan det også belyse eventuelle forskjeller mht. underliggende patofysiologi, og ha implikasjoner for diagnostisk validitet og behandling.

Alternative forklaringsvariabler

Nevropsykologiske endringer hos pasienter med affektive lidelser kan i noen tilfeller tilskrives kognitive dysfunksjoner som er uttrykk for selvpåførte følgetilstander sekundært til den primære psykiske lidelsen eller medikamentinduserte effekter. Overforbruk av alkohol og andre rusmidler er vanlig blant pasienter med affektive lidelser, spesielt hos bipolare pasienter, hvor for eksempel komorbid alkoholmisbruk rapporteres hos mellom 30 og 70 prosent (Krishnan, 2005). Alkohol- og stoffmisbruk vil over tid gi kognitive endringer, spesielt i forhold til innlæring/hukommelse og eksekutive funksjoner. Studier som har forsøkt å kontrollere for komorbid alkohol-/stoffmisbruk, rapporterer motstridende funn. Van Gorp, Althulser, Theberge,

Wilkins & Dixon (1998) fant ingen forskjell fra normale kontroller mht. eksekutive funksjoner hos bipolare uten alkoholmisbruk, mens andre har funnet nedsatt hukommelse, psykomotorisk tempo, eksekutive funksjoner og finmotorisk koordinasjon hos eutyme bipolare pasienter uten komorbid alkoholmisbruk (Zubieta, Huguelet, O'Neil & Giordani, 2001; Cavanagh, Van Beck, Muir & Blackwood, 2002; Harmer, Clark, Grayson & Goodwin, 2002). En generell svakhet i mange studier av kognitiv funksjon ved psykiske lidelser er imidlertid at de kun kontrollerer for pågående rusmisbruk, mens tidligere misbruk ikke rapporteres.

En kompliserende faktor i forskning om nevropsykologiske funksjoner ved psykiske lidelser er effekt av medisiner. De fleste nyere studier kontrollerer for medisinbruk; færre studier kontrollerer for faktorer som dosestørrelse, interaksjoner og varighet av medisiner. Når det gjelder stemningsforstyrrelser, rapporterer et mindretall resultater fra totalt medikament-naive pasienter, mens i noen studier seponeres medisin for et tidsrom forut for undersøkelser. Ved moderate og lettere depresjoner vil medisiner i gruppen selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) være førstevalg blant antidepressiver. Generelt rapporteres lite negative effekter på kognitive funksjoner av disse preparatene gitt i terapeutiske doser. Hos friske personer synes lave doser SSRI å ha en stimulerende effekt på oppmerksomhet og hukommelse, mens høye doser kan virke negativt på visuomotoriske funksjoner (Dumont, de Visser, Cohen & van Gerven, 2005). Hos pasienter er det imidlertid rapportert kognitive vansker som følge av seponering av SSRI som en del av det såkalte «SSRI discontinuation syndrome» (Hindmarch, Kimber & Cockle, 2000), et forhold som kan ha konsekvenser for tolkning av resultater i studier der medisiner seponeres forut for datainnsamling. Ved bipolare lidelser vil stemningsstabiliserende preparater alene eller i kombinasjon med antidepressiver velges avhengig av alvorlighetsgrad og symptomutforming. Litium benyttes fortrinnsvis ved BP I, mens kombinasjoner av antiepileptika med stemningsstabiliserende effekt og antidepressiver velges ved BP type II. Litium er kjent for å ha negativ effekt bl.a. på hukommelsesfunksjoner og psykomotorisk tempo (Squire, Judd, Janowsky & Huey, 1980; Kocsis et al., 1993), mens stemningsstabiliserende antiepileptika har større negativ effekt på oppmerksomhetsfunksjoner (Thompson & Trimble, 1982). I de siste årene har det imidlertid kommet flere rapporter på at spesielt Litium, men også andre stemningsstabiliserende medikamenter, har en nevroprotektiv effekt i sentralnervesystemet (Manji, Moore & Chen, 2000).

Selv om medikament- og rusmisbruk påvirker kognitive funksjoner og potensielt kan gi negative kognitive tilleggseffekter ved affektive lidelser, viser de fleste studier at disse effektene ikke alene kan forklare nevropsykologiske avvik. I klinisk praksis vil det imidlertid alltid være viktig å ha kunnskap om pasienters bruk av rusmidler og medisiner, og vurdere om dette kan påvirke kognitiv funksjon (Stein & Strickland, 1998).

Forklaringsmodeller

Frem til de siste 10-15 årene var den vanlige oppfatningen at observerte nevropsykologiske dysfunksjoner assosiert med depresjoner primært reflekterer motivasjonelle forhold. Dette kan naturligvis spille inn, men kan neppe være den primære årsaksfaktoren. Det er typisk ikke utfall på alle tester, og vanligvis er det ikke et gjennomgående mønster at prestasjonene blir svakere mot slutten av testsesjonene.

En annen vanlig måte å sammenfatte de nevropsykologiske funksjonsendringene ved stemningsforstyrrelser på har vært knyttet til den såkalte «*effort*-hypotesen» (Se Cohen, Weingartner, Smallberg, Pickar & Murphy, 1982). Ifølge denne vil pasienter med stemningsforstyrrelser systematisk vise funksjonsvansker på oppgaver som er kognitivt «krevende», mens de forventes å fungere upåfallende på mer automatiske og overlærte prøver/tester. Dette kan være en faktor, men er neppe hovedforklaringen. Det er for eksempel vist at deprimerte kan fungere spesifikt dårlig på gjenkjenningstester i forhold til gjenkallingsbetingelser (Johnson & Magaro, 1987), noe som ikke er forenlig med en generell «effort-hypotese». Distinksjonen mellom automatiske og krevende prosesser er relatert til ideen om at retardert psykomotorisk tempo er den grunnleggende faktor som kan forklare nevropsykologiske dysfunksjoner ved stemningsforstyrrelser (se for eksempel Parker et al., 1993). Igjen kan dette naturlig nok påvirke prestasjoner på ulike oppgaver, men er klart ikke hele bildet. Standard nevropsykologiske tester er lite egnet til systematisk å identifisere prosesser innenfor rammen av automatiske versus krevende prosesser på den ene siden og generell psykomotorisk retardasjon på den andre siden. Et alternativ kan da være å anvende eksperimentelle paradigmer. Varianter av visuelle søker paradigmer og såkalte «pop-out»- effekter er et eksempel som er anvendt i studiet av depresjoner (se Hammar et al., 2003).

Prestasjoner på nevropsykologiske tester er basert på atferdsmål og er som sådanne påvirkelige av tilstandsavhengige variabler hos personen som testes, for eksempel tankemessige intrusjoner og situasjonsbestemt angst og uro. Dette er faktorer som særlig påvirker funksjoner som oppmerksomhet/konsentrasjon, arbeidsminnekapasitet, psykomotorisk tempo/effektivitet/simultankapasitet, evne til innlæring og gjenkalling av nylært informasjon. Mange studier har vist at pasienter med stemningslidelse har klart redusert nevropsykologisk funksjon i symptomatiske faser, og at graden av depresjonsdybde korrelerer med grad av kognitiv funksjonssvikt (Elliott et al., 1997). Kognitiv effekt av akutte manier er mindre undersøkt, men oppmerksomhetsfunksjoner og eksekutive funksjoner affiseres særlig ved pågående manier (Clark et al., 2001).

Det er karakteristisk for forskningen i de siste årene innenfor dette området at nevropsykologiske funn også relateres direkte til underliggende hjernefunksjon. Funksjonelle hjerneavbildingsstudier har vist at under pågående depresjon skjer det en hypoaktivering bl.a. i deler av prefrontale områder og anterior cingulum, strukturer som spesielt er involvert i kognitive funksjoner som arbeidsminne, oppmerksomhetsfunksjoner og eksekutive funksjoner (Drevets, 2000). Mer spesifikt har Mayberg og medarbeidere foreslått en modell hvor depresjonsavhengig kognitiv

reduksjon forklares som redusert oppmerksomhetskontroll pga. hypoaktivering i nevralt nettverk som bl.a. omfatter dorsale prefrontale korteks og anterior cingulum (Liotti, Mayberg, McGinnis, Brannan & Jerabak, 2001). Dette kan igjen være relatert til subtil svikt i den prefrontale reguleringen av uhensiktsmessig emosjonsrelatert aktivering i limbiske strukturer (Siegle, Thompson, Carter, Steinhauser & Thase, 2007a). For en oppdatert oversikt over studier med funksjonelle hjerneavbildningsmetoder vises til Ressler & Mayberg (2007).

Nevrobiologiske korrelater

Oppfatningen om at kognitive dysfunksjoner assosiert med stemningslidelser er tilstands-spesifikke, utfordres av flere studier som fastslår at kognitiv reduksjon ikke kun er et biprodukt av variasjoner i stemningsleie, men at man også hos deprimerte i remisjon og eutyme bipolare pasienter finner nevrokognitive funksjonsendringer. Weiland-Fiedler et al. (2004) undersøkte nevropsykologisk funksjon hos umedisinerte og remitterte pasienter med unipolare depresjoner. Sammenlignet med friske kontroller viste de funksjonssvikt knyttet til visuell informasjonsbearbeiding, psykomotorisk tempo og spatial arbeidshukommelse. Andre studier har også funnet at nevropsykologiske funksjoner ikke reverseres fullstendig ved symptomremisjon (Paradiso, Lambert, Garvey & Robinson, 1997; Beblo, Baumann, Bogerts, Walesch & Herrmann, 1999). Hos pasienter med bipolar depresjon rapporteres også klare funksjonsendringer hos symptomfrie pasienter, bl.a. fant Zubieta et al. (2001) nedsatt verbal hukommelse, eksekutive vansker og nedsatt motorisk koordinasjon hos BP I-pasienter etter en lang symptomfri periode. De fant også at omfanget av kognitiv reduksjon var forbundet med antall tidligere depressive og maniske faser. I en oversikt som inkluderer 40 studier av bipolare pasienter, viser Savitz, Solms & Ramesar (2005) at det i samtlige studier bortsett fra 3 ble påvist kognitiv reduksjon også i eutym fase, funn som svekker antagelsen om at kognitiv reduksjon kun er resultat av tilstandsavhengige faktorer.

Distinkte nevropsykologiske dysfunksjoner også i symptomfrie faser kan indikere at det dreier seg om sårbarhetsmarkører. I forhold til mulig forebygging vil det kunne ha stor verdi å identifisere dette. Et naturlig neste steg er da å undersøke kognitive dysfunksjoner hos ikke-affiserte nære slektninger til pasienter med stemningslidelser. I en ny studie av 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 pasientene, og de kan være genetisk medierte og reflektere underliggende biologiske mekanismer.

Dersom det eksisterer tilstandsuavhengige nevropsykologiske funksjonsavvik hos pasienter med stemningslidelser, kan én mulig forklaring være at dette er betinget av permanente strukturelle lesjoner som skyldes utviklingsmessige eller degenerative forandringer. Alternativt 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. Mest vanlige funn er spredte høysignalområder i hvit substans, uten at dette nødvendigvis kan tillegges diagnostisk betydning. Det 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 ny 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, Walter, Høse & Wolf, 2008). Det ble påvist redusert volum av grå substans i venstre hippocampus, anterior cingulum og thalamus. De fant videre at endringene i frontale områder og hippocampus var assosiert både til grad av psykopatologi og redusert eksekutiv funksjon, mens redusert volum av anterior cingulum var forbundet med redusert prestasjon på eksekutive tester. I en ny oversiktartikkel 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 og bipolar lidelse. De rapporterer også foreløpige funn som tyder på forskjeller mellom pasienter med bipolar og unipolar depresjon i forhold til volumendring av enkelte subkortikale strukturer, spesielt striatum, amygdala og hippocampus.

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/nevropsykologiske dysfunksjoner. I en hyppig sitert studie ble en gruppe kvinner som alle hadde hatt flere depressive episoder, sammenlignet med friske kontroller (Sheline, Sanghavi, Mintun & Gado, 1999). Pasienter med en depresjonshistorie hadde mindre hippocampusvolum bilateralt, basert på MR, enn kontrollene. Det samme gjaldt amygdalas volum, og dette korrelerte med hippocampus. Likeså presterte pasientene dårligere på en verbal hukommelsestest, som reflekterer hippocampus' funksjon. Det var ingen forskjell mellom gruppene mht. totalt hjernevolum eller generell intellektuell (kognitiv) funksjon. Videre fremkom ingen sammenheng mellom hippocampus' volum og alder, men det var en signifikant korrelasjon med «total lifetime duration of depression».

Nevropsykologiske dysfunksjoner ved stemningslidelser kan også være resultat av genetiske faktorer som disponerer for nevrobiologiske forstyrrelser assosiert med den psykiske lidelsen. Bipolar lidelse er kjent for å være en psykiatrisk lidelse med høy arvelighet, og en norsk tvillingstudie tyder på at bipolart spektrum-lidelser (BP I, II og syklotymi) utgjør en enhet med høy grad av arvelig disposisjon (Edvardsen et al., 2007). Ved depresjon synes det å være generelt mer moderat arvelighet, men dette varierer med type depresjon. Tilbakevendende depresjoner og tidlig debutalder er faktorer assosiert med større familiær risiko (Levinson, 2006). De genetiske mekanismene ved affektive lidelser kan ikke forklares ved enkle prinsipper for arvegang. Som ved andre

psykiske lidelser er det snakk om polygenetiske mekanismer. Det er for eksempel identifisert flere funksjonelle polymorfismer som er assosiert med serotonintransmisjonen, og som er knyttet til sårbarhet for utvikling av stemningslidelser (Caspi et al., 2003). Spesielt ser den såkalte serotonintransportøren (5-HTTLPR) ut til å være lovende. Mer direkte evidens for dette kommer fra eksperimentelle studier med såkalt tryptofan uttømming (se Walderhaug et al., 2007). Av spesiell interesse her er at nyere forskning indikerer at serotonin generelt og 5-HTTLPR spesielt er mer assosiert med kognitive prosesser enn tidligere antatt (Canli et al., 2005). Varianter i dette genet, som er en sårbarhetsfaktor for utvikling av stemningslidelser er assosiert med endret aktiveringsmønster i hviletilstand i den friske hjernen som kan tenkes å disponere for stemningsforstyrrelser (Rao et al., 2007) og til spesifikk kognitive «bias» i persepsjonen av emosjonelt materiale (Beevers, Brandon, McGeary & Miller, 2007). På den bakgrunnen er forskning som kan identifisere endofenotyper, særlig interessant, og nevropsykologiske studier kan bidra til å påvise nevrokognitive markører som er spesifikke for ulike psykiske lidelser (Cannon & Keller, 2006).

Implikasjoner for utredning og behandling/intervensjon

Den kliniske nevropsykologien er fortsatt preget av en overforenklet og dualistisk distinksjon mellom «organisk» versus «psykogen» etiologi (den klassiske differensialdiagnostiske problemstillingen). Som det har fremgått foran, indikerer moderne nevrovitenskapelig forskning at dette ikke lenger er et meningsfylt skille. For den kliniske nevropsykolog blir da oppdatert kunnskap om hvilke nevropsykologiske dysfunksjoner som kan forventes hos ulike pasienter med stemningsforstyrrelser, mer relevant enn å basere konklusjoner på gamle ideer omkring hvilke cut-off-verdier som differensierer mellom primære hjerneskader og primære psykogene tilstander. Dersom en likevel har denne referanserammen, bør generelt terskelen for hva som ansees som uttrykk for en underliggende primær hjerneorganisk problematikk, heves betydelig dersom pasienten har depressive symptomer eller har en stemningsforstyrrelse.

Psykologer uten nevropsykologisk spesialkompetanse bør i større utstrekning gjøre orienterende utredninger av sentrale kognitive funksjoner i tilfeller der pasienten for eksempel har hatt flere depressive episoder og med utilfredsstillende behandlingsrespons. Der en «screening» indikerer systematisk svakere funksjon på enkle prøver knyttet til oppmerksomhet og innlæring/hukommelse i forhold til holdepunkter for premorbid utgangspunkt, kan pasienten henvises til fullstendig nevropsykologisk undersøkelse.

I de siste årene er det utviklet gode behandlingsmetoder for stemningsforstyrrelser, både med basis i psykologiske prinsipper og farmakologi. Likevel er disse metodene effektive for bare om lag 40-60% av pasientene. Dette gjelder både psykoterapi og medikamentell behandling (APA, 2000). Spesielt er depresjonsdybde assosiert med dårligere og tregere behandlingsrespons. I slike tilfeller er både kognitiv atferdsterapi og medikamentell behandling assosiert med relativ høy drop-out rate (ca. 25%) og

ufullstendig remisjon (Beck-skåre over 14 og Hamilton-skåre over 10) (DeRubies, Gelfand, Tang & Simons, 1999). Tilbakefall er også relativt hyppig i denne gruppen, som ikke viser fullstendig symptombedring.

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/skreddersy psykoterapi (kognitiv terapi) til den enkelte pasients nevropsykologiske funksjonsprofil (Se Crews & Harrison, 1995). For eksempel kan grad av problemer med å hemme irrelevant informasjon, slik det operasjonaliseres på den vel kjente 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. En annen mulighet kan være å bruke prinsipper som er kjent fra rehabilitering av primære hjerneskader ved stemningslidelser. (Se f.eks. Elgamal, McKinnon, Ramakrishnan, Joffe & MacQueen, 2007).

Mer direkte behandlingsmessige konsekvenser av nyere nevrovitenskapelig forskning assosiert med stemningslidelser kan også være aktuelt. En ny innfallsvinkel er utviklet innenfor rammen av såkalt «neurobehavioral therapy» (see Siegle, Ghinassi & Thase, 2007b). Det nye er at denne type behandling er utviklet med spesifikt fokus på de underliggende biologiske mekanismene, i motsetning til konvensjonell psykologisk behandling, som har fokus på observerbare symptomer eller kognitive og atferdsmessige *manifestasjoner* av underliggende mekanismer. Mest kjent er «neurofeedback». Generelt går metoden ut på å identifisere aspekter ved avvikende hjernefunksjon ved kvantitativ EEG som pasienten får direkte feedback om, med henblikk på endring. Eksempelvis regnes prefrontal EEG alfa-asymmetri som en markør for depresjon og assosiert med forstyrret emosjonsregulering (Jackson et al, 2003). På denne bakgrunnen er neurofeedback med siktemål å regulere alfa-asymmetri anvendt i depresjonsbehandling. Tross omfattende forskning med dette utgangspunktet i de siste ti årene er det imidlertid fortsatt kontroverser omkring mekanismene ved neurofeedback og om endringer i de ulike EEG-komponentene virkelig fører til de predikerte endringene i underliggende hjernefunksjon. Mangelen på validerte studier som viser behandlingseffekt i forhold til kognitive dysfunksjoner og stemningsforstyrrelser, gjør at dette fortsatt må regnes som eksperimentelle behandlingsmetoder (Egner, Zech & Gruzelier, et al. 2004; Gruzelier, Egner & Vernon, 2006).

Behandlingsresistente alvorlige depresjoner, hvor verken medikamentell behandling, psykoterapi eller elektrokonvulsiv terapi (ECT) viser effekt, representerer en særlig utfordring. Basert på nevrobiologisk forskning er det i løpet av de siste tiårene utviklet ulike metoder som transkraniell magnetisk stimulering (TMS), vagusnervestimulering og dyp hjernestimulering. Felles for disse metodene er at de stimulerer anatomisk mer avgrensede nevrone systemer. Ved for eksempel dyp hjernestimulering implanteres mikroelektroder i en spesifikk struktur i anterior cingulum (Broadmans område 25), en struktur som ved hjelp av funksjonelle avbildningsstudier er identifisert som sentral i

affektregulering i samspill med amygdala, thalamus og prefrontale områder. Marangell, Martinez, Jurdi & Zboyan (2007) gir en generell oversikt over disse metodene brukt ved behandlingsresistente depresjoner.

I en helt ny studie presenterer Siegle et al. (2007b) en variant av «neurobehavioral therapy» som er basert på at prefrontal korteks spiller en avgjørende rolle i emosjonsregulering gjennom å hemme uhensiktmessig aktivering i limbiske strukturer som amygdala. Basert på dette er hovedideen at øket prefrontal inhibitorisk kontroll kan ha potensial i behandling av stemningslidelser. Hjerneavbildning før og etter terapi (både psykologisk og farmakologisk) har vist økning i prefrontal aktivitet ved symptombedring (Liotti et al., 2002), men det er uklart om dette direkte reflekterer styrket kognitiv kontroll. Siegle et al. (2007b) anvendte spesifikk trening av oppmerksomhetskontroll (Attention Control Training; Wells, 2000). Metoden har som siktemål å forbedre kontrollert selektiv oppmerksomhet og svekke automatiske prosesser relatert til grubling. Den andre oppgaven som ble anvendt, var en variant av en enkel og kjent nevropsykologisk funksjonstest; PASAT. Tanken er å aktivere prefrontale korteks innenfor rammen av utførelsen av en relativt stressende oppgave. Resultatene er prelimære, men lovende. Pasientene hadde relativt alvorlige og behandlingsresistente stemningslidelser. Det ble påvist bedring både symptomatisk, mht. uavhengige mål på øket kognitiv kontroll, og det ble observert normalisering av underliggende avvikende hjernefunksjon. Dette er imidlertid foreløpig utprøvende behandling, og den bør foregå innenfor en ramme der en erkjenner at stemningsforstyrrelser er komplekse og sammensatte.

Konklusjon

Nevropsykologiske dysfunksjoner er et sentralt aspekt ved stemningsforstyrrelser. Disse reflekterer til dels tilstandsspesifikke faktorer, men det er også godt dokumentert varige (trekkrelaterte) dysfunksjoner. Det er imidlertid generelt store variasjoner mellom pasienter med samme diagnose, og en viktig utfordring for fremtidig forskning er å forstå bedre hva som ligger til grunn for disse variasjonene. En annen utviklingslinje vil være å implementere ny nevrovitenskapelig kunnskap om grunnleggende mekanismer i utredning og behandling av pasienter med stemningsforstyrrelser.

Nils Inge Landrø

Gruppe for kognitiv- og nevropsykologi

Center for the Study of Human Cognition

Psykologisk institutt

Universitetet i Oslo

Boks 1094 Blindern

0317 Oslo

Tlf. 22 84 51 46

Teksten sto på trykk første gang i Tidsskrift for Norsk psykologforening, Vol 45, nummer 9, 2008, side 1155-1163

TEKST

Nils Inge Landrø, Psykologisk institutt, Universitetet i Oslo,

KONTAKT: n.i.landro@psykologi.uio.no

Stein Andersson

+ **Vis referanser**

Referanser

American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition, text revision. Washington DC: American Psychiatric Association.

Akiskal, H.S., Hantouche, E.G., Allilaire, J.F., Sechter, D., Bourgeois, M.L., Azorin, J.M., Chatenêt-Duchêne, L. & Lancrenon, S. (2003). Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *Journal of Affective Disorders*, 73, 65-74.

Andersson, S., Barder, H.E., Hellvin, T., Løvdahl, H. & Malt, U.F. (2008). Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar Disorders*, in press.

Andreassen, N.C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illnesses: A project for a scientific psychopathology. *Science*, 275, 1586-1592.

APA (2000). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *American Journal of Psychology*, 157, 1-45.

Beblo, T., Baumann, B., Bogerts, B., Walesch, C-W. & Herrmann, M. (1999). Neuropsychological correlates of major depression: A short-term follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry*, 4, 333-341.

Benazzi F. (2007). Bipolar disorder-focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*, 369, 935-945.

Beevers C.G., Brandon, G., McGeary, J.E. & Miller, I.W. (2007). Serotonin transporter genetic variation and biased attention for emotional word stimuli among psychiatric inpatients. *Journal of Abnormal Psychology*, 116, 208-212.

Biringer, E., Mykletun, A., Sundet, K., Kroken, R., Stordal, K.I. & Lund, A. (2007). A longitudinal analysis of neurocognitive function in unipolar depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 879-891.

Burt, D.B., Zembar, M.J. & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 117, 293-305.

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.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Ceaig, 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.

Cannon, T.D. & Keller, M.C. (2006). Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2, 267-290.

- Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksen, A., Marttunen, M., Suvissari, J. & Lønnquist, J. (2007). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, in press.
- Cavanagh, J.T., Van Beck, M., Muir, W. & Blackwood, D.H. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *British Journal of Psychiatry*, 180, 320-326.
- Chamberlain, S.R. & Sahakian, B.J. (2006). The neuropsychology of mood disorders. *Current Psychiatry Report*, 8, 458-463.
- Clark L., Iversen S.D. & Goodwin G.M. (2001). A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1605-1611.
- Cohen, R.M., Weingartner, H., Smallberg, S.A., Pickar, D. & Murphy, D.L. (1982). Effort and cognition in depression. *Archives of General Psychiatry*, 39, 593-597.
- Coryell, W., Endicott, J., Winokur, G., Akiskal, H., Solomon, D., Leon, A., Mueller, T. & Shea, T. (1995). Characteristics and significance of untreated major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1124-29.
- Crews, W.D. & Harrison, D.W. (1995). The neuropsychology of depression and its implications for cognitive therapy. *Neuropsychology Review*, 5, 81-148.
- Davidson, R.J., Pizzagali, D., Nitschke, J.B. & Putman, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review Psychology*, 53, 545-574.
- 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.
- Drevets, W.C. (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 126, 413-431.
- Dumont, G.J., de Visser, S.J., Cohen, A.F. & van Gerven, J.M. (2005). Biomarker Working Group of the German Association for Applied Human Pharmacology. Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59, 495-510.
- Edvardsen, J., Torgersen, S., Røysamb, E., Lygren, S., Skre, I., Onstad, S. & Oien, P.A. (2008). Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *Journal of Affective Disorders*, 106, 229-240.
- Egeland, J., Lund, A., Landrø, N.I., Rund, B.R., Sundet, K., Asbjørnsen, A., Mjelle, N., Roness, A. & Stordal, K.I. (2005). Cortisol levels predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 112, 434-441.
- Egner, T., Zech, T.F., & Gruzelier, J.H. (2004). The effects of neurofeedback training on the spectral topography of the electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology*, 115, 2452-60.
- 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.
- Elliott, R., Sahakian, B.J., McKay, A.P., Herrod, J.J., Robbins, T.W. & Paykel, E.S. (1997). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26, 975-989.
- Gruzelier, J., Egner, T. & Vernon, D. (2006). Validating the efficacy of neurofeedback for optimising performance. *Progress in Brain Research*, 159, 421-431.
- Harkavy-Friedman, J.M., Keilp, J.G., Grunebaum, M.F., et al. (2004). Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *Journal of Affective Disorders*, 94, 255-259.
- Hammar, A., Lund, A. & Hugdahl, K. (2003). Selective impairment in effortful information processing in major depression. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 954-959.

- Harmer, C.J., Clark, L., Grayson, L. & Goodwin, G.M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia*, 40, 1586-1590.
- Hestad, K.A., Tønseth, S., Støen, C.D., Ueland, T. & Aukrust, P. (2005). Inflammation and depression: further studies are needed. *The Journal of ECT*, 21, 52.
- Hindmarch, I., Kimber, S. & Cockle, S.M. (2000). Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *International Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 305-318.
- Hugdahl, K., Rund, B.R., Lund, A., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Landrø, N.I., Roness, A., Stordal, K., Sundet, K., Thomsen, T. & Weis, S. (2004). fMRI brain activation to a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *American Journal of Psychiatry*, 161, 286-293.
- Jackson, D.C., Mueller, C.J., Doskin, I., Dalton, K.M., Nitschke, J.B., & Urry, H.L. (2003). Now you feel it, now you don't: Frontal brain electrical asymmetry and individual differences in emotion regulation. *Psychological Science*, 14, 612-17.
- Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S. & Davis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 145, 39-48.
- Johnson, M.H. & Magarao, P.A. (1987). Effects of mood and severity on memory processes in depression and mania. *Psychological Bulletin*, 101, 28-40.
- Kocsis, J.H., Shaw, E.D., Stokes, P.E., Wilner, P., Elliot, A.S., Sikes, C., Myers, B., Manevitz, A. & Parides, M. (1993). Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 268-275.
- 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.
- Krishnan, K.R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic Medicine*, 67, 1-8.
- Landrø, N.I., Stiles, T.C. & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 14, 233-240.
- Levinson, D.F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biological Psychiatry*, 60, 84-92.
- Liotti, M., Mayberg, H.S., McGinnis, S., Brannan, S.L. & Jerabak, P. (2002). Unmasking disease-specific cerebral blood-flow abnormalities: Mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1830-1840.
- Malhi, G.S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P.B., Vieta, E. & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9, 114-125.
- Malt, U.F., Retterstøl, N. & Dahl, A.A. (2007), *Lærebok i psykiatri*. 5. opplag, Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Marangell, L.B., Martinez, M., Jurdi, R.A. & Zboyan, H. (2007). Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 116, 174-181.
- Manji, H.K., Moore, G.J. & Chen, G. (2000). Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 82-96.
- Mayberg, H. (2002). Mapping mood: an evolving emphasis on frontal-limbic interactions. In: Stuss, D.T.; Knight, R.T. (eds.). *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press, Oxford, ss. 376-391.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 64, 543-552.

- Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M et al. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 262-270.
- Paradiso, S., Lamberty, G.J., Garvey, M.J. & Robinson, R.G. (1997). Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 185, 748-754.
- Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Brodaty, H., Bøyse, P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Hickie, I. & Eyers, K. (1993). Psychomotoric disturbance in depression: Defining the construct. *Journal of Affective Disorders*, 27, 255-265.
- Porter, R.J., Gallagher, P., Thompson, J.M. & Young, A.H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 182, 214-220.
- Quraishi, S. & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, 72, 209-226.
- Rao, H., Gillihan, S.J., Wang, J., Korczykowski, M., Sankoorikal, G.M.V., Kaercher, K.A., Brodtkin, E.S., Detre, J.A. & Farah, M.J. (2007). Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals. *Biological Psychiatry*, 62, 600-606.
- 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, 1116-1124.
- Rund, B.R., Sundet, K.S., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Landrø, N.I., Lund, A., Roness, A., Stordal, K., & Hugdahl, K. (2006). Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 350-359.
- 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.
- Rusting, C.L. (1998). Personality, mood, and cognitive processing of emotional information: three conceptual frameworks. *Psychological Bulletin*, 124, 165-196.
- Savitz, J., Solms, M. & Ramesar, R. (2005). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disorders*, 7, 216-235.
- Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C., Steinhauser, S.R. & Thase, M.E. (2007a). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD response in unipolar depression: Related and independent features. *Biological Psychiatry*, 61, 813-818.
- Siegle, G.J., Ghinassi, F. & Thase, M.E. (2007b). Neurobehavioral Therapies in the 21st century: Summary of an emerging field and an extended example of cognitive control training for depression. *Cognitive Therapy and Research*, 31, 235-262.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaksinn, A., Birkenes, A.B., Engh, J.A., Hansen, C.F., Jonsdottir, H., Ringen, P.A., Opjordsmoen, S., Friis, S. & Andreassen, O.A. (2008). Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorders: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disorders*, 10, 245-255.
- 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*, 19, 5034-5043.
- Smith, D.J., Muir, W.J., & Blackwood, D.H. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, 8, 40-46.
- Squire, L.R., Judd, L.L., Janowsky, D.S. & Huey, L.Y. (1980). Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *American Journal of Psychiatry*, 37, 1042-1046.
- Stein, R.A. & Strickland, T.L. (1998). A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 259-284.
- Stordal, K., Lundervold, A.J., Mykletun, A., Asbjørnsen, A., Biringer, E., Egeland, J., Hammar, A., Landrø, N.I., Roness, A., Rund, B.R. & Lund, A. (2005). Frequency and characteristics of recurrent

major depressed patients with unimpaired executive functions. *World Journal of Biological Psychiatry*, 6, 36-44.

Taylor Tavares, J.V., Clark, L., Cannon, D.M., Erickson, K., Drevets, W.C. & Sahakian, B.J. (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biological Psychiatry*, 15, 917-924.

Thompson, P.J. & Trimble, M.R. (1982). Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia*, 23, 531-544.

Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., Sánchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J.M., Salamero, M. & Vieta, E. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *British Journal of Psychiatry*, 189, 254-259.

van Gorp, W.G., Altshuler, L., Theberge, D.C., Wilkins, J. & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 41-46.

Varga, M., Magnusson, A., Flekkøy, K.M., David, A.S. & Opjordsmoen, S. (2007). Clinical and neuropsychological correlates of insight in schizophrenia and bipolar I disorder: Does diagnosis matter?. *Comprehensive Psychiatry*, 48, 583-91.

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*, Epub ahead of print.

Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Simonsen, C., Birkenaes, A.B., Engh, J.A., Jónsdóttir, H., Ringen, P.A., Opjordsmoen, S. & Andreassen, O.A. (2007). The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 263-270.

Veiel, H.O.F. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 587-603.

Walderhaug, E., Magnusson, A., Neumeister, A., Lappalainen, J., Lunde, H., 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, 593-99.

Wang, C.E., Halvorsen, M., Sundet, K., Steffensen, A.L., Holte, A. & Waterloo, K. (2006). Verbal memory performance of mildly to moderately depressed outpatient younger adults. *Journal of Affective Disorders*, 92, 283-286.

Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D.A., Pike, D., Bonne, O., Charney, D.S. & Neumeister, A. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, 5, 253-258.

Weiser, M., Reichenberg, A., Kravitz, E., Lubin, G., Shmushkevich, M., Glahn, D.C. et al. (2008). Subtle cognitive dysfunctions in nonaffected siblings of individuals affected by nonpsychotic disorders. *Biological Psychiatry*, 63, 602-608.

Wells, A. (2000). *Emotional disorders and metacognition innovative Cognitive Therapy*. New York: Wiley.

Zakzanis, K.K., Leach, L. & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 11, 111-19.

Zubieta, J.K., Huguelet, P., O'Neil, R.L. & Giordani, B.J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Research*, 10, 9-20.

Young, K.H., Holcomb, L.A., Bonkale, W.L., Hicks, P.B., Yazdani, U. & German, D.C. (2006). 5HTTLPR polymorphism and enlargement of the pulvinar: Unlocking the backdoor to the limbic system. *Biological Psychiatry*, 61, 198-209. Vitenskap og psykologi