

SBU:s styrelse och råd

Kansli

NINA REHNQVIST-AHLBERG
Chef SBU

Styrelse

KERSTIN HAGENFELDT
Karolinska Institutet
(Ordförande)

EVA FERNVALL MARKSTEDT
Vårdförbundet

BERNHARD GREWIN
Sveriges läkarförbund

THOMAS IHRE
Svenska Läkaresällskapet

STEN LINDAHL
Vetenskapsrådet

TORE LÖWSTEDT
Landstingsförbundet

MADELEINE ROHLIN
Tandvårdshögskolan, Malmö

ULF WETTERBERG
Landstingsförbundet

KERSTIN WIGZELL
Socialstyrelsen

GUNNAR ÅGREN
Statens folkhälsoinstitut

ULLA ÅHS
Svenska Kommunförbundet

Råd

PETER ASPELIN
Huddinge Universitetssjukhus
(Ordförande)

HANS-OLOV ADAMI
Karolinska Institutet

ANDERS ANELL
Institutet för hälso- och
sjukvårdsekonomi, Lund

BJÖRN BEERMANN
Läkemedelsverket, Uppsala

DAVID BERGQVIST
Akademiska sjukhuset,
Uppsala

LISA EKSELIUS
Uppsala universitet

MATS ELIASSON
Sunderby sjukhus, Luleå

ANN-KATHRINE GRANÉRUS
Universitetssjukhuset,
Linköping

BJÖRN KLINGE
Karolinska Institutet

ANDERS LINDGREN
Socialdepartementet

KERSTIN NILSSON
Universitetssjukhuset, Örebro

JAN PALMBLAD
Karolinska Institutet

MÅNS ROSÉN
Socialstyrelsen

GUNNEVI SUNDELIN
Umeå universitet

GIGGI UDÉN
Malmö högskola

Behandling av depressionssjukdomar

En systematisk litteraturöversikt

Volym 1

Maj 2004



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida, www.sbu.se

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s arbetsgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en syntes med förslag till åtgärder, utarbetade av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Rapporten "Behandling av depressionssjukdomar" består av tre volymer (nr 166/1+2+3) och kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av abc på mac
Tryckt av Elanders Graphic Systems, Göteborg 2004
Rapportnr: 166/1 • ISBN 91-87890-87-9

Behandling av depressionssjukdomar

En systematisk litteraturöversikt

Volym 1

Projektgrupp

Finn Bengtsson	Ingvar Krakau
Bo Hagberg	Aleksander Mathé
Freddie Henriksson	Björn Mårtensson
Ingrid Håkanson	Håkan Ornander
(projektassistent)	Sten Thelander
Ingvar Karlsson	(projektledare)
Siv Kimbré	Marie Åsberg
Anne-Liis von Knorring	(ordförande)

Externa granskare

Bengt-Åke Armelius	Bengt Mattsson
Per Bech	Lil Träskman-Bendz
Lars F Gram	

Innehåll, Volym 1

SBU:s sammanfattning och slutsatser	9
1. Depressionssjukdomar – historik, diagnostik och epidemiologi	39
2. Antidepressiva läkemedels effekt vid depressionsbehandling i akut fas	191
3. Behandling av terapiresistenta depressioner och psykotiska depressioner	463
4. Kombinationsbehandlingar och mer experimentella behandlingar av egentliga depressioner	491
Presentation av projektgruppen och externa granskare	507
Bindningar och jäv	509
Ordlista	511
Appendix 1. Kvalitetsmall	519
Appendix 2. Psykiatriska skalor och diagnossystem	527

Innehållsförteckningarna för Volym 2 och 3 återfinns på sid 536–537

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

- ❑ Målsättningen med depressionsbehandlingen ska vara tillfrisknande, vilket inte bara innebär frihet från depressionssymtom utan också återvunnen arbetsförmåga och social funktion. Detta mål kan uppnås för det stora flertalet patienter om tillgängliga behandlingsmöjligheter utnyttjas konsekvent (Evidensstyrka 1).
- ❑ Det finns ett stort antal antidepressiva läkemedel och flera slags psykoterapier som har väl dokumenterad effekt i behandlingen av depressioner hos vuxna (Evidensstyrka 1).
- ❑ Vid akutbehandling av lindriga och måttliga depressioner hos vuxna är flera slags psykoterapier lika effektiva som tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) (Evidensstyrka 1), samt sannolikt lika effektiva som selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) (Evidensstyrka 2).
- ❑ Vid svåra depressioner, som t ex melankoli och vid psykotiska depressioner är läkemedel och elektrokonvulsiv behandling (ECT) de bäst dokumenterade behandlingarna (Evidensstyrka 2).
- ❑ Effekten av antidepressiva läkemedel och ECT uppträder snabbare än effekten av psykologiska behandlingar (Evidensstyrka 2).
- ❑ En gles fortsatt psykoterapeutisk kontakt minskar eller fördröjer återinsjuknanden, särskilt om akutbehandlingen med läkemedel eller psykoterapi inte resulterat i full symtomfrihet (Evidensstyrka 1).
- ❑ Det finns inga säkerställda skillnader i effekt mellan olika antidepressiva medel vid behandling av lindriga och måttliga depressioner (Evidensstyrka 1).

- ❑ I genomsnitt leder den först påbörjade läkemedelsbehandlingen till otillfredsställande resultat för var tredje patient, antingen pga utebliven effekt eller pga biverkningar (Evidensstyrka 1).
- ❑ Efter uppnådd symtomfrihet under läkemedelsbehandling, är risken för återfall hög om inte behandlingen fortsätter med samma dos av läkemedlet i minst 6 månader (Evidensstyrka 1). Förlängning av behandlingen till 1 år minskar ytterligare återfallsrisken.
- ❑ Patienter som har ofta återkommande eller särskilt svåra depressiva episoder får en halverad återfallsrisk under fortsatt läkemedelsbehandling i upp till 3 år (Evidensstyrka 1).
- ❑ Plötsligt avbrott i behandlingen med SSRI-preparat, och de tricykliska läkemedel som påverkar serotoninupptaget, kan orsaka svåra utsättningsreaktioner (Evidensstyrka 2). Detta är dock inte uttryck för ett beroende, eftersom klassiska symtom på beroende såsom betydande dosökning, ständiga aktiviteter relaterade till tablettintaget samt ett försummande av arbete, vänner och intressen, inte förekommer.
- ❑ Vid kronisk låggradig nedstämdhet (dystymi) har läkemedelsbehandling större effekt än psykoterapi (Evidensstyrka 1).
- ❑ Elektrokonvulsiv terapi (ECT) är en effektiv och säker behandlingsmetod, med snabbare och större effekt än av läkemedelsbehandling (Evidensstyrka 1). Sannolikheten att återinsjukna är dock stor och det finns begränsad kunskap om vilka läkemedel som är effektiva som förebyggande behandling (Evidensstyrka 2).
- ❑ Transkraniell magnetstimulering (TMS) och vagusnervstimulering (VNS) är experimentella behandlingar som inte har tillräckligt vetenskapligt stöd för att användas i rutinsjukvården.
- ❑ Vid årstidsrelaterade depressionstillstånd har ljusterapi inte en säkerställd större effekt än placebo.

- ❑ Johannesört har en dokumenterad effekt mot kortvariga och lindriga depressioner (Evidensstyrka 2), men effekten vid långtidsbehandling har inte studerats. Preparatet påskyndar nedbrytningen av många vanliga läkemedel (bl a blodfettsänkare, blodförtunnande medel, p-piller och immunhämmande medel som ges efter transplantationer) vilket kan medföra att effekten av dessa mediciner minskar eller uteblir.
- ❑ Bättre behandlingsresultat än av rutinvård har uppnåtts i utländska primärvårdsstudier när organisationen innehållit patientundervisning, telefonstöd till patienter, elektroniska påminnelser om behandlingsprinciper samt god tillgång till psykiatriker och psykologer med utbildning i korttidspsykoterapier (Evidensstyrka 1).
- ❑ Vid depressioner hos barn och ungdomar har ett antidepressivt läkemedel (fluoxetin) visats ha effekt på kort sikt (Evidensstyrka 2). Inget antidepressivt medel är godkänt för depressionsbehandling i denna åldersgrupp i Sverige.

Kontrollerade långtidsstudier saknas helt, samtidigt som återfallsrisken är lika hög som hos vuxna. Kognitiv beteendeterapi och interpersonell psykoterapi har ett måttligt vetenskapligt stöd för behandling av depression hos barn och ungdomar (Evidensstyrka 2), men långtidseffekter är otillräckligt dokumenterade.

- ❑ Det finns god dokumentation av effekten av behandling med antidepressiva läkemedel och psykoterapi hos äldre upp till 75 år (Evidensstyrka 1), men studier på personer över 80 år saknas helt.
- ❑ Forskningen kring effektiva behandlingar vid bipolär sjukdom har varit mycket begränsad, och resultaten från flera stora studier, som nu pågår, kan inte förväntas på flera år. Litium är det bäst dokumenterade läkemedlet för den akuta behandlingen av såväl depressiva som maniska episoder, och som förebyggande behandling (Evidensstyrka 1).

Flera nyare antipsykotiska läkemedel har också dokumenterad effekt mot akuta episoder av mani (Evidensstyrka 1), medan den förebyggande effekten har måttligt vetenskapligt stöd (Evidensstyrka 2).

Några läkemedel som ursprungligen utvecklades för behandling av epilepsi har effekt vid mani (Evidensstyrka 1), men endast för lamotrigin finns stöd för en förebyggande effekt, främst mot depressiva episoder (Evidensstyrka 1).

- Det finns flera viktiga behandlingsområden där det saknas forskningsstöd för val av behandling. Det saknas helt studier av behandling av depressioner hos personer över 80 år. Det saknas studier av läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med en varaktighet över 10 veckor och dokumentationen av långtidseffekterna av psykoterapi för dessa åldersgrupper är ytterst begränsad.

Principer för evidensgradering

Evidensstyrka 1 (Starkt vetenskapligt underlag) förutsätter minst två välgjorda studier med högt bevisvärde, vilket när det gäller behandlingsstudier innebär randomiserade, kontrollerade undersökningar, eller en välgjord systematisk översikt av sådana studier.

Evidensstyrka 2 (Måttligt vetenskapligt underlag) förutsätter en välgjord studie med högt bevisvärde, samt minst två med medelhögt bevisvärde, vilket kan vara ett uttryck för att studien är liten eller har vissa metodologiska brister.

När slutsatsen dras att effekt inte visats, ges denna inte någon evidensgradering, eftersom en sådan slutsats kan bero på flera olika orsaker, bl a att studien varit för liten, eller att den haft stora brister, eller att studier inte gjorts.

Sammanfattning

Bakgrund

Medan sorg, besvikelser och tillfälliga humörsvackor hör till människans villkor, utgör allt genomsyrande, långdragna perioder med nedstämdhet, känslor av meningslöshet och hopplöshet det som kännetecknar depressionssjukdomen. För dagens diagnos av det som kommit att kallas egentlig depression, krävs också att denna orsakar svårigheter i arbete och privatliv. Någon strikt gräns mellan det normala och det sjukliga är emellertid svår att dra och den blir med nödvändighet något godtycklig. Detta är inte något som är unikt för psykiatrin, men blir extra tydligt här eftersom det saknas biologiska förändringar som är så specifika för depressionstillståndet att de kan bidra till diagnosen.

I de studier som rapporten bygger på har flera olika versioner av olika diagnostiska system använts. Gemensamt för dessa är att de sätter upp regler för hur diagnoser ska ställas eller uteslutas. Det finns fler likheter än skillnader mellan de olika systemen, men likväl avgränsar de inte riktigt samma grupper av individer med sänkt stämningsläge och/eller trötthet och intresseförlust, vilka är kardinaltecken på depression. Förutom ett visst diagnostiskt system har också flertalet studier använt någon form av skala eller intervjuinstrument för att ange svårighetsgraden på depressionen. Det finns ett mycket stort antal skalor, varav de vanligaste intervjukskalorna är Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) och Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Den vanligaste självskattningsskalan är Beck Depression Inventory (BDI). I läkemedelsstudier används oftast någon av de båda första, medan psykoterapistudier företrädesvis använder BDI.

Depressionssjukdomarna är bland de viktigaste orsakerna till ohälsa, produktivitetsbortfall och arbetsförmåga i hela världen. I en internationell kartläggning som Världsbanken och Världshälsoorganisationen (WHO) publicerade 1997 var det bara luftvägsinfektioner, diarréssjukdomar och spädbarnssjukdomar som orsakade större ohälsoeffekter.

År 2002 var de svenska kostnaderna för antidepressiva läkemedel cirka 1,6 miljarder kronor, och uppskattningsvis gällde minst två tredjedelar

av dessa kostnader depressionsbehandling. De direkta kostnaderna för läkarbesök och sjukhusvård beräknades 1996 till minst 1 miljard kronor. Dessutom utgör vårdkostnader för kroppsliga sjukdomar eller symtom som är relaterade till depressionen stora belopp. Ett stort antal undersökningar har visat att samtidig depression komplicerar förloppet av flera kroppsliga sjukdomar, bl a genom sämre följsamhet med behandlingar och en ohälsosammare livsstil. Ett försök att beräkna summan av direkta och indirekta kostnader i Sverige under 1997 gav siffran 12 miljarder kronor på 1 år.

Många, men inte samtliga, studier talar för att depressioner blivit vanligare under de senaste 50 åren och att debuten sker i lägre åldrar. Någon vetenskapligt accepterad förklaring till sådana förändringar har inte kunnat presenteras ännu, men förändringarna i förekomst och i debutålder är ytterst svåra att förklara med biologiska faktorer. Det är huvudsakligen de lindriga och måttliga depressionerna som ökat, medan förekomsten av de svårare förefaller oförändrad. Detta kan dock bero på att depressioner upptäcks och behandlas tidigare och kanske därför inte når en större svårighetsgrad.

I Faktaruta – diagnostik – ges definitioner för lindrig, måttlig och svår egentlig depression enligt WHO:s diagnostiska system, ICD-10. Den indelning som tillämpats för att definiera dessa svårighetsgrader i de olika studier som ligger till grund för rapporten, har oftast varit baserade på definierade skalpoäng på ovannämnda symtomskattningsskalor. Detta innebär att indelningen i svårighetsgrad kan variera mellan olika studier även om de använder samma termer för de olika svårighetsgraderna.

Faktaruta – diagnostik

I WHO:s diagnostiska system, ICD-10, ges definitioner för lindrig, måttlig och svår egentlig depression, medan motsvarande uppdelning inte ges en tydlig förklaring i den amerikanska klassifikationen DSM-IV.

För diagnosen **lindrig egentlig depression enligt ICD-10** krävs:

- A. att minst två av symtomen nedstämdhet, energifattigdom och minskad aktivitet dominerat under minst de senaste 2 veckorna
- B. att detta inte kan förklaras av annan kroppslig eller psykisk störning
- C. att minst ett av följande symtom också förekommer, eller totalt minst fyra symtom från A och C:
 - 1. förlust av självförtroende och självuppskattning
 - 2. överdriven eller obefogad självkritik och nedvärdering av sig själv
 - 3. återkommande tankar på död eller självmord, och all slags självskadande beteende
 - 4. upplevd nedsättning av förmågan till tankeverksamhet och koncentration, med vankelmod och beslutsångest
 - 5. förändrad psykomotorisk aktivitet med antingen minskad rörlighet eller agitation
 - 6. alla slags sömnproblem
 - 7. ökad eller minskad matlust med medföljande effekt på vikten.

Vid lindrig depression är patienten i obalans, men kan i allmänhet genomföra normala aktiviteter.

För att **måttlig egentlig depression** ska föreligga krävs kriterier för lindrig depression samt minst sex symtom från A och C.

Vid måttlig egentlig depression är patienten oftast så påverkad att även vardagliga sysslor är svåra att genomföra.

För diagnosen **svår egentlig depression** krävs att alla tre symtomen från A och minst fem symtom från C föreligger.

Vid svår egentlig depression är patienten handikappad, har ofta starka självförebåelser och självmordstankar samt ofta framträdande kroppsliga symtom bland de som redovisats under punkt C.

Epidemiologi

De flesta moderna undersökningar av depressionssjukdomarnas förekomst har gjorts på ett slumpmässigt urval av den vuxna befolkningen i olika länder. I de flesta fall har åldersintervallet varit 18–60 år, men enstaka studier har också inkluderat de mellan 15 och 18 år respektive upp till 65 år. Lekmannaintervjuare har specialtränats i att använda frågeformulär som utvecklats för att ställa eller utesluta olika psykiatriska diagnoser. Sådana studier har gjorts i bl a USA, England, Kanada, Australien och Norge, men inte i Sverige. Beroende på frågeformulärets utformning och vilken version av de stora diagnossystemen Diagnostic and Statistical Manual (DSM) och International Classification of Disease (ICD) som använts, samt möjligen även på faktiska nationella skillnader, så ses avsevärda skillnader.

Vid en viss tidpunkt uppfyller mellan 4 och 10 procent av den vuxna befolkningen kriterier för egentlig depression. Livstidsrisken varierar i olika studier från Europa, Nordamerika och Australien mellan 5 och 25 procent för kvinnor och mellan 3 och 10 procent för män. En unik svensk undersökning är den så kallade Lundbystudien som gjordes i Skåne i slutet av 1940-talet och som upprepades efter 25 år. Psykiatriker intervjuade hela befolkningen på totalt cirka 2 500 personer i ett par samhällen utanför Lund. Detta var innan internationella regler för diagnostik infördes, men studiens styrka var att intervjuerna gjordes av erfarna psykiatriker och att de kriterier man satte upp för att ställa depressionsdiagnosen överensstämmer väl med moderna diagnossystem. Denna studie fann en mycket högre förekomst av depression än några andra som gjorts senare. Hela 27 procent av männen och 45 procent av kvinnorna riskerade att utveckla någon form av depression före 70 års ålder. Ser man enbart på den grupp som hade svårare depression stämmer siffrorna bättre med moderna studier, 11 procent av männen och 20 procent av kvinnorna.

Förlopp

De flesta som drabbas av depression får ytterligare minst en sjukdoms-episod senare i livet. För varje ny depression ökar sannolikheten att drabbas av ytterligare en och de friska intervallen mellan depressions-

episoderna tenderar att bli allt kortare. I uppföljningar under mer än 10 år av psykiatriska öppenvårdspatienter med depression, fann man att ungefär en fjärdedel av denna tid präglades av depressiva symtom eller av egentliga depressionsepisoder. I de få långtidsstudier som gjorts av primärvårdspatienter med depression är förloppet gynnsammare.

Patienter med bipolär sjukdom har oftast ett flertal maniska eller depressiva episoder, och liksom för egentliga depressioner blir de friska intervallen allt kortare ju fler episoder patienten drabbas av. Depressiva faser är vanligare än manier för de flesta patienter. Prognosen vad gäller social funktion, arbetsförmåga och för tidig död är sämre än vid egentlig depression.

Könsskillnader

Med ytterst få undantag visar alla studier på en ungefär dubbelt så hög frekvens depressioner hos kvinnor som hos män. Skillnaden uppträder först under tidiga tonår medan det hos barn är något vanligare hos pojkar. Bland äldre förefaller i de flesta studier skillnaderna vara mindre. I den forskning som redovisas har fler kvinnor än män studerats. Några säkra skillnader i behandlingseffekt har inte dokumenterats.

Åldersskillnader

Litteraturen om depressioner hos äldre är motsägelsefull. Vissa studier talar för en lika hög frekvens som hos yngre vuxna, andra om en minskning. Mycket av skillnaderna förefaller bero på hur depressionen definieras. Depressioner hos äldre är ofta något mildare, men istället mer långvariga. Förändringar i den åldrande hjärnan, särskilt vid förekomst av neurologisk sjukdom eller hjärt-kärlsjukdom, avspeglas i en något annorlunda symtombild.

Etniska och geografiska skillnader

Betydande skillnader i depressionsförekomst ses mellan städer och landsbygd, mellan olika europeiska länder och mellan utvecklingsländer och högt utvecklade nationer. Mönstret är inte entydigt, utan både

hög och låg depressionsfrekvens ses i utvecklingsländer och i utvecklade länder. I vissa fall kan språkliga och kulturella skillnader i hur emotioner uttrycks och tolkas bidra till skillnaderna.

Sociala skillnader

Fattigdom och andra negativa sociala förhållanden ökar risken att utveckla depression, vars förlopp ofta blir långvarigt och svårbehandlat.

Psykisk eller kroppslig samsjuklighet

Många personer med depression har också andra psykiska störningar, speciellt olika ångesttillstånd, missbruk och personlighetsstörningar. Orsakssambanden är ofta oklara. Det är också oklart om det rör sig om flera distinkta psykiska störningar eller mer är ett uttryck för begränsningar i diagnossystemet. Tidsmässigt debuterar oftast de olika ångesttillstånden före depressionen.

Depressioner är vanliga vid många kroniska kroppsliga sjukdomar. Speciellt diabetes, hjärt-kärlsjukdom, multipel skleros och andra neurologiska sjukdomar är ofta förenade med depressiva tillstånd. Depressionen är här en riskfaktor för försämring i sjukdomsförlopp och för ökad dödlighetsrisk. Det saknas idag studier som kan svara på frågan om en effektiv behandling av depressionen förbättrar prognosen för den kroppsliga sjukdomen.

Projektets arbetsmetodik

När det gäller behandlingsstudier har med få undantag endast randomiserade, kontrollerade studier och metaanalyser av sådana tagits med. Litteratursökning har gjorts i databaserna PubMed, PsychInfo samt The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Litteratur t o m sommaren 2003 har tagits med. Tillverkare av de läkemedel som granskats har kontaktats, med förfrågningar om tillgång till opublicerade studier, men endast ett fåtal studier har erhållits på detta sätt. Artiklar på skandinaviska språk, engelska, tyska, franska, holländska, italienska och spanska har inkluderats.

Studierna har granskats med hjälp av en särskild kvalitetsmall. På basen av denna har sedan en global värdering gjorts där såväl tillförlitligheten i resultaten som deras tillämpbarhet i rutinsjukvård vägts samman.

Några egna metaanalyser har inte genomförts, men ett stort antal publicerade metaanalyser har granskats. De kvalitativa slutsatserna i rapportens olika avsnitt skiljer sig inte i någon väsentlig grad från de resultat som redovisas i valgjorda metaanalyser.

Ett problem är förekomsten av oberoende publikationer av samma studie utan att detta faktum redovisas. Genom noggrann granskning har ett betydande antal sådana studier identifierats. Ett annat problem är tendensen att avstå från att publicera studier vars resultat inte var de förväntade. Denna publiceringsbrist gör att åtskilliga studier som inte visade fördel för en viss behandling aldrig publiceras och att därför effekten av denna behandling överskattas.

Det saknas tillförlitliga metoder för att bedöma om det finns opublicerade studier. Projektgruppen har därför särskilt granskat metoder där få studier har publicerats, eller alla studier utförts av samma forskargrupp. Det område där det sannolikt är störst risk för systematiska fel är psykoterapiområdet. Det är dock mycket osannolikt att sådana fel har en sådan storlek att de påverkar här dragna slutsatser.

Unipolär depressiv sjukdom

Läkemedelsbehandling av akut depression

Samtliga läkemedel som är godkända för depressionsbehandling har likvärdig effekt vid behandling av lindriga och måttliga depressioner, under förutsättning att adekvata doser används. Vid svårare depressioner och depressioner som behandlas på sjukhus har de tricykliska preparaten klomipramin och amitriptylin något större effekt än SSRI-preparaten. Tidig behandlingsinsats kortar den period som patienten har symtom av sin depression. Symtomförbättring kan ses redan under den första behandlingsveckan, men i allmänhet krävs flera veckors behandling innan såväl patient som behandlare uppfattar en förbättring.

Fullständig symtomfrihet kräver ofta ett par månaders behandling, och återgång i full social funktion och arbetsförmåga inte sällan ännu längre tid.

I motsats till den likvärdiga effekten skiljer sig biverkningar mellan preparatgrupper väsentligt. Medan de tricykliska medlen ofta ger yrsel, trötthet, förstoppning, muntorrhet och viktuppgång, orsakar serotoninupptagshämmarna oftare huvudvärk, illamående och diarré. Sexuella problem är vanliga vid behandling med SSRI-preparat, men förekommer också vid behandling med de tricykliska antidepressiva som påverkar serotonin-systemet. Särskilt vid behandling av lindriga och måttliga depressioner i primärvården tolereras de så kallade selektiva serotoninupptagshämmarna (SSRI) bättre än de tricykliska antidepressiva. Behandling med preparat från den senare läkemedelsgruppen orsakar fler behandlingsavbrott och att fler patienter får otillräckliga doser av läkemedlet.

Hur övriga nyare antidepressiva förhåller sig till SSRI-preparaten avseende effekt och säkerhet är ofullständigt utrett. Flera studier har visat att behandling med venlafaxin har större effekt än med fluoxetin, om man beräknar andelen som blir symtomfria.

Längre tids användning av de flesta antidepressiva, särskilt i hög dos, kan medföra utsättningsproblem om behandlingen avbryts tvärt eller dosen sänks kraftigt. Det innebär att problemen kan ses redan efter någon dags glömd medicinering, och inte bara i samband med planerad behandlingsavslutning. Utsättnings-symtomen kan likna de som ursprungligen motiverade behandlingen, men är ofta annorlunda med stark yrsel, huvudvärk, krypningar i kroppen och allmän sjukdomskänsla. Utsättningsproblemen drabbar bara en minoritet av alla som behandlas, men kan vara av betydande svårighetsgrad och motiverar att behandlingsavslutningen sker gradvis och under åtskilliga veckors nedtrappning. Utsättnings-symtomen är inte ett uttryck för beroende eftersom de klassiska beroendetecknen som dosökning, ruseffekt eller socialt skadligt fokuserande på läkemedlet inte förekommer.

Det finns stöd för ett samband mellan läkemedelsnivåer i blod och klinisk effekt för nortriptylin, imipramin, klomipramin och i viss mån för amitriptylin. Bestämningar av läkemedelshalter kan vara av värde för att få en uppfattning om ifall en avvikande nedbrytningsförmåga i levern kan vara en orsak till svåra biverkningar av låga doser eller till utebliven effekt trots höga doser. Låga nivåer av läkemedlet i blodet kan också ge information om brister i behandlingsföljsamhet.

De flesta antidepressiva konkurrerar med andra läkemedel om nedbrytningen i levern. Denna konkurrens om de enzym som reglerar nedbrytningsprocessen, och som kan medföra mer uttalade biverkningar, är en viktig faktor vid val av läkemedel när patienten redan behandlas med andra slags farmaka.

Om ingen förbättring ses inom 1 månad efter påbörjad behandling och patienten kan antas ha tagit sin medicin är det osannolikt att en oförändrad behandling ger effekt. Då finns flera alternativa strategier som har ett visst stöd i vetenskapliga studier. En doshöjning till den maximalt tolererade dosen är en möjlighet liksom ett byte till en annan typ av antidepressivt medel. En ytterligare möjlighet är att kombinera två slags antidepressiva, vilket dock ökar biverkningsrisken och har svagt forskningsstöd.

Den bäst dokumenterade åtgärden är att förstärka den antidepressiva effekten med litium, något som dock oftast tillgrips först sedan andra åtgärder prövats.

Ungefär varannan patient som får litiumtillägg förbättras och detta är oberoende av om patienten har en bipolär sjukdom eller ej.

Slutligen har ECT (elektrokonvulsiv behandling) effekt vid så kallad terapiresistens, men också bara i ungefär hälften av fallen. Man vet däremot inte om det är samma patientgrupp som förbättras av ECT som av litium. Övriga åtgärder vid utebliven behandlingseffekt är fortfarande under utprövning.

Sedan man uppnått symtomfrihet med någon slags läkemedelsbehandling är återfallsrisken mycket hög om behandlingen inte fortsätter med samma doser i minst 6, men i många fall upp till 12 månader.

Långtidsbehandling med antidepressiva läkemedel

Bland personer som behandlats för depression inom psykiatri har nästan samtliga återkommande episoder vid mångårig uppföljning. Återfallsrisken är lägre vid lindrigare depressioner och bland de som behandlas i primärvård.

Eftersom varje depression innebär ett lidande för den drabbade och dennes omgivning kan långtidsbehandling för att förebygga nya depressioner bli aktuell. Det finns en omfattande dokumentation för att sådan behandling minskar risken för nya depressioner från drygt 40 procent till under 20 procent under studier som pågått upp till 3 år. Dessa studier har dock haft som gemensamt krav för att ta med patienter att dessa haft minst två eller ibland tre depressioner under de föregående 5 åren. För patienter som har glesare depressionsepisoder vet man inte om en förebyggande behandling är effektiv.

Betydande ärftlighet för depression, egna eller släktingars allvarliga självmordshandlingar, förekomst av psykotiska inslag eller särskilt svår depressionsepisod kan motivera profylaktisk behandling redan efter första depressionen, men denna kliniskt inte ovanliga problematik har inte studerats i jämförande undersökningar.

Behandling av dystymi (långvarig låggradig depression)

Av tradition har kronisk nedstämdhet och pessimism betraktats som en karaktärsstörning som inte påverkas av läkemedel utan möjligen av långvarig psykodynamisk terapi. Dagens diagnostik kräver att personen under minst 2 års tid varit nedstämd, med bara kortvariga perioder av normal sinnessämning, men att depressionens omfattning inte är sådan att det rör sig om egentlig depression. Samtidigt finns också personer som utvecklar kroniska egentliga depressioner och det är inte heller ovanligt att personer med dystymi har episoder av egentlig depression.

Givet dessa komplikationer finns starkt stöd för att antidepressiva medel har effekt vid dystymi, även om långtidsdokumentationen är begränsad.

Behandling av depression vid samtidig kroppslig sjukdom

I flertalet studier av depressionsbehandling med läkemedel har man uteslutit personer med svår kroppslig sjukdom. Samtidigt är det mycket vanligt med en samexistens av depression och kroppslig sjukdom. Ett 60-tal studier har gjorts på bl a patienter med diabetes, cancer, MS, HIV och stroke. Såväl tricykliska antidepressiva läkemedel som SSRI och andra antidepressiva har använts, och i flertalet studier finner man en signifikant antidepressiv effekt.

Behandlingar av särskilda depressionstyper

Vid svåra depressioner med hög självmordsrisk, mat- och dryckvägran eller med inslag av psykotiska symtom har elektrokonvulsiv behandling (ECT) en överlägset snabb och god effekt. Ungefär 90 procent av patienter med sådana tillstånd blir återställda av ECT.

ECT ges under kort narkos och med fullständig muskelavslappning. Vanliga biverkningar är huvudvärk och en oftast övergående minnesförsämring. I vissa fall kan patienten ha bestående minnesluckor för tiden i direkt anslutning till behandlingen. Det saknas däremot belägg för att ECT kan orsaka minnesförlust för tiden före behandling eller påverka nyinläringen.

Speciellt i länder där ECT-användningen är förbjuden eller starkt begränsad har man studerat effekten av olika läkemedel vid psykotiska depressioner. En kombination av antidepressiva och antipsykotiska medel har bättre effekt än dessa läkemedel givna var för sig. Kombinationsbehandlingen är förknippad med mycket biverkningar, särskilt vid behandling av gamla, och har aldrig jämförts med ECT-behandling.

Återfallsrisken efter framgångsrik ECT-behandling är hög och liksom efter akutbehandling med läkemedel måste en fortsatt behandling genomföras.

Om ECT getts pga utebliven effekt av läkemedel finns inga studier som visar vilken fortsättningsbehandling som är verksam. En studie på en grupp som behandlats med ECT av skilda orsaker fann att litium i kombination med nortriptylin var effektivare än enbart nortriptylin. Eftersom det inte ingick någon grupp som endast behandlades med litium, vet man inte om även behandling med enbart litium skulle haft en skyddande effekt. Fortsättningsbehandling med ECT används i viss utsträckning, men har inte jämförts med läkemedel eller simulerad ECT i någon ännu publicerad studie.

Experimentella metoder

Genom att utsätta hjärnan för starka, fokuserade, magnetpulser kan man utlösa muskelaktivitet i armar och ben, vilket används för att kartlägga utbredningen av olika nervskador. Forskare tyckte sig se att patienter med neurologiska sjukdomar och samtidig depression förbättrades i depressionen efter en sådan stimulering som kallas transkraniell magnetstimulering (TMS). Ett ansevärt antal studier har gjorts på olika former av depression, i stor utsträckning i syfte att undersöka om TMS skulle kunna vara ett alternativ till ECT, men utan denna behandlings kortvariga effekt på minnesfunktioner. Resultaten är motstridiga och vare sig platsen för stimulering, magnetfältets styrka eller antalet behandlingar som behövs är ännu fastställda varför metoden fortfarande måste betraktas som experimentell.

Samma slutsats gäller även vagusnervstimulering (VNS) där elektroder från en slags pacemaker opereras in och ansluts till vänster vagusnerv i höjd med halsregionen för att stimulera nervens banor till hjärnan. Flera studier pågår men har inte slutförts. Metoden är avsedd att användas när ingen annan behandling haft effekt. Dock förefaller effekten vara mindre om redan ECT prövats utan framgång.

Behandling av årstidsrelaterade depressioner

Vissa depressiva tillstånd uppträder huvudsakligen under den mörka årstiden och har ofta atypiska drag med ökat sömnbehov eller sug efter sötsaker. För detta tillstånd har behandling med starkt ljus prövats och blivit en standardbehandling. De studier som ligger till grund för denna behandling är dock problematiska eftersom det varit svårt att hitta en lämplig kontrollbehandling. Det är dessutom dåligt utvärderat vilka doser och behandlingstider som är de lämpligaste. Eftersom även vinterns svaga sol ger en starkare ljusexponering på näthinnan än den som uppnås i ljusterapi hade jämförelser med sådan utevistelse varit värdefull. De få publicerade studier som jämfört ljusbehandling med läkemedel (SSRI) har inte funnit skillnader i effekt, vilket antingen kan bero på att studierna varit för små för att kunna påvisa skillnader, eller på att inte heller antidepressiva har någon specifik effekt vid detta slags depressionstillstånd. En större studie som publicerades nyligen visade en signifikant bättre effekt av SSRI-preparatet sertralin än av placebo, men någon jämförelse med ljusbehandling ingick inte. De studier som gjorts har inte kunnat visa att ljusbehandlingens antidepressiva effekt skiljer sig från den som uppnås av placebobehandling.

Behandling med johannesört

Flera extrakt av johannesört finns tillgängliga som naturläkemedel och i vissa länder är dessa godkända som läkemedel och omfattas av läkemedelsförmånerna. Den verksamma substansen är inte klarlagd och det har varit svårt att standardisera mängden örtsubstans i extrakten. Det finns stöd för att johannesört har effekt vid lindriga och måttliga depressioner av kort varaktighet. Effekten förefaller vara av samma storleksordning som hos konventionella antidepressiva. Vid djupare eller mer kroniska depressioner har preparatet ingen effekt. Långtidsstudier saknas helt.

Johannesört ger få och milda biverkningar, men kan kraftigt störa effekten av en rad viktiga läkemedel (p-piller, cyklosporin, warfarin, simvastatin, nifedipin, anti-HIV-medel, teofyllamin) genom påverkan på de leverenzymerna som bryter ner dessa läkemedel. Dessutom förstärks effekten av läkemedel som påverkar serotoninsystemet vilket i sällsynta fall kan utlösa ett så kallat serotonergt syndrom som är livshotande.

Tillståndet präglas av förvirring, feber och cirkulationspåverkan vilket kan leda till medvetlöshet och cirkulationskollaps.

Behandling med fysisk aktivitet

Ett antal studier har visat att fysisk aktivitet höjer humöret hos friska och hos personer med lindrig nedstämdhet. De studier som försökt visa att fysisk aktivitet av olika slag har effekt på egentliga depressioner har sådana brister i metodik att någon säker slutsats inte kan dras. Antingen har man jämfört med läkemedel, men inte med någon obehandlad kontrollgrupp, eller också har man jämfört motionstyp, respektive träning individuellt eller i grupp. Eftersom olika former av beteendeaktivering är den gemensamt verk samma mekanismen i olika psykoterapiformer kan givetvis detta också gälla fysisk aktivitet som ju ofta förenas med olika sociala kontakter.

Psykoteraeutiska behandlingsformer

De behandlingar som visats ha effekt mot depressiva tillstånd omfattar oftast 15–20 behandlingstimmar och kan ske individuellt, i par eller i grupper.

Fokuseringen har varit olika i olika terapiformer, men har haft gemen- samt att det handlat om beteendeproblem, tankesätt och relationer som sammanhänger med depressionen. Oavsett teoretiskt fokus förefaller framgång uppnås först om patienterna återupptar sådana aktiviteter som var normala eller lustfyllda före depressionen. Samtidigt är det inte helt klarlagt om förbättringen leder till ökad aktivitet, eller om tvärtom ökad aktivitet orsakar förbättringen. Eftersom depressioner sannolikt kan orsakas av en mängd enskilda eller samverkande komponenter är det inte förvånande att helt skilda terapiformer uppnår samma behandlingsre- sultat. Detta innebär dock inte att alla slags samtalsformer är likvärdiga utan att en fokusering på de direkt depressionsrelaterade problemen är nödvändig för framgång.

De psykoterapiformer som har mest omfattande stöd i kliniska studier är beteendeterapi, kognitiv terapi och olika kombinationer av dessa båda.

När relationsproblem förefaller centrala har interpersonell psykoterapi och parterapi dokumenterad effekt. Ett antal studier av korttids terapier baserade på psykodynamisk teori har också visat effekt.

Ett stort antal studier av patienter med lindrig och måttlig depression har jämfört läkemedelsbehandling med kognitiv terapi eller kognitiv beteendeterapi, och ett mindre antal med interpersonell terapi. Även om vissa tidiga studier använde alltför låga läkemedelsdoser har så inte varit fallet i de flesta senare studier. Inte någon studie har visat bättre effekt av läkemedel än av psykoterapi, medan flera studier visat fördel för psykoterapi. Vad som däremot ofta ses är en snabbare insättande effekt av läkemedlen, vilket kan vara kliniskt betydelsefullt. Vid studiernas slut är behandlingseffekten däremot likartad.

De försök som gjorts att undersöka om svårare depressioner är mindre tillgängliga för psykoterapi än lindrigare former har inte gett några klara svar. Detta beror sannolikt främst på att patienter med de svårare formerna av depression inte rekryteras till dessa slags studier. Det finns visst stöd för att depressioner med framträdande symtom som störd dygnsrytm, viktnedgång och stark ångest, liksom förekomst av psykotiska symtom, oftast inte svarar på enbart psykoterapeutisk behandling.

En viktig fråga som påverkar bedömningen av kostnadseffektivitet är om framgångsrik psykoterapi minskar risken för nya depressiva episoder. I tidiga studier jämfördes kognitiv terapi med akut läkemedelsbehandling och då var återfallsrisken mycket lägre i psykoterapigruppen. När man jämför 15–20 timmars kognitiv terapi under 3–4 månader, som lett till symtomfrihet, med 1 års läkemedelsbehandling finner man att antalet nya depressionsepisoder efter avslutad psykoterapi och under kommande 18 månader är färre än de som ses under året med läkemedelsbehandling och året därefter. Framgångsrik kognitiv terapi har således en förlängd skyddande effekt som läkemedelsbehandlingen saknar. Vid längre uppföljning ses inte längre denna skillnad.

Dessa resultat har gjort att man provat med olika former av underhållspsykoterapi, ofta ett terapitillfälle i månaden, men vid återkommande depressioner har vare sig kognitiv terapi eller interpersonell psykoterapi

visats skydda mot återfall i samma utsträckning som antidepressiva läkemedel.

För patienter som förbättrats av läkemedel men som inte uppnått full symtomfrihet är återfallsrisken hög. Flera studier har visat att ett tillägg av kognitiv psykoterapi minskar återfallen signifikant, och i mindre studier under upp till 6 år.

En omfattande forskning och metodutveckling sker inom detta område. Syftet är att optimera behandlingsinsatserna, identifiera verkningsmekanismer samt att se om metoderna kan läras ut till andra än de med omfattande psykoterapiutbildning. Flera försök pågår eller har slutförts där olika internetbaserade behandlingsprogram prövas.

Upptäckt och behandling av patienter med depression i primärvården

Majoriteten av personer med depression upptäcks och behandlas utanför psykiatri, främst i primärvården. Det är också här som merparten av läkemedlen mot depression skrivs ut. Det finns begränsade kunskaper om hur vården av dessa patienter ser ut idag i Sverige. De flesta behandlingsstudier och studier av epidemiologi och vårdorganisation har gjorts i USA, Storbritannien och Nederländerna.

Ett stort antal studier från flera länder visar entydigt att en ökad diagnostisering av depression inte automatiskt leder till bättre behandling eller behandlingsresultat. I allmänhet upptäcks bara hälften av alla med depression, men det är de svårast deprimerade som identifieras. Med hjälp av enkla frågeformulär som antingen patienten själv fyller i eller läkaren använder under besöket kan fler med depression upptäckas. Det finns däremot inga studier som visat att ett sådant aktivt letande efter personer med depression i sig ökar behandlingsinsatserna eller förbättrar behandlingsresultaten.

Studier som jämfört hur det gått för patienter som upptäckts respektive gått oidentifierade har inte visat någon skillnad i psykisk hälsa efter 1 år. Detta kan bero på det faktum att det oftast är de lindrigare depres-

sionerna som inte upptäcks. Många studier med den äldre generationen antidepressiva har visat att använda doser varit låga och behandlingstiden för kort, inte bara i primärvården. Många databasstudier visar att användningen av SSRI-preparat ökar andelen patienter som får en sannolikt adekvat läkemedelsdos under tillräckligt lång tid. Fortfarande är det dock en stor andel som blir otillräckligt behandlade, särskilt i fråga om behandlingens längd.

Ett betydande antal studier från USA har visat att en kombination av utbildning av läkare och patient, någon form av screening, telefonstöd av specialutbildad sjuksköterska, datorbaserade påminnelser om behandlingsprinciper samt tillgång till psykologisk och psykiatrisk konsultinsats förbättrar behandlingsresultaten i upp till 1 år jämfört med rutinmässigt omhändertagande. Kostnaderna är dock inte obetydliga och det har visat sig svårt att överföra modellen till rutinsjukvård i den amerikanska vårdmodellen där ingen ansett sig ansvarig för att finansiera de extra kostnaderna.

Det finns ett stort behov av studier i svensk primärvård av olika modeller för förstärkt omhändertagande av personer med depression för att ta reda på om olika sådana förändringar kan ge bättre resultat av depressionsbehandlingen än i dagens primärvård.

Behandling av barn och ungdomar

Depressioner hos barn är ganska ovanliga, men ökar snabbt under tonåren, särskilt bland flickor. Det finns starkt stöd för uppfattningen att det handlar om samma slags depressioner som hos vuxna och inte rör sig om normala tonårsproblem. Symtombilden är ibland mer präglad av utagerande beteende, ökat sömnbehov samt försämrade skolprestationer. Detta är samtidigt ganska ospecifika symtom som inte i sig kan ligga till grund för depressionsdiagnos.

Det finns starkt stöd för att tricykliska antidepressiva inte är effektivare än placebo hos barn, men marginellt bättre än placebo hos ungdomar. I båda åldersgrupperna är behandlingen förknippad med betydande biverkningsrisker.

Det finns ett begränsat stöd för att SSRI-preparatet fluoxetin har effekt i akutbehandling, men det saknas helt studier som pågått längre än 10 veckor, trots att behandlingen sannolikt bör pågå lika länge som hos vuxna, dvs minst 6 månader. Av de tre studierna med fluoxetin har de båda som visade signifikant effekt gjorts av samma forskargrupp. Den enda studien av sertralin som publicerats visar däremot en mycket liten skillnad i effekt mellan läkemedlet och placebo, men genom studiens storlek blir skillnaden likväl statistiskt signifikant. De deltagande barnen och tonåringarna hade dessutom ovanligt långdragna depressioner, och hade rekryterats vid mer än 50 centra i många länder och flera världsdelar. Det medförde att det genomsnittliga centrat rekryterade 8 patienter på 2 år vilket starkt talar mot att deltagarna är representativa för unga med depressioner.

Det finns fler studier som ger stöd för att kognitiv psykoterapi, individuellt eller i grupp, har effekt i akutbehandling, men långtidseffekten är sämre dokumenterad. Läkemedel har aldrig jämförts med psykoterapi eller kombinerats med psykoterapi i kontrollerade studier av barn och ungdomar. En rapporterad ökad risk för självmordstankar och självdestruktivt beteende hos ungdomar som behandlats med paroxetin eller venlafaxin har lett till att utredningar av säkerheten för samtliga antidepressiva i behandlingen av barn och ungdomar pågår i såväl Europa som USA. Den brittiska läkemedelsmyndigheten MHRA har nyligen förklarat att enbart fluoxetin har en rimlig effekt-säkerhetsdokumentation.

Effekter av längre tids behandling med antidepressiva på det centrala nervsystemet som befinner sig under utveckling är otillräckligt studerade. Det finns ett stort behov av långtidsstudier med olika tekniker för att avbilda hjärnans strukturer och funktioner och av psykologiska mätningar, innan det blir rutin med läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med depressioner. De båda SSRI-preparaten sertralin och fluvoxamin är godkända för behandling av tvångssyndrom, även hos barn, men specifika studier av effekten på det centrala nervsystemet saknas även för denna patientgrupp.

Ett fåtal studier har gjorts med barn till föräldrar med depressionssjukdom, för att se om psykologiska insatser kan förebygga eller fördröja utvecklingen av depressioner. Några säkra slutsatser om effekt kan för närvarande inte dras.

Behandling av äldre

Flertalet studier av äldre har endast tagit med personer under 75 år och har oftast endast tagit med patienter med egentlig depression. Samtidigt har många studier visat att många äldre oftare har en mindre uttalad eller delvis annorlunda symtombild som inte ryms i nuvarande diagnoskategorier. Med dessa inskränkningar avseende generaliserbarhet visar ett stort antal läkemedelsstudier samma resultat som vid behandling av yngre vuxna. I många studier dröjer det dock längre tid än hos yngre innan en behandlingseffekt blir märkbar och efter avslutad fortsättningsbehandling är risken för återinsjuknande högre än hos yngre.

På teoretiska grunder finns det skäl att undvika antidepressiva med antikolinerga egenskaper, eftersom dessa kan försämra minnet och utlösa förvirringstillstånd. Detta är dock inte något som setts i någon större utsträckning i de jämförande studierna, något som kanske kan förklaras av att dessa inte omfattat särskilt gamla patienter. Vid depression och samtidig demens finns otillräckligt stöd för att behandling med antidepressiva medel har effekt. Effekten av psykoterapeutiska behandlingar har en mer begränsad dokumentation än vid behandling av yngre. Mycket forskning ägnas åt att anpassa de olika psykoterapiformerna till de speciella psykologiska och kroppsliga förluster och förändringar som hör åldrandet till.

Bipolär sjukdom

Behandling av bipolära sjukdomar – akut mani

Maniska episoder kännetecknas av förhöjd sinnesstämning, expansiva planer, snabba associationer, försämrat omdöme och gränslöshet i nya kontakter, men i sina svårare former också av vanföreställningar och

aggressivitet. Kännetecknande för manier är en begränsad eller obefintlig insikt om tillståndets onormala natur, vilket gör att många behandlingsinsatser måste göras mot patientens vilja.

Rekryteringen av patienter med mildare former av mani har blivit allt vanligare i nyare studier, i synnerhet om placebo ingår som ett behandlingsalternativ. Detta gör det inte sällan svårt att generalisera studiernas resultat till de svårare formerna av mani. Vid svåra maniska sjukdomstillstånd är det nästan alltid nödvändigt att använda flera slags läkemedel, och inte sällan att ge dessa i injektionsform.

I flertalet av de utförda studierna värderas endast effekten av ett läkemedel, eller så tillåts behovsmedicinering i så stor omfattning att det inte går att urskilja om det är behovsmedicinen eller de studerade preparaten som varit verksamma.

De preparat som har bäst dokumentation är litium, valproat och neuroleptika. Även det äldre antiepileptiska preparatet karbamazepin har dokumenterad effekt vid mani. Effekten av litium kommer ganska långsamt varför samtidig akutbehandling med neuroleptika eller bensediazepiner är vanligt. Nyare antipsykosmedel har inte en dokumenterad större effekt än de äldre preparaten, men de orsakar extrapyramidala biverkningar i mindre utsträckning.

Klinisk erfarenhet och öppna studier talar för att ECT är en effektiv behandling vid svår mani, men endast en jämförande studie gentemot litium har publicerats.

Det saknas studier av psykoterapeutiska behandlingsformer vid akut mani.

Det finns svagt stöd för hur eventuell fortsättningsbehandling ska ske, med undantag för litium. Det vanliga är att den behandling som getts mot den akuta manin fortsätter vilket medför att många med bipolär sjukdom långtidsbehandlas med neuroleptika. För denna praxis finns inget vetenskapligt stöd i publicerade studier.

Behandling av depression som del i en bipolär sjukdom

Observationsstudier talar för att behandling med antidepressiva riskerar att utlösa akuta manier, men också tillstånd av "rapid cycling", dvs mer än tre episoder av mani eller depression under 1 år. Dessa studier talar också för att risken är större med de tricykliska antidepressiva än med SSRI-preparaten.

Samtidigt är det så att de flesta bipolära tillstånd börjar med en depression, och att inte ens en utförlig sjukhistoria alltid kan avslöja en disposition för ett sådant tillstånd.

Litium är den bäst dokumenterade behandlingen av bipolär depression och vid redan pågående litiumbehandling finns stöd för effekt av en doshöjning.

Om detta inte är tillräckligt finns visst stöd för tilläggsbehandling med ett SSRI-preparat eller med det antiepileptiska preparatet lamotrigin. Valproat, karbamazepin och neuroleptika har svag dokumentation för denna indikation.

Öppna studier talar för effekt av ECT, men förenat med en stor risk att utlösa mani.

Långtidsbehandling av bipolär sjukdom

Litium har den mest omfattande dokumentationen när det gäller effekt, men förebygger främst maniska episoder. Karbamazepin har en profylaktisk effekt som dock vid jämförelse med litium är svagare. Valproat saknar tillfredsställande stöd i publicerade studier och det saknas helt publikationer av de antipsykotiska medlens långtidseffekt vid bipolär sjukdom. Lamotrigin visade effekt i två studier där det jämfördes med litium och placebo. Effekten var främst att förebygga eller fördröja nya depressiva episoder. Ingen av de tre dokumenterade behandlingarna har effekt på mer än en begränsad del av patienterna med bipolär sjukdom. I praktiken kombineras de olika preparaten på olika sätt utan att effekten av dessa kombinationer studerats systematiskt. Flera stora studier pågår dock, men kommer inte att slutrapporteras på flera år.

Ett fåtal, men välgjorda, studier har nyligen publicerats vilka talar för förbättrad profylaktisk effekt av ett tillägg med kognitiv psykoterapi respektive med ett psykopedagogiskt program.

I en enkät till svenska psykiatriska kliniker om vården av patienter med bipolär sjukdom framkom att ytterst få kliniker hade annan verksamhet än en specialiserad litiummottagning. Många läkemedel med svag effektdokumentation användes och kombinerades i stor omfattning. Speciella psykologiska och pedagogiska insatser för patienter och deras anhöriga var ytterst ovanliga. Ny svensk forskning bekräftar den kraftigt ökade självmordsrisken vid bipolär sjukdom.

Således har såväl den farmakologiska som den psykosociala behandlingen av patienter med bipolär sjukdom en otillräcklig vetenskaplig kunskapsbas och ett påtagligt svagt organisatoriskt stöd.

Aspekter på kostnadseffektivitet

Ett betydande antal studier har gjorts där nyare läkemedel jämförs med äldre och ofta billigare medel. En kritisk granskning av dessa talar för att de totala kostnaderna skiljer sig obetydligt vid jämförelser mellan äldre och nyare antidepressiva. Om man ser på observationsdata och livskvalitetsforskning förefaller dock de nyare preparaten ha fördelar. Kostnadseffektiviteten av psykoterapeutiska metoder har inte jämförts med läkemedelsbehandling i några studier av sådan kvalitet att det är möjligt att dra några slutsatser.

De primärvårdsprogram som i USA visats ge bättre behandlingsresultat har i oberoende studier visat en kostnadseffektivitet, men vars relevans dock har ifrågasatts eftersom man inte har lyckats införliva dessa i den amerikanska rutinsjukvården pga oenighet om vem som ska stå för de ökade direkta kostnaderna.

Behov av forskning

Trots den mycket omfattande litteraturen som finns om unipolära depressioner finns stora kunskapsluckor. Effekten av de enskilda behandlingarna är ofta otillräcklig för att patienterna ska bli helt återställda. Kunskaperna om värdet av att byta behandlingstyp eller av att kombinera olika behandlingar är begränsade. Den profylaktiska behandlingen med antidepressiva läkemedel har god effekt, men var femte patient återinsjuknar trots sådan behandling inom 3 år.

Behandlingen av barn och ungdomar respektive de mycket gamla är mycket bristfälligt studerad.

Frågan om en framgångsrik behandling av depression, vid samtidig kroppslig sjukdom, har en gynnsam effekt även på den kroppsliga sjukdomen, är inte besvarad.

Vilken behandling som effektivast förebygger återinsjuknanden efter en framgångsrik behandling med ECT är otillräckligt studerat.

De metoder och organisationsmodeller som visat förbättrade resultat av depressionsbehandling i primärvården har aldrig prövats i Sverige.

Värdet av självhjälpsbehandlingar i form av skrifter med övningar eller datorbaserade behandlingsprogram är otillräckligt klarlagt.

Dagens behandling av personer med bipolära syndrom, i såväl depressiva som maniska faser och i profylaktiskt syfte, har ett mycket otillfredsställande stöd i kontrollerade studier. Hur den mycket allvarliga prognosen ska kunna förbättras borde vara ett centralt forskningsområde för både farmakologiskt och psykosocialt inriktade forskare.

1. Depressionssjukdomar – historik, diagnostik och epidemiologi

Vad är depression?

Sjuklig depression är en av de vanligaste orsakerna till ohälsa världen över. I en rangordning av olika orsaker till ohälsa¹ visade sig den unipolära depressionen (dvs en depression som enbart förlöper med nedstämdhet) vara den fjärde i ordningen av olika sjukdomar, efter djupa luftvägsinfektioner, diarrésjukdomar och perinatale sjukdomar [408]. Depressioner beräknas bli en allt viktigare orsak till ohälsa, såväl i den industrialiserade världen som i utvecklingsländerna, under de kommande 20 åren [407]. Depression skapar mer ohälsa än t ex ischemisk hjärtsjukdom och tuberkulos, världen över. Depressioner medför lidande, arbetsförmåga, och belastning på de anhöriga. De medför ökad risk för flera kroppsliga sjukdomar och de försämrar prognosen vid dessa sjukdomar. Den som en gång haft en depression löper ökad risk att dö i förtid [406,485]. Det finns således all anledning att se depression som ett allvarligt folkhälsoproblem [503].

”Depression” är emellertid ett ord som används i många olika sammanhang och som kan ha många olika betydelser. Det har ofta påpekats att ordet depression inte bara betecknar en psykisk sjukdom, utan också

¹ The Global Burden of Disease study, som använder sig av begreppet Disability Adjusted Life Years (DALY). DALY är summan av antalet levnadsår som förloras pga för tidig mortalitet, och antalet år som framlevs med ohälsa, korregerade för svårighetsgrad. Begreppet är inte okontroversiellt, men ger ändå en relativt tillförlitlig uppfattning om den belastning som olika sjukdomar skapar. Senare analyser som bygger på empiriska undersökningar av insjuknandeålder och genomsnittlig duration av en depressionsepisod ger ännu mer alarmerande resultat och antyder att depression kan vara den ledande orsaken till ohälsa, åtminstone i västländerna [614]. Situationen är densamma i Sverige som i resten av världen [527].

används för att beteckna en normal emotion – en känsla av nedstämdhet, eller sorgsenhet – och att det också kan beteckna ett stämningsläge, dvs en sinnesstämning som under längre tid domineras av någon viss emotion (därav den psykiatriska termen grundstämning, och uttrycket förstämningssjukdomar, ”mood disorders”, som innefattar såväl sjuklig nedstämdhet, dvs depression, som sjuklig upprymdhet, dvs mani).

I ett medicinskt sammanhang används ordet depression för att beteckna ett syndrom, dvs en samling symtom som tenderar att förekomma tillsammans, men där etiologin kan vara olika. Det är i denna senare betydelse som ordet används i denna översikt, men eftersom emotionen nedstämdhet eller sorgsenhet är så central i depressionssyndromet, kan det vara värt att först ta del av något av vad den psykologiska forskningen har att säga om sorgsenhet och depression.

Nedstämdhet och depression som normal emotion

Emotioner är en mycket grundläggande aspekt av det mänskliga psyket. Det gäller också många socialt levande djur, något som stod klart redan för Charles Darwin i hans bok från 1872, *The Expression of the Emotions in Man and Animals* [134]. Där beskriver han förtvivlan och sorg som en basal, biologiskt grundad emotion, en av de sex grundläggande emotionerna (de andra är vrede, fruktan, lycka, avsmak och förvåning). Ungefär samma lista kommer socialantropologen Paul Ekman fram till. Ekman har studerat de karakteristiska ansiktsuttrycken för dessa emotioner i olika kulturer och finner att de inte är kulturellt betingade, utan snarare en del av människans biologiska natur [162].

När man vill beskriva en emotion hänvisar man ofta till den gemensamma mänskliga erfarenheten som brukar ge upphov till emotionen i fråga. Emotionen nedstämdhet är således vad man känner när man blivit övergiven eller förlorat någon man håller av, eller när man misslyckats med någonting som man engagerat sig i. Evolutionärt inriktade psykologer som försöker förklara emotionernas överlevnadsvärde tar fasta på båda dessa komponenter. Uttryck för sorg och förtvivlan väcker empati hos omgivningen, vilket leder till att den sörjande får hjälp och stöd av andra i gruppen. John Bowlbys anknytningsteori [83,84,85],

med dess beskrivning av de karakteristiska faserna (protest, förtvivlan, uppgivenhet) som ett brott i den nära kontakten mellan mor och barn ger upphov till hos människor och andra primater, har kommit att inspirera teoribildningen kring uppkomst av depressioner (se t ex [544]).

Nedstämdheten och tendensen att dra sig undan efter ett misslyckande, kan ses som en typ av undergivenhetsbeteende. Dominans–submissivitetshierarkier och sätt för att visa och hantera sin position i hierarkin finns beskrivna hos många socialt levande djur och somliga forskare vill se depressionen som en art av undergivenhetsbeteende, ett sätt att undvika skada genom att demonstrera att man vet sin plats i hackordningen och inte har för avsikt att utmana den dominanta individen [463].

Det submissiva/depressiva beteendet kan bli speciellt uttalat i situationer där individen lidit nederlag i en social situation och inte har möjlighet att fly från situationen [211]. Rohde påpekar att hierarkierna också kan vara interna och beröra individens *upplevelse* av socialt status, självkänsla, drömmar och målsättningar och att ett misslyckande med att uppnå de inre hierarkiska målen kan ge upphov till reaktioner som biologiskt sett är analoga med ett depressivt färgat undergivenhetsbeteende efter ”yttre” misslyckanden [483].

Gemensamt för de evolutionära modellerna är att de ser depressionen som en adaptiv reaktion, kanske överdriven och eventuellt också missriktad, men i grunden gynnsam för överlevnaden [413]. Detta är inget ovanligt synsätt bland lekmän², och det kan bidra till att förklara varför många deprimerade helst inte vill ha någon behandling för sitt tillstånd. Om depressionstillstånd verkligen är adaptiva, eller om de hellre bör ses som sjukliga i egentlig bemärkelse, återstår dock ännu att visa.

² Se t ex Miki Agerbergs bok ”Ut ur mörkret”. Författaren har intervjuat människor som varit deprimerade och kommenterar att förvånansvärt många ser positiva sidor hos depressionen när de väl har kommit över den [6]. Detta synsätt är också grundläggande för psykoterapeuten Emmy Gut i hennes bok om ”Den sunda depressionen”, som delvis bygger på egna upplevelser [229]. Liknande erfarenheter beskriver David A Karp i sin bok ”Speaking of sadness”, som bygger på intervjuer med deprimerade människor [288].

En evolutionärt inriktad modell kan också innebära att en reaktion som under andra omständigheter var gynnsam, kan bli ogynnsam i vår nuvarande kultur. Tendensen att samla på sig fett t ex, kan ha varit i hög grad gynnsam för överlevnaden i en tillvaro där tillgången på mat var ojämn, medan den i tider av överflöd kan ge upphov till övervikt och en därav följande kraftig ökning av risken för dödliga sjukdomar som diabetes [146]. Tendensen att bli nedstämd och passiv när man blivit, eller riskerar att bli, övergiven kan kanske ha varit mer gynnsam i en kultur där gruppsammanhållningen är mycket stark, vilket i sin tur kan ha bidragit till att de depressiva reaktionerna inte blev så långvariga. I vår nuvarande västerländska kultur som betonar individen snarare än gruppen, sluter omgivningen inte lika självklart upp kring en deprimerad människa. Den som är deprimerad uppfattar ofta sig själv som en börda för sin omgivning och det är inte helt sällan som omgivningen tycker detsamma och helst undviker samröre med den som är deprimerad.

Det depressiva syndromet

I det depressiva syndromet är nedstämdheten en central komponent, men i syndromet ingår också andra karakteristiska fenomen. En ofta använd skattningsskala för depression, Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) bygger på omfattande skattningar av symtom hos en stor grupp engelska och svenska deprimerade patienter [399]. De symtom som slutligen valdes ut för att ingå i MADRS var de vanligaste förekommande och frågorna i MADRS förteckning kan därför tjänstgöra som en mall för beskrivning av depressionssyndromet.

Utöver *nedstämdhet* och *dyster sinnesstämning* är de vanligaste symtomen följande. *Ångest* förekommer hos de flesta. Somliga deprimerade har panikattacker, men vanligare är en ständig upplevelse av inre oro och vända, ibland med dygnsvariation och förbättring mot kvällen.

Samtidigt med de två negativa affekterna, nedstämdhet och ångest, kommer ett *minskat emotionellt engagemang*, en oförmåga att uppleva positiva känslor, en emotionell hämning, som många patienter beskriver som tomhet, likgiltighet eller apati. Oförmågan att känna sådana positiva känslor som man vet att man egentligen har, t ex för de närmaste,

kan upplevas som oerhört smärtsam och har givit upphov till termen ”anestesia dolorosa”, en smärtsam okänslighet³. Oförmågan att känna lust, att uppleva positiv förstärkning och intresse för omgivningen är så central i depressionsupplevelsen att den satts som ett huvudkriterium för diagnosen depression.

Depressiva tankar dominerar tankeinnehållet och den deprimerade ser såväl sin personliga historia som sitt nuvarande tillstånd och sin framtid i dystrast möjliga dager⁴. Somliga författare, t ex Aaron Beck, ser denna ”depressiva kognitiva triad” av svartsyn bakåt, framåt och i nuet som essentiell för uppkomsten av en depression och den kognitiva terapin är i stor utsträckning inriktad på att förändra de depressiva tankemönstren [53]. Många deprimerade, speciellt äldre, har uttalade skuldkänslor som kan få vanföreställningskaraktär. Stora och små tillkortakommanden ältas, och inga försäkringar från omgivningen kan få grubblerierna att upphöra⁵. För yngre människor är ofta bristande framtidstro och känslor av hopplöshet mer typiska än skuldkänslor. Många deprimerade har också en allmän sjukdomskänsla som kan leda till hypokondriska funderingar som också kan få vanföreställningskaraktär. Depressivt färgade tankar är förvisso vanliga hos många människor, men det karakteristiska för den deprimerade människan är att de blir helt dominerande och inte möjliga att skaka av sig. Det leder inte sällan till att den deprimerade människan uppfattas som långt mer självupptagen än hon är i friskt tillstånd.

³ ”När allt omkring mig faller/och livet vissnar grått/och varje bäck till lust är sinad/och själens lunga dödsskrämd/kämpar efter luft” skriver Vilhelm Ekelund i en dikt om melankoli [160].

⁴ ”Hur hoppet bleknat, ack det rosenröda, hur minnet mulnat, ack det himmelsblå”, säger Esaias Tegnér i sin dikt ”Mjältsjukan” (1825), som målande beskriver hans egen upplevelse av depression [563]. Tegnér hade sannolikt ett bipolärt syndrom och vårdades en längre tid på nervsanatorium. Det är möjligt att Tegnér’s beskrivning av en förändrad färgupplevelse inte bara ska tolkas metaforiskt. Det finns beskrivningar av att deprimerade patienter rent bokstavligt upplever världen som grå eller färglös [42].

⁵ ”Vissna tankar gå i dans, gamla synder nära” säger poeten Emil Hagström i dikten ”Tyllskyn dansar” ur samlingen Spelmans blomster (1947) [236].

Kombinationen av ångest och nedstämdhet, oförmåga att uppleva positiva känslor, och generell svartsyn och hopplöshet gör att många deprimerade människor önskar sig döden. *Livsleda och självmordstankar* är vanliga symtom och för många deprimerade är självmordsrisken en realitet – ett flertal undersökningar visar samstämmigt att cirka 15 procent av dem som sjukhusvårdats för depression dör slutligen för egen hand (mer om detta nedan).

Men depressionen leder också till en rad kognitiva symtom. De flesta deprimerade klagar över *koncentrationssvårigheter*, som i sin mer utpräglade form kan omöjliggöra såväl läsning som TV-tittande och ibland t o m ett vanligt samtal. Obeslutsamhet är vanligt, triviala beslut som att bestämma vad man ska sätta på sig eller vad man ska äta kan bli oöverstigliga hinder⁶. Subjektiva minnessvårigheter förekommer och kan i viss utsträckning också beläggas i testningar.

Passivitet och *oföretagsamhet* är också centrala fenomen i en depression. I lindrigare former yttrar sig oföretagsamheten som en svårighet att initiera nya aktiviteter, även sådana som är triviala och väl inövade, som att gå ur sängen, tvätta sig, klä på sig. I mer uttalade former leder oföretagsamheten till en även för omgivningen iakttagbar *psykomotorisk hämning*, dvs en förlångsamning av rörelsemönster, tal och mimik. I sin allra extremaste form är hämningen en *stupor*, dvs en total frånvaro av all intentionell motorisk aktivitet.

De flesta deprimerade människor har en *störd sömn*, som kan yttra sig som insomningssvårigheter, avbruten eller ytlig sömn, eller förtidigt uppvaknande. Vanligt är också *nedsatt aptit*, som kan leda till ofrivillig avmagring. Ökad sömn och ökad aptit kan också förekomma.

Kroppsliga symtom är mycket vanliga i samband med depressionssjukdomar. Vanligast är smärtor och värk, obehagskänslor eller tryckkänslor i bröstet, ibland med svårigheter att andas, förstoppning, trötthet eller

⁶ "att min vilja dött och döden är min vilja" skriver Gunnar Ekelöf i sin debutdiktsamling "Sent på jorden" [161].

svaghetskänsla och en allmän sjukdomskänsla. De kroppsliga symtomen kan vara mycket framträdande och det är inte ovanligt att det är de kroppsliga obehagen, snarare än de psykiska, som driver patienten till läkare. Begreppet ”somatisering”, som ibland används, kan ha åtminstone tre olika innebörder: 1) patienten har en depression, som framför allt yttrar sig i somatiska symtom, 2) depressionen medför en ökad känslighet för och uppmärksamhet på kroppsligt obehag, som tolkas som sjukdomstecken och 3) patienten förnekar eller tränger bort depressiva symtom, och de psykiska symtomen ersätts av kroppsliga obehag [517].

Mani

Manin är det depressiva syndromets motsats i de flesta avseenden. Stämningsläget är upprymt och kännetecknas av ett medryckande gott humör, även om det finns vissa patienter med mani som snarare är irriterbara och har en ökad aggressivitet. Aktivitetsnivån är förhöjd och sömntiden förkortad. Tankeförloppet är snabbt, associationer och infall flödar och självkänslan är på topp. Där den deprimerade människan är passiv, tillbakadragen och ofta undviker mänsklig kontakt, är den maniske hypersocial, ofta distanslös, engagerad, nyfiken och ofta också mycket generös. Många maniska patienter älskar att ge bort presenter, samtidigt som de också kan dra på sig stora utgifter för egen del och det är regel snarare än undantag att den personliga ekonomin skadas av en manisk period. Speciellt i början av en manisk episod är tillståndet ofta förenat med ett ökat fysiskt och psykiskt välbefinnande och en förhöjd livskänsla. Många får ett starkt ökat sexuellt intresse och släpper sina vanliga hämningar vilket kan leda till besvärande konsekvenser och samvetsqual efter tillfrisknandet. Över huvud taget är de sociala konsekvenserna ofta mer ogynnsamma efter en manisk period än efter en depression.

Om den maniska förstämningen tilltar ytterligare kan det leda till vanföreställningar, ofta av storhetskaraktär men ibland också förföljelseidéer och andra paranoidea tankar. Hallucinationer, oftast för hörseln men ibland också för synen, kan förekomma. Schizofreniliknande psykotiska symtom tycks vara vanligare hos dem som insjuknar i unga år [222]. I svåra fall kan förvirringstillstånd utvecklas och slutligen total utmatt-

ning, vilket förr i världen, utan effektiv behandling, kunde leda till döden i så kallat *delirium acutum*.

Ett stämningsläge som är patologiskt förhöjt utan att nå de dimensioner som kännetecknar en mani brukar kallas *hypomani*. Ett hypomant tillstånd kan vara förenat med ett betydande mått av kreativitet [276].

Blandtillstånd

I beskrivningarna ovan framstår depression och mani som varandras raka motsatser, och så ter det sig också ofta i den kliniska vardagen. Men ett inte obetydligt antal patienter med mani har samtidigt depressionssymtom och en del patienter med depression har maniska symtom, t ex ett ökat talflöde och ett hastigare tankeförlopp än i normaltillståndet. Sådana tillstånd har kallats blandepisoder. Blandtillstånd beskrevs redan av Kraepelin när han först avgränsade den manodepressiva psykosen [222]. Diagnostiken vid blandtillstånd är inte lätt och det finns heller inte särskilt många empiriska studier som belyser deras särdrag i andra avseenden än symtomatologin. Det har föreslagits att ”dysfori” skulle vara en separat, urskiljbar dimension i det maniska syndromet som endast vissa patienter har och att differentialdiagnosen skulle kunna ske med hjälp av skattningar av dysforiska symtom (nedstämdhet, anhedoni, skuldkänslor, trötthet, ångest) [109]. Många kliniker har en bestämd uppfattning om att suicidrisken är särskilt stor vid blandtillstånden, vilket förefaller mycket rimligt. Hämningen och initiativlösheten som är karakteristisk för de rena depressionerna har sannolikt förhindrat många suicid.

Kulturella skillnader

Det finns goda belägg för att den kliniska bilden vid en depression kan skilja sig åt mellan olika kulturer [312]. De ord som betecknar nedstämdhet, sorgsenhet, betryckthet, ångest, ångslan, ilska och andra emotioner kan inte utan vidare översättas från ett språk till ett annat, eftersom begreppen ofta avgränsas olika, och de förväntade och acceptabla uttrycken för psykisk smärta skiljer sig åt mellan kulturer. Vår nuvarande psykiatriska diagnostik med dess definitioner och avgräns-

ningar är också kulturbunden och i hög grad en västerländsk konstruktion, som kan komma på kollisionskurs med andra förväntningar på hur olycklighet och lidande ska uttryckas och uppfattas.

I många språk saknas en motsvarighet till vårt begrepp ”depression” [370]. Det tycks dock finnas en gemensam kärna av depressionssymtom som är gemensam i olika kulturer. I en WHO-studie av depression från Kanada, Iran, Japan och Schweiz fann man att mer än 76 procent av de patienter som enligt diagnosinventoriet SCAN [598] hade en depression, också hade en gemensam symtombild med sorgsenhet, oförmåga att känna intresse eller glädje, koncentrationssvårigheter, minskad energi och en känsla av otillräcklighet [154].

De skillnader i depressionsprevalens som registrerats mellan olika länder och som diskuteras mer nedan, kan i viss utsträckning bero på kulturella skillnader. Man har t ex menat att en depression inte nödvändigtvis behöver kommuniceras som psykologiska fenomen, utan lika väl kan uttryckas som kroppsliga obehag, som ju är en del av det depressiva syndromet. Man har länge trott att graden av somatisering i stor utsträckning är kulturellt betingad. I ostasiatiska länder t ex, och även hos invandrare från dessa länder, dominerar de somatiska symtomen inte sällan depressionsbilden [113,438]. Men det finns andra data från multinationella studier som talar för en mer komplicerad tolkning. Simon och medarbetare har t ex undersökt graden av somatisering av olika typer hos primärvårdspatienter från 14 olika länder på 5 kontinenter i en WHO-studie och finner inte några systematiska skillnader mellan olika kulturer i somatiseringstyp eller grad [517]. Inte heller finns det något samband mellan de olika typerna av somatisering (depressioner där patienten i första hand berättar om somatiska symtom, depressioner med många somatiska symtom utan ”medicinskt” underlag och depression med förnekande av psykiska symtom). Däremot tycks hälsovårdssystemet, och i vilken utsträckning det medger kontinuitet i patient-läkarrelationen, ha en viss betydelse. Det förefaller intuitivt helt rimligt att den som träffat sin behandlande läkare tidigare och haft en möjlighet att fatta förtroende för honom eller henne också kan vara mer villig att berätta om psykiska problem.

Diagnostik, klassifikation, skattning

Diagnostiska kriterier

Under de senaste decennierna har den psykiatriska diagnostiken förändrats ganska radikalt, genom tillkomsten av system för kriteriebaserad diagnostik. Eftersom inga laboratorieprover finns som kunde stärka diagnosen depression, skapas stora förutsättningar för subjektiva tolkningar och åtföljande låg reliabilitet i det diagnostiska arbetet (en kortvarig entusiasm under 1980-talet för dexametasonsuppressionstestet (DST) som diagnostiskt kriterium för melankoli [103] avtog snabbt, då det visade sig att ett patologiskt DST var vanligt vid många psykiska sjukdomar).

Behovet av bättre strategier för psykiatrisk diagnostik blev uppenbart i början av 1970-talet, då Cooper och medarbetare publicerade den så kallade US-UK Diagnostic Study [120]. När amerikanska och brittiska psykiatrer diagnostiserade samma patienter, ställde amerikanerna mer än dubbelt så ofta diagnosen ”schizofreni” som engelsmännen, som istället mycket oftare diagnostiserade ”depression”. De stora skillnaderna i diagnostisk tradition berodde i sin tur på den tidigare psykoanalytiska dominansen i amerikansk psykiatri och på det starka inflytandet från den tongivande amerikanske psykiatern Adolf Meyer, som misstrodde psykiatrisk diagnostik och hellre talade om ”reaktionsmönster” än om psykiska sjukdomar. Har man bara en behandling att rekommendera – och i 1940- och 1950-talets USA var det psykoanalys som gällde – så blir findiagnostik ganska poänglös och mest av akademiskt intresse. När det under 1960-talet började stå alltmer klart att olika psykofarmaka hjälpte vid olika psykiska sjukdomar (neuroleptika vid schizofreni, litium och tricykliska antidepressiva vid mani respektive depression) började man känna ett starkare behov av att kunna särskilja de olika tillstånden.

Med utgångspunkt från en grupp psykiatriska forskare i St Louis [478] formulerades först de så kallade Feighnerkriterierna [182] och därefter Research Diagnostic Criteria [536]. Dessa kriterier kom att bli en stomme i det stora arbetet med att revidera det amerikanska klassifikationssystemet för psykiska sjukdomar, the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM). Dess tredje upplaga, DSM-III

innehöll en rad konceptuella nyheter, bl a definierade kriterier som måste vara uppfyllda för att en viss diagnos skulle ställas [12]. Så långt det var möjligt, byggde kriterierna på empirisk forskning, snarare än på teoretiska överväganden. Diagnossystemet var också multiaxialt, vilket innebär att syndrom, eventuell personlighetsstörning, kroppslig sjukdom, livshändelser och psykosocial funktionsnivå diagnostiserades på separata ”axlar”, oberoende av varandra.

DSM-III kom mycket snabbt att accepteras av psykiatriska forskare världen över, och översattes till många språk, inklusive svenska. Detta gäller också systemets senare upplagor, DSM-III-R (Revised) och DSM-IV. Samtidigt genomfördes ett arbete med att anpassa den internationella sjukdomsklassifikationen, ICD (International Classification of Diseases) och DSM-systemet till varandra, vilket lett till att de båda systemen idag (dvs ICD-10 och DSM-IV) i stor utsträckning är kompatibla med varandra, även om ICD-systemet inte är multiaxialt och inte heller har samma typ av utbyggda diagnostiska kriterier.

Det är viktigt att hålla i minnet att de ”cut-off”-punkter som används i kriteriebaserad diagnostik av depressioner (t ex DSM-IV:s krav på 2 veckors duration, eller ett visst antal symtom av en viss svårighetsgrad) baserar sig på konsensus och inte på empirisk evidens. Det finns mycket som talar för att ”depression” egentligen är kontinuerligt fördelat i befolkningen (dvs fördelningen är starkt sned, men utan tecken till bimodalitet), vilket innebär att gränsen mellan depression och icke-depression med nödvändighet är arbiträr [28,294].

Strukturerade diagnostiska intervjuer

Tillkomsten av kriterier för de psykiatriska diagnoserna möjliggjorde konstruktion av semistrukturerade och helt strukturerade intervjuformulär, som i sin tur gav förutsättningar för en betydligt mer reliabel diagnostik än som tidigare varit möjligt. Intervjuformulär har konstruerats för användning såväl av lekmannaintervjuare som av experter och på senare år har försök gjorts att också konstruera frågeformulär avsedda för patienten själv. Till vissa av dessa formulär finns också datorprogram, som kan användas både som intervjustöd och som algoritmer för diag-

nostik. Vissa formulär kan ge diagnos såväl enligt DSM-systemet som enligt ICD-systemet. Här ges mycket korta beskrivningar av några av de vanligaste formulären.

Present State Examination (PSE) och Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)

The Present State Examination (PSE) [600] är en mycket omfattande semistrukturerad intervju med ett tillhörande dataprogram (CATEGO) som sammanställts för att möjliggöra diagnos under ICD-systemet (version 9). PSE är avsett för psykiatriska specialister. Instrumentet har använts i äldre internationella studier av bl a schizofreni men täcker en stor del av det psykiatriska diagnostiska spektrum inkluderande depressioner. PSE finns i flera versioner och den senaste, version 10, har inkluderats i Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, SCAN [598].

Schizophrenia and Affective Disorder Schedule (SADS)

The Schizophrenia and Affective Disorder Schedule (SADS) [170] är ett intervjuformulär som sammanställdes för att möjliggöra strukturerad diagnostik enligt RDC-kriterierna [536]. Det har använts flitigt i amerikansk forskning och även i Sverige, bl a av Hans Ågren [622].

SCID, the Structured Clinical Interview for DSM disorders

The Structured Clinical Interview for DSM-III Axis I Disorders (SCID) [538] och DSM-IV Axis I Disorders [185] är strukturerade intervjuformulär avsedda för användning av psykiatriskt skolade intervjuare. SCID får betraktas som standardinstrument för klinisk psykiatrisk forskning och används regelmässigt i behandlingsvärdering för att göra diagnostiska bedömningar av de inkluderade patienterna. Det finns ett motsvarande intervjuformulär för diagnostik av personlighetsstörning enligt DSM Axel II. Båda finns översatta till svenska.

The Diagnostic Interview Schedule (DIS)

The Diagnostic Interview Schedule, DIS var det första formuläret på bas av DSM-III-kriterier som konstruerades för användning av lekman-intervjuare i epidemiologiska studier [479]. DIS fick en omfattande användning i den hittills största psykiatriska epidemiologiska studien i

USA, the Epidemiological Catchment Area Study, som omfattade ett antal distrikt i USA. DIS täcker de vanligaste psykiatriska diagnoserna (bl a affektiva syndrom, schizofreni och schizofreniforma syndrom, substansrelaterade syndrom, dvs missbruk/beroende av alkohol eller droger, ångestsyndrom, anorexia nervosa, somatiseringssyndrom, anti-social personlighetsstörning och några till).

The Composite International Diagnostic Interview (CIDI)

The Composite International Diagnostic Interview (CIDI) är ett fullt ut strukturerat intervjuformulär som täcker diagnostiska kriterier för DSM-IV och ICD-10 [481,609]. Det är konstruerat på uppdrag av WHO och finns översatt till ett stort antal språk. Det är för närvarande standardinstrument i epidemiologiska populationsstudier. Reliabilitet och validitet är tillfredsställande [21]. CIDI finns i en form för dator-administrerad egenbedömning, CIDI-Auto [486].

The Clinical Interview Schedule (CIS)

The Clinical Interview Schedule (CIS) är en vidareutveckling av ett äldre instrument och utgörs av ett helt strukturerat intervjuformulär som kan användas av tränade lekmannaintervjuare [348]. Det har bl a använts i The National Psychiatric Morbidity Surveys of Great Britain.

Primary Care Evaluation of Mental Disorder (PRIME-MD)

Primary Care Evaluation of Mental Disorder (PRIME-MD) är ett intervjuformulär utvecklat för diagnostik av psykisk sjukdom enligt DSM-IV utanför psykiatriska vårdssammanhang [539]. Det är tänkt att användas av läkare och har framför allt kommit till användning inom primärvården. Det finns också en egenbedömningsversion av PRIME-MD, the Patient Health Questionnaire (PHQ) [537]. Depressionsmodulen ur PHQ (PHQ-9) har föreslagits kunna användas för snabb screening för depression i primärvård och andra medicinska vårdformer [411].

The MINI-International Neuropsychiatric Interview (MINI)

The MINI-International Neuropsychiatric Interview (MINI) är ett kort intervjuformulär utvecklat i samarbete mellan amerikanska och europeiska psykiatrer [515]. Det medger diagnostik enligt såväl DSM-IV som

ICD-10. Det är tänkt att användas i icke-psykiatriska medicinska sammanhang och även för epidemiologisk forskning.

Skattningsskalor

Diagnostiska instrument används för att konstatera om en patient fyller diagnostiska kriterier för ett tillstånd eller inte, men ägnar sig inte för bedömning av tillståndets svårighetsgrad. Därför duger de inte till behandlingsvärdering, där man ju önskar mäta förändring i svårighetsgrad mellan flera mätpunkter. Eftersom några ”objektiva” mått på depressionsgrad inte finns, är man hänvisad till olika typer av skattningsskalor. Vanligen är en skattningsskala sammansatt av flera små skalor (item) för en rad olika symtom som är karakteristiska för det tillstånd man vill bedöma. Varje symtom bedöms för sig, ofta på en så kallad Likertskala (graderad från exempelvis 0–3 eller 0–7) och svårighetsgraden mäts vanligen som summan av de olika symtompoängen.

Till grund för skattningen ligger vanligen en intervju, men ofta kan patienten med ett visst mått av instruktion lära sig själv använda en skattningsskala. Både med intervjubedömning och egenbedömning är det en fördel om item och skalsteg har någorlunda utförliga beskrivningar.

Intervjubaserade skalor

Det vanligaste tillvägagångssättet när det gäller att mäta förbättring av depressionsgrad efter behandling är att använda en skattningsskala. Speciellt med djupare deprimerade patienter kan det vara angeläget att basera skattningarna på intervjuer, även om nyare egenbedömningsformulär är relativt väl jämförbara med expertskattningar. De två mest använda skattningsskalorna för expertbedömning är Hamiltonskalan och Montgomery Åsbergs depressionsskattningsskala, MADRS.

Hamilton Depression Rating Scale

Hamiltonskalan konstruerades redan år 1960 och var från början avsedd för faktoranalytiska studier av symptomatologin vid depressioner [238]. Det visade sig snart att den var användbar för att mäta svårighetsgrad av depressionsstillstånd i samband med behandlingsstudier och den har

blivit standardinstrument för sådana. Max Hamiltons konstruktion av skalan var otvivelaktigt en pionjärinsats, men den första publicerade skattningsskalan för depression var faktiskt svensk [45]. Det var Börje Cronholm och Jan-Otto Ottosson som konstruerade en skattningsskala för depression som visade sig användbar såväl i studier av elbehandling som i försök att korrelera plasmakoncentrationer av antidepressiva med behandlingseffekt [127].

Hamiltonskalan finns i flera olika versioner, där antalet items reducerats och den har försetts med mer explicita definitioner av items i syfte att göra den mer lättanvänd.

En skala som utgår från Hamiltonskalan, men som är kortare och har bättre psykometriska egenskaper, är Bech-Rafaelsen Melancholia Scale [46,47].

Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

MADRS konstruerades på bas av skattningar av engelska och svenska patienter med en omfattande psykopatologisk skattningsskala (CPRS) [626]. De items som var vanligast förekommande och som bäst avspeglade förändring i tillståndet med olika typer av behandling, valdes att ingå i den slutgiltiga skattningsskalan som visade sig vara mer känslig för förändring än Hamiltonskalan [399]. MADRS är mer lättanvänd än Hamiltonskalan genom sina explicita definitioner av items och skalsteg och har fått stor användning i studier av antidepressiva, framför allt i Europa.

Egenbedömningsskalor

Även om det finns vissa tvivel om användbarheten av egenbedömningsinstrument vid djupare depressioner så har de otvivelaktigt ett värde både i epidemiologiska studier och i behandlingsstudier av mindre djupt deprimerade patienter [104]. Det finns ett stort antal egenbedömningsinstrument. Här nedan beskrivs några få av dem.

MADRS-S, CPRS-SA, KABOSS

De items i CPRS som inkluderats i MADRS och i subskalor för mätning av ångestsyndrom finns ”översatta” till egenbedömningsformat

i form av självskattningsskalan CPRS-SA [552]. Depressionsdelen, MADRS-S, som innehåller 9 av MADRS 10 items ger resultat som är jämförbara med MADRS för expertbedömning, även om överensstämmelsen tenderar att vara något lägre för patienter med personlighetsstörningsdiagnos [373]. MADRS-S har jämförts med en annan ofta använd självskattningsskala, Beck Depression Inventory (BDI) med acceptabel korrelation mellan de båda bedömningarna [553]. BDI är mer känsligt för symtom som allmänt förknippas med personlighetsstörning.

Eftersom personlighetsstörning, framför allt borderline personlighetsstörning (BPS), är en mycket vanlig komorbid diagnos vid depression har de CPRS-baserade egenbedömningsskalorna utökats med items känsliga för BPS. Det utökade instrumentet går under namnet KABOSS-S (Karolinska Affective and Borderline Symptom Scale-Self-assessment) och omfattar 27 items [14].

Beck Depression Inventory (BDI)

Becks depressionsinventorium, BDI har konstruerats på grundval av Becks kognitiva modell för depression och har till följd av detta en kraftig tonvikt på depressivt tankeinnehåll [48,52,54]. Det är lättanvänt och har ofta kommit till användning i psykoterapistudier.

Frågeformulär

I en skattningsskala förutsätts att bedömare gör en kvantifiering av det som ska bedömas. Ett kanske enklare sätt att skaffa sig en uppfattning om förekomsten av symtom kan vara frågeformulär som täcker de olika symtomen och där eventuellt någon enkel dimension används för att gradera svaren (finns/finns inte, alternativt förekommer ej, någon gång, ofta, mycket ofta, alltid). Det finns många sådana frågeformulär som vanligen används för screeningändamål. Här beskrivs några få som ofta använts för att screena för depression, även om det är en allmän erfarenhet att deras specificitet är låg.

Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D)

Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) är ett lättanvänt screeninginstrument med 20 frågor på karakteristiska depres-

sionssymtom [467]. CES-D är avsett för epidemiologiska studier och har fått flitig användning i olika grupper, kanske framför allt med somatiskt sjuka. Det har använts i en udda form av behandlingsevaluering, nämligen av patienter som deltagit i internetbaserade stödgrupper [268].

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) är ett formulär med 14 frågor som ursprungligen konstruerades för att screena för depression och ångest hos patienter i somatisk sjukvård [617]. Dess användningsområde är ungefär detsamma som CES-D, dvs skalan har använts för epidemiologiska ändamål (bl a i en stor populationsstudie i Nord-Trøndelag Fylke i Norge [546]) och för somatiskt sjuka. HAD-skalans psykometriska egenskaper, som är goda, har nyligen sammanfattats av Bjelland m fl [71]. Skalan har, som framgår av namnet, två dimensioner som också avspeglas i resultaten av faktoranalyser. Depressionssubskalan har en hög korrelation med depressionsskattningsskalan MADRS [526].

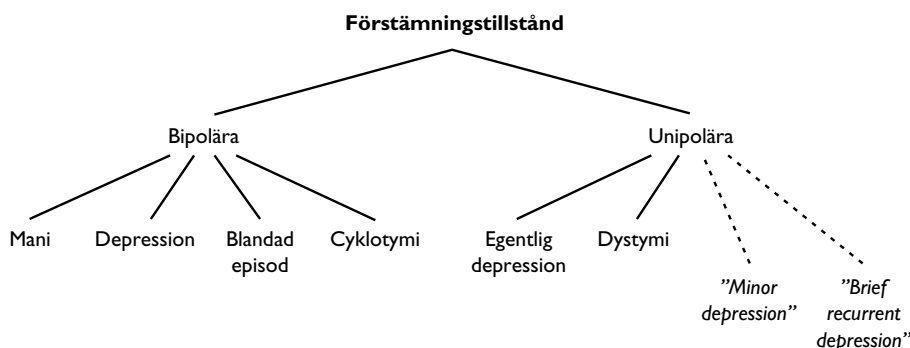
Klassifikation

Det har sedan länge varit en tvistefråga huruvida den nedstämdhet som är central i ett depressionssyndrom är samma *art* av nedstämdhet som den man känner när man sörjer och som man kan uppleva efter en förlust eller en besvikelse. De som hävdar denna uppfattning menar att det som skiljer den sjukliga depressionen från den normala nedstämdheten är att den av olika skäl blir djupare, eller varar längre, än en normal sorgreaktion gör. Andra menar att det finns åtminstone två olika typer av depressivt syndrom, där den ena liknar en normal nedstämdhetsreaktion, medan den andra skiljer sig från denna, vad gäller uppkomstmekanismer, symtombild och förlopp.

Äldre depressionsklassifikationer använder ofta motsatspar av typen endogen–psykogen, endogen–exogen, endogen–reaktiv, autonom–reaktiv, psykotisk–neurotisk för att skilja på dessa två typer av depression. En översikt av sådana klassifikationer ges av Kendell, som också beskriver historiken bakom dem [293]. Eftersom begreppet ”endogen”, som återkommer i flera av dessa klassifikationer, är synnerligen oklart och har övergivits av de flesta psykiatrer finns ingen anledning att gå

närmare in på det här. Samma gäller för övrigt också begreppet ”psyko-gen” [347].

Nutida depressionsklassifikationer (såväl ICD som DSM) tar fasta på två dimensioner, polaritet (unipolär/bipolär) och svårighetsgrad (t ex egentlig depression/dystymi). Därutöver tillåter båda systemen flera ytterligare undergrupperingar, t ex melankolisk depression och årstidsrelaterad depression. En förenklad översikt över DSM-systemets klassifikation ges i Figur 1.



Figur 1 En förenklad och schematisk framställning av DSM-systemets princip för klassifikation av förstämmningstillstånd. De två kategorierna som markerats i kursiv stil ingår inte i systemet, men används ofta i behandlingsstudier och i annan forskning.

Polaritet

Att depression och mani kan vara olika faser av ett och samma sjukdomstillstånd har stått klart under de senaste 2 000 åren [275]. Tanken att bygga en klassifikation av depression på förekomsten eller avsaknaden av maniska episoder i förloppet är mycket yngre och härstammar från den tyske psykiatern Karl Leonhard [342]. År 1966 kunde Carlo Perris [448] och Jules Angst [24] var och en för sig visa att de unipolära (endast depression) och de bipolära (både depression och mani) tillstånden skilde sig åt också i en rad andra avseenden, bl a genetiskt. I en

gemensam artikel diskuterar de likheter och skillnader i fynden från sina respektive studier [29].

När litium så småningom blev standardbehandling vid mani, även profylaktiskt, kom distinktionen att bli viktigare och allmänt accepterad, och polariteten är en av grundstenarna i senare versioner av DSM-systemets depressionsklassifikation. Polaritetsdimensionen har aldrig blivit föremål för samma intensiva debatter som endogenicitetsbegreppet, möjligen beroende på att den kliniska verkligheten snabbt visade att distinktionen kunde vara viktig. Patienter som också hade maniska episoder tycktes ha stor nytta av profylaktisk litiumbehandling och patienter med bipolära tillstånd tycktes löpa en ökad risk att kastas in i en manisk episod av behandling med antidepressiva läkemedel [222].

DSM-systemet genomför polaritetsdimensionen också vid de mindre uttalade tillstånden, med den unipolära dystymin (med endast nedstämdhetsperioder) och den bipolära cyklotymin (med både nedstämdhet och upprymdhet).

En klassifikation enligt polaritetsprincipen förutsätter att patienten haft flera episoder. Efter en enstaka episod av depression kan en sjukdom givetvis inte klassificeras som uni- eller bipolär. En vanlig praxis är att hänföra patienter med en enstaka episod av mani till de bipolära syndromen, även om detta inte är alldeles logiskt.

Svårighetsgrad som bas för klassifikation

Såväl DSM-systemet som ICD-systemet använder sig utöver polaritet också av svårighetsgrad som en dimension i klassifikationen av depressionstillstånd. Med svårighetsgrad avses framför allt hur många och hur utpräglade symtomen är. DSM-systemet använder sig av termen ”major depression” för de djupa depressionerna. På svenska används termen ”egentlig depression”. ICD-systemet skiljer mellan fyra olika klasser av depressiv episod, nämligen lindrig, medelsvår, svår utan psykotiska symtom och svår med psykotiska symtom. Denna uppdelning kan också göras i DSM-IV, som en tilläggspecifikation.

Subgrupper av bipolära tillstånd

Bipolär I, bipolär II och cyklotymi

I amerikansk psykiatrisk tradition skiljer man mellan Bipolär I- och Bipolär II-tillstånd, där Bipolär I förutsätter en episod som fyller kriterierna för mani. Bipolär II innebär recidiverande depressioner och perioder av hypomani. Om perioder av hypomani förekommit under minst 2 år samt depressionsepisoderna inte fyller kriterierna för egentlig depression används diagnosen cyklotymi.

Rapid cycling

Ett bipolärt syndrom med fler än fyra årliga sjukdomsperioder brukar kallas "rapid cycling" (svenska bipolärt syndrom med korta svängningsperioder) [159]. Antalet perioder kan vara mycket högre än så och det finns (mycket sällsynta) fall beskrivna med 24 eller 48 timmars alternering mellan mani och depression. Rapid cycling är vanligare hos kvinnor än hos män och misstänks kunna induceras av behandling med tricykliska antidepressiva [323,324,580].

Subgrupper av unipolära tillstånd

Recidiverande egentlig depression

Egentlig depression är kärngruppen bland de unipolära depressionstillstånden och merparten av den forskning som genomförts kring depression gäller just de egentliga depressionerna. Den engelska termen är "major depressive episode" för enstaka episod, och "major depressive disorder", MDD, för syndromet som vanligen innebär flera episoder.

Dystymi

När DSM-III konstruerades, var dess författare noga med att undvika termen "neuros" och "neurotisk" som man ansåg hade alltför stark teoretisk bias. För de lättare, men kroniska tillstånd av depression som inte fyllde kriterierna för "egentlig depression" återinförde man en gammal psykiatrisk term, nämligen dystymi. Det mest karakteristiska för de dystyma tillstånden är deras kronicitet, där man kräver minst 2 års duration för att diagnosen ska användas. Det visade sig snart att de allra flesta med dystymi någon gång under sjukdomens förlopp försämras i sådan grad att de fyller kriterierna för en egentlig depression [314]. För detta har man använt termen "dubbel depression" [289]. Även om depres-

sionsgraden tenderar att vara lägre vid en dystymi än vid en egentlig depression, så blir den totala sjukdomsbördan, sådan den avspeglas i självmordsförsök och sjukhusvård, ofta större. Dessutom är funktionsnedsättningen ofta lika stor eller t o m större än vid en egentlig depression [336].

Minor depression, lindrig depression

För att få en term för de depressionstillstånd som inte är så djupa som en egentlig depression och inte så långvariga som en dystymi har man präglat termen ”minor depression”, en term som är ännu mer svåröversättlig än ”major depression”. Den svenska DSM-översättningen använder termen ”lindrig depression”. Minor depression har kommit i blickfånget genom att den tycks vara speciellt vanlig hos äldre och även i samband med somatisk sjukdom och läkemedelsbiverkningar. ”Lindrig” kan lätt leda tanken till att depressionen inte skulle vara så besvärlig eller invalidiserande som egentlig depression, men empiriska studier visar att även minor depression medför en avsevärd sjukdomsbörda [56], med lidande, social dysfunktion och ökad dödlighet speciellt för män [446]. Diagnosen ”minor depression” kräver samma duration som egentlig depression (2 veckor eller mer) och tre–fyra av kriteriesymtomen enligt DSM-systemet.

Recurrent brief depression, recidiverande kortvariga depressioner

Jules Angst har under sina prospektiva studier av ungdomar med förstämningstillstånd identifierat återkommande tillstånd av depression som kan vara lika djupa som en egentlig depression men inte fyller durationskriteriet, tillstånd som han kallar ”recurrent brief depression” (periodisk kortvarig depression) [32]. Precis som minor depression ingår recurrent brief depression bland DSM-IV:s provisoriska diagnoser, som inte är en del av systemet idag, men som man tar upp för forskningsändamål och som kan komma att inkluderas i senare versioner av systemet. Diagnosen förutsätter minst fem av DSM-III-R:s nio kriteriesymtom och att tillståndet har pågått under kortare tid än 2 veckor men återkommit oregelbundet åtminstone under 1 års tid (beskrivningen påminner mycket om den typ av depression man kan se hos ungdomar med borderline personlighetsstörning, även om Angst inte gör den kopplingen).

Depressiv personlighetsstörning

DSM-IV har också en provisorisk kategori för ”depressiv personlighetsstörning”, en subtyp av depression vars berättigande man fortfarande diskuterar i litteraturen [495].

Ett unipolärt depressionsspektrum?

Några självklara gränser mellan dessa depressionstillstånd finns knappast. Det mest rimliga förefaller vara att se de olika undergrupperna av depression som ett depressionsspektrum, snarare än som distinkta sjukdomstillstånd [32]. Gränsdragningen mellan de olika tillstånden och mellan dem och psykisk hälsa, är med andra ord inte självklar. Det bör uppmärksammas att även de lättare tillstånden har en klinisk valör, eftersom de ofta föranleder behandling och eftersom suicidförsöksfrekvensen är klart förhöjd (se Tabell 2).

Andra undergrupper av depression

Melankoli

DSM-systemet ger en möjlighet till undergruppering av egentlig depression, som speciellt i europeisk psykiatri har uppfattats som central och som på sätt och vis är en arvtagare till den gamla ”endogena” depressionen, nämligen depression med eller utan melankoli. ICD-systemet använder termen ”somatiskt syndrom”, en beteckning som dock inte nått samma acceptans som melankoli.

Melankolibegreppet har en intressant historia. I åtminstone hundra år men antagligen betydligt mycket längre tillbaka har man uppmärksammat att vissa depressioner tycks sakna uppenbart samband med utlösande faktorer. Olika beteckningar har givits för dessa tillstånd. De har kallats ”endogena” (i motsats till psykogena, eller exogena, eller neurotiska, eller reaktiva), eller ”autonoma” (i motsats till reaktiva) eller i kontinentaleuropeisk psykiatrisk tradition ”vitala” (i motsats till personliga). Symtombilden vid dessa tillstånd skiljer sig från andra depressioner genom att dygnsvariation och tidigt uppvaknande är vanligare, att den psykomotoriska hämningen är mer uttalad och att det depressiva tanke-innehållet är mer utpräglat och kan ha vanföreställningskaraktär. Man har ofta ansett att denna typ av depression har ett tydligare neurobiolo-

giskt och troligen också genetiskt underlag, även om det inte har kunnat klart påvisas.

Från 1920-talet och fram till 1970-talets början pågick en intensiv och ibland rentav hätsk debatt mellan olika psykiatriska skolor om det meningsfulla i att skilja mellan de två typerna av depression. Redogörelser för debatten och för bakgrunden till de olika klassifikationerna, står att finna bl a i Robert Kendells monografi om depressionsklassifikation [293], i Parker och Hadzi-Pavlovics bok "Melancholia" [86] och i Stanley Jacksons bottenlärd monografi "Melancholia and Depression from Hippocratic Times to Modern Times" [275]. Så småningom kunde man enas om att statistiska multivariatanalyser av symtomen vid osorterade depressionstillstånd i allmänhet gav upphov till två huvudsakliga faktorer där den ena var relaterad till symtomens svårighetsgrad och den andra, som var bipolär, var en dimension som gick från uttalat "endogena" till uttalat "neurotiska" (eller psykogena, eller reaktiva) tillstånd. Vad man däremot inte kunde enas om var hur fördelningen av symptom på dessa dimensioner såg ut. De som trodde på det meningsfulla i att skilja ut "endogena" depressioner beskrev bimodala fördelningar av faktorpoäng [101,310], medan de som inte trodde på saken fann unimodala fördelningar [293]. Fördelningens form, om den är bimodal eller unimodal, ger besked om det är meningsfullt att tala om två kategorier, eller om det bara rör sig om en dimension där de flesta fallen ligger någonstans i mitten.

Så småningom ebbade intresset för frågan i stort sett ut, även om vissa forskare (t ex gruppen kring Parker i Australien [439]) fortfarande hävdar att det är meningsfullt att se de endogena depressionerna som en särskild grupp som förmodligen kännetecknas av en särskild patofysiologi. Begreppet "endogen" har i stort sett försvunnit och ersatts av begreppet "melankoli". Att man valde just ordet melankoli är intressant och smått ironiskt. Omkring förra sekelskiftet hävdade den inflytelserike amerikanske psykiatern Adolf Meyer att uttrycket "melankoli", borde ersättas av begreppet "depression", som stod för i stort sett samma tillstånd men inte hade de etiologiska associationer som melankoli hade (han syftade antagligen på den klassiska humoralpatologiska föreställ-

ningen om melankoli som ett överskott av svart galla)⁷. Med liknande motiveringar övergavs begreppet ”endogen”, som ju också innebar ett ställningstagande till etiologin och ersattes av den gamla termen melankoli, som man nu inte längre tyckte hade någon etiologisk klang!

Melankolibegreppet blev snabbt accepterat världen över och DSM-systemet ger kriterier som kan användas för diagnostik av melankoli. Kliniskt verksamma psykiatrer har ofta en föreställning om att melankolidiagnostik är viktigt eftersom melankolier tros vara mindre tillgängliga för psykoterapi men i allmänhet reagerar bra på läkemedel eller elbehandling. Hur det förhåller sig med den saken kommer att diskuteras längre fram i denna volym.

Vad finns det då för belägg för biologiska skillnader mellan melankoliska och icke-melankoliska depressioner? Det finns avsevärda metodiska fallor när man försöker besvara den frågan. Vill man beskriva skillnader mellan endogena och icke-endogena depressioner väljer man gärna att undersöka typiska fall och utesluta mellangruppen, där diagnosen är oklar. Gör man på det sättet maximerar man förutsättningarna för att hitta skillnader, men man kan inte uttala sig om huruvida ”endogeniciteten” är dimensionell eller kategorisk. De klassifikationssystem som finns tillgängliga (DSM-kriterierna, de så kallade Newcastleskalorna [488], Gordon Parkers CORE [439]) överensstämmer dessutom inte helt med varandra.

Stora förhoppningar fästes på 1980-talet på det så kallade dexametason-suppressionstestet (DST), som troddes kunna skilja mellan melankoliska och icke-melankoliska depressioner [103]. Testet visade sig emellertid ha för låg specificitet och dessutom vara påverkbart av faktorer som vikt-nedgång och behandling med vissa läkemedel (t ex bensodiazepiner).

⁷ ”...melancholia implies a knowledge we do not possess. If, instead of melancholia, we applied the term depression to the whole class, it would designate in an unassuming way exactly what was meant by the common use of the term melancholia...” Adolf Meyer 1905, citerad av Stanley Jackson [275].

Att patienter med typiska melankolisymtom inte skulle ha några uppenbara utlösande anledningar till sin depression tycks framför allt gälla senare episoder. Den första episoden av en periodisk melankolisk depressionssjukdom föregås ofta av ett psykiskt trauma [93,194], men allteftersom patienten har gått igenom fler episoder, minskar kopplingen till negativa livshändelser [298]. Harkness och Monroe undersökte endogent respektive icke-endogent deprimerade (enligt RDC-kriterierna) kvinnor och fann i motsats till den gängse föreställningen och till sin egen uppenbara förvåning, att svåra uppväxtförhållanden, inkluderande vanvård, misshandel och sexuella övergrepp, var vanligare hos patienter med endogen depression än hos övriga deprimerade [241].

Årstidsrelaterad depression (seasonal affective disorder)

Det är en gammal iakttagelse att somliga patienter med förstämningsjukdomar regelmässigt insjuknar vid en viss årstid. Framför allt är det de så kallade vinterdepressionerna som på senare tid väckt intresse, eftersom det finns rapporter om att behandling med starkt vitt ljus kan ha terapeutisk effekt (beläggen för detta påstående kommer att kritiskt granskas längre fram i denna volym). Man har hävdad att vinterdepressioner har en avvikande symtombild jämfört med icke årstidsrelaterade depressioner [429]. Trötthet och olust är ofta mer påfallande symtom än direkt depressiv sinnesstämning och patienterna sover ofta mer än normalt. Många beskriver också ett ökat kolhydratsug och eventuellt också viktuppgång under vintern. För att diagnosen årstidsrelaterad depression ska kunna ställas måste tillståndet regelbundet återkomma varje vinter under flera års tid och återgå till det normala (eller en lätt hypomani) under sommaren.

Postpartumdepression

Depressioner som debuterar inom 4 veckor efter en förlossning brukar kallas postpartumdepressioner. Det är inte säkert klarlagt om postpartumdepression skiljer sig från depressioner i allmänhet i andra avseenden än tidpunkten (mer om detta nedan).

Epidemiologi

Allmän psykisk ohälsa i befolkningen

Populationsstudier av förekomsten av psykisk sjukdom började göras på 1940-talet. En kortfattad och välskriven sammanfattning av de äldre studierna ges av Bland, i introduktionen till redovisningen av en nutida epidemiologisk studie i Kanada, Edmontonstudien [73]. Två av de mest kända nordamerikanska studierna kan nämnas: Midtown Manhattanstudien [540] och Stirling Countystudien [341]. Båda omfattar ett brett spektrum av psykisk sjukdom och båda använder sig av en äldre typ av diagnostik som begränsar tolkbarheten för dagens psykiatrer. Men en av de allra första psykiatriska populationsstudierna var faktiskt svensk och påbörjades redan 1947 i Dalby utanför Lund. Studien går under namnet Lundbystudien [233].

Lundbystudien

Lundbystudien startades på initiativ av den dåvarande professorn i psykiatri i Lund, Erik Essen-Möller, med psykiatriska intervjuer av hela befolkningen (2 550 personer) i ett landsbygdssamhälle utanför Lund. Studien har sedan upprepats 1957 och 1972 under ledning av Olle Hagnell och en ny genomgång pågår för närvarande [233]. Lundbystudien är ett verkligt pionjärarbete, som genom de upprepade intervjuerna ger möjlighet att beräkna incidensen av olika sjukdomstillstånd. Lundbygruppens forskare har också varit mycket framgångsrika vad gäller att spåra och lokalisera projektdeltagarna och bortfallet är litet. Man använde sig av kvalificerade psykiatrer som bedömare vilka arbetade efter sin tids diagnostiska traditioner, vilket gör det svårt att överföra resultaten till nutida diagnossystem.

Man noterar bland resultaten att den högre depressionsprevalensen bland kvinnor var tydlig redan 1957 [235]. Sannolikheten att insjukna i en depression (oavsett svårighetsgrad) före 70 års ålder beräknas till 27 procent för män och 45 procent för kvinnor och den årliga standardiserade förstagångsincidensen (beräknat på perioden 1957–1972) är 4,3 per 1 000 personår för män och 7,6 per 1 000 personår för kvinnor [484].

The Epidemiologic Catchment Area Study (ECA)

The Epidemiologic Catchment Area Study (ECA) var den första studien som använde sig av DSM-III-kriterier för att identifiera psykiatriska fall. Studien tillkom efter att en regeringsutredning i USA år 1978 hade identifierat ett behov av moderna undersökningar av prevalensen av psykisk sjukdom. Studien genomfördes av flera forskargrupper i fem olika geografiska områden i USA och omfattade totalt omkring 20 000 personer. Man använde sig av lekmannaintervjuare och ett strikt standardiserat intervjuformulär, DIS (the NIMH Diagnostic Interview Schedule [479]). ECA genomfördes på 1980-talets början och en fullständig rapport i bokform kom 1991 [480].

Prevalenstalen för egentlig depressionsepisod för de olika distrikten som ingick i studien framgår av Tabell 1. I jämförelse med europeiska studier och även med andra (senare) amerikanska studier, är prevalenssiffrorna låga. Det har diskuterats om detta kan sammanhånga med intervju-metodiken. Prevalensen för bipolärt syndrom var som väntat mycket lägre än för de unipolära tillstånden, 0,8 procent.

Tabell 1 Prevalens av egentlig depression enligt ECA-studien [480].

Distrikt	Antal undersökta	Prevalens i procent		
		1 månads prevalens	1 års prevalens	Livstids-prevalens
New Haven	5 063	2,8	4,7	9,0
Baltimore	3 560	2,1	2,8	5,8
St. Louis	3 200	2,9	4,1	7,9
Durham	4 101	1,6	2,3	5,7
Los Angeles	3 436	2,5	3,9	8,7

Edmontonstudien

DIS användes också i en annan nordamerikansk populationsstudie som genomfördes 1983–1986 i Edmonton, Alberta i Kanada [479]. Ett antal på 3 528 statistiskt utvalda invånare intervjuades av lekmannaintervjuare [431]. Prevalenssiffrorna var i nivå med dem som beskrevs i ECA-studien [480], nämligen för egentlig depression en livstidsprevalens på 8,6 procent och en 1-årsprevalens på 4,6 procent [532].

National Comorbidity Survey (NCS)

Redan i ECA-studien uppmärksammade man att många psykiatriska fall fyllde kriterier för flera olika diagnoser (samsjuklighet, komorbiditet). I nästa stora nordamerikanska epidemiologiska studie, The National Comorbidity Survey (NCS) [305] fokuserade man specifikt på komorbiditeten och till skillnad från ECA-studien arbetade man med ett populationsurval som var representativt för hela befolkningen i USA (ECA-studien omfattade som framgår av namnet upptagningsområden för de kliniker som deltog i studien). NCS-studien använde sig av CIDI (se ovan) som är ett fullt ut strukturerat intervjuformulär [481].

Såväl 1-månadsprevalens som livstidsprevalens för egentlig depression är avsevärt högre i NCS än i ECA-studien (4,9 respektive 17,1 procent). Prevalenserna ligger på samma nivå som flera senare europeiska studier [77].

The National Psychiatric Morbidity Surveys of Great Britain

The National Psychiatric Morbidity Surveys of Great Britain är en populationsstudie utförd på ett representativt slumpmässigt urval av drygt 10 000 boende i Storbritannien [279]. Undersökningen genomfördes av specialutbildade lekmannaintervjuare som använde instrumentet CIS-R och ICD-diagnostik, med fokus på ”neurotiska” tillstånd [348]. Punktprevalensen av ”depressiv episod” var 2,1 procent, en jämförelsevis låg siffra, mer i nivå med ECA-studien än med senare nordamerikanska och europeiska populationsstudier. Prevalensen av ”ospecifikt neurotiskt syndrom” (vilket troligen motsvaras av tillstånd med såväl ångest som depression), var mycket högre (7,7 procent) [280]. Skillnaderna i klassifikation gör denna studie svår att jämföra med andra europeiska och amerikanska studier.

The Cross-National Collaborative study

Denna studie är ett samarbete mellan tio länder, USA, Kanada, Puerto Rico, Frankrike, dåvarande Västtyskland, Italien, Libanon, Taiwan, Sydkorea och Nya Zeeland. Det är en populationsstudie som omfattar 38 000 intervjuade personer undersökta med "likartade" metoder [581]. Huvudfynden är likartad livstidsprevalens av bipolära syndrom, medan livstidsprevalensen av egentlig depression varierar avsevärt mellan länderna och är högst i Libanon och Frankrike, och lägst i Taiwan och Sydkorea. I samtliga deltagande länder var livstidsprevalensen för egentlig depression högre för kvinnor än för män, medan könsfördelningen var jämn för bipolärt syndrom.

NEMESIS (The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study)

Nemesis är en prevalens- och incidensstudie av ett representativt urval av den holländska populationen mellan 18 och 64 år. CIDI användes för att intervju 7 076 personer år 1996, med uppföljning efter 1 och 3 år [70]. Prevalenssiffrorna var i samma storleksordning som NCS-studien. Livstidsprevalensen för egentlig depression var 15,4 procent, för dystymi 6,3 procent och för bipolärt syndrom 1,8 procent [69]. Könsfördelningen för egentlig depression var den förväntade med övervikt för kvinnor.

Genom NEMESIS-studiens prospektiva uppläggning blir det möjligt att undersöka en rad intressanta frågeställningar, t ex om incidens [138], duration [535], kronicitering [534] och vårdutnyttjande [533].

Sao Paolo-studien

Studien genomfördes i två distrikt i Sao Paolo, med ett sammanlagt invånarantal på drygt 90 000 människor. Av dessa intervjuades ett representativt urval om 1 464 personer med hjälp av CIDI och ICD-10-diagnostik. Prevalenssiffrorna för depressiva tillstånd var, för bipolärt syndrom livstidsprevalens 1 procent, för depressiv episod livstidsprevalens 16,8 procent [15].

Skandinaviska studier

Finland

Den finska *UKKI-studien* är en longitudinell studie som använder äldre diagnostik, men som är av intresse för att den i likhet med Lundby-studien är longitudinell och tillåter beräkning av incidens. Incidensen av depression (vilket innebär "depressiv neuros") var 2 per 1 000 för män och 2,7 per 1 000 för kvinnor [340].

Mini-Finland Health Survey är en nationell studie som initialt omfattade ett representativt urval av den finska befolkningen över 30 års ålder, 8 000 individer. Studien var primärt inriktad på kroppslig hälsa och genomfördes åren 1978–1980. Undersökningen inleddes med hälsointervjuer som genomfördes av distriktssköterskor. Därefter vidtog en screeningfas och i ett tredje skede genomgick de individer som sållats fram i screeningen en mer omfattande klinisk undersökning. För screeningen av psykiatriska fall användes GHQ-36 [219] och för den kliniska intervjun användes en kortform av PSE [600]. Prevalensen av "neurotisk depression" var 4,6 procent, som väntat högre för kvinnor än för män [339].

The Finnish Health Care Survey (FINHCS '96) genomfördes 1996 av icke psykiatriskt skolade intervjuare med hjälp av en datoriserad version av CIDI med 5 993 personer, som utgjorde ett representativt slumpmässigt urval av den finska befolkningen, 15–75 år gamla [353]. Ettårsprevalensen av egentlig depression var 9,3 procent, vilket stämmer bra med exempelvis NCS-studien där ettårsprevalensen var 10,3 procent [305].

Norge

Kringlen och medarbetare genomförde åren 1994–1997 en intervjustudie med hjälp av CIDI på ett representativt slumpurval av Oslobor mellan 18 och 65 år [320]. Specialtränade intervjuare, de flesta sjuksköterskor, intervjuade 2 066 personer. Prevalensen av egentlig depression var påfallande lik NCS-studien, med en livstidsprevalens på 17,8 procent (9,9 procent hos män, 24 procent hos kvinnor). Dystymiprevalensen var förhållandevis hög, 10 procent totalt, medan livstidsprevalensen för bipo-

lärt syndrom var ungefär den förväntade, 1,6 procent, i stort sett lika för män och kvinnor.

Sandanger och medarbetare genomförde en tvåstegsstudie i Oslo och Lofoten [502]. I fas I, som omfattade drygt 2 000 personer, gjordes en intervju och personerna fyllde i HSCL-25 (en kortversion som innehåller 25 items av de 90 som ingår i Hopkins Symptom Checklist (HSCL-90) [144]). I fas II genomgick de 617 personer som definierades som psykiatriska fall enligt HSCL-25 en CIDI-intervju. Tvåveckorsprevalensen enligt CIDI var 2,6 procent för depression. Intressant var att prevalensen för somatoforma syndrom (enligt ICD) var så hög som 5,9 procent. Också av intresse är att det inte fanns någon skillnad i prevalensen av psykisk ohälsa mellan Lofoten och Oslo, medan det som väntat var en tydlig skillnad mellan män och kvinnor.

Sverige

PART-studien (PART står för Psykisk hälsa, Arbete och RelaTioner) påbörjades i Stockholmsområdet 1998 i syfte att kartlägga psykiatriskt vårdbehov och vårdutnyttjande i Stockholms läns landsting [191]. PART-studien genomfördes i två steg, först med hjälp av frågeformulär och därefter i ett slumpvis urval om cirka 1 000 personer med intervjuer med en tidigare version av SCAN, genomförda av tränade bedömare [599]. PART-studien finner en 1-månadsprevalens av egentlig depression på 3,7 procent och för alla depressioner på 9,8 procent.

Specialstudier av depression

Zürichstudien

Zürichstudien är en kohortstudie av ett representativt urval av 591 unga män och kvinnor som första gången undersöktes när de var 19–20 år gamla och som följts med upprepade intervjuer och frågeformulär. För närvarande har fem undersökningstillfällen kommit till stånd, och den senast rapporterade uppföljningen är från 1995 då försökspersonerna var 34–35 år gamla [25]. Intervjuerna som genomförs av specialtränade kliniska psykologer är djupgående och strukturerade och möjliggör DSM-III-R- och DSM-IV-diagnostik av depressions- och ångesttillstånd.

Depressionsspektrum

Prevalenssiffrorna för denna grupp är avsevärt mycket högre än de som rapporteras från ECA-studien men är mer i nivå med NCS och med övriga europeiska studier. Tabell 2 visar livstidsprevalens (upp till 35 års ålder) för olika subgrupper av depression i Zürichstudien, tillsammans med data om antidepressiv behandling och förekomst av suicidförsök.

Tabell 2 Depressionsspektrum i Zürichkohortstudien [25].

Diagnos	Antal	Prevalens upp till 35 års ålder (%)	Andel patienter inom gruppen som fått antidepressiv behandling (%)	Andel patienter inom gruppen som gjort suicidförsök (%)
Egentlig depression	155	17,9	57	26
Periodisk kortvarig depression (recurrent brief depression)	146	15,1	64	22
Dystymi	34	2,5	79	35
Lätt depression (minor depression)	61	10,7	51	13
Kombinerad depression	57	5,0	72	39
Dubbel depression	22	1,2	82	45

Fall med mani eller hypomani har uteslutits.

En individ kan ingå i flera diagnostiska kategorier. Diagnosen "kombinerad depression" innebär att individen fyller kriterier för såväl egentlig depression som periodisk kortvarig depression. Dubbel depression innebär att individen uppfyllt kriterier för såväl dystymi som egentlig depression.

Mani–hypomani

Till skillnad från äldre nordamerikanska och europeiska populationsstudier finner Zürichstudien också förhållandevis hög livstidsprevalens av hypomana syndrom, speciellt efter omdiagnostik enligt DSM-IV:s kriterier som endast kräver symtom under 4 dagar (i motsats till DSM-III-R som förutsatte symtom under 1 vecka för diagnos). För DSM-IV mani/hypomani var livstidsprevalensen (upp till 35 år) 5,5 procent [26]. Sannolikt finns motsvarande spektrum av kortvariga periodiska eller sporadiska hypomanitillstånd som för depressioner. Förekomsten av depression (inklusive behandlad sådan) är mycket hög vid de hypomana tillstånden (43,9 procent för DSM-IV-hypomani) [26].

DEPRES (Depression Research in European Society)

DEPRES är en populationsstudie, den första inom EU, som omfattar 78 463 personer. Depressionsfrekvensen var hög, med en 6-månaders prevalens av 17 procent. DEPRES mätte också antal förlorade arbetsdagar pga depression (se Tabell 3) [344].

Tabell 3 Antal förlorade arbetsdagar pga depression under de senaste 6 månaderna.

	Egentlig depression	Lätt (minor) depression	Depressiva symtom	Ingen depression
Belgien	16,9	7,2	2,3	3,2
Frankrike	10,8	10,9	4,4	2,7
Tyskland	12,0	7,2	4,5	3,7
Nederländerna	26,8	26,9	6,7	4,0
Spanien	8,6	6,1	3,8	2,0
Storbritannien	11,4	7,1	3,5	2,5
Total	12,7	10,2	4,1	2,0

Data hämtade från [343].

ODIN-studien (European Outcome of Depression International Network)

ODIN-studien är ett samarbetsprojekt mellan centra i Finland, Irland, Norge, Spanien och Storbritannien där försökspersoner hämtats dels från landsbygd, dels från större städer [36]. Studien har genomförts i två faser, där den första innebar en screening bl a med hjälp av Becks depressionsskala [48,52,54] och den andra fasen innebar diagnostiska intervjuer enligt SCAN [598].

ODIN fann en hög punktprevalens av depression (ICD-10-diagnostik) i alla centra med undantag av Spanien. Det fanns en tendens till högre prevalens i städerna än på landsbygden i flera länder. I Finland och Norge var dock skillnaderna mellan landsbygd och stad mycket små, och för Finland i omvänd riktning (6,5 procent på landsbygden, 5,9 procent i staden).

En intressant aspekt med ODIN är att man använde de epidemiologiska data som utgångspunkt för en interventionsstudie, där man jämförde en individuell samtalsterapi (problemlösningsträning) med en gruppterapi som gick ut på undervisning och diskussion kring att vara deprimerad [153].

Rwandastudien

År 1999 genomfördes en epidemiologisk undersökning av prevalensen av depression i en del av Rwanda med en Tutsidominerad landsbygdsbefolkning som hade drabbats hårt av folkmordet 1994 [80]. Undersökningen omfattade 368 individer, slumpvis utvalda. Ett försök gjordes att anpassa DSM-IV-kriterier till lokalt relevanta mått för social dysfunktion och symtomatologi (det senare med hjälp av depressionsdelen ur Hopkins Symptom Checklist, HCL [144]). Skalorna administrerades av lokala, speciellt utbildade bedömare. Depressionsprevalensen var hög, 15,5 procent (punktprevalens). Studien är liten men väl genomförd och mycket intressant eftersom den antyder vilka konsekvenser masskatastrofer i stil med folkmordet 1994 kan få i form av depression i en befolkning där depressionsfrekvensen annars är låg. Utomordentligt höga

prevalensnivåer för depression tycks vara regel hos kraftigt traumatiserade befolkningar, t ex bland de bosnier som undersökts av Mollica och medarbetare där nästan 40 procent fyllde DSM-IV-kriterier för depression [397,398].

HUNT-studien (Nord-Trøndelag Health Study)

I Nord-Trøndelag fylke i Norge genomfördes 1995–1997 en studie där hela befolkningen (samtliga över 20 år) erbjöds delta och där deltagandet var så högt som 71 procent. Mer än 62 000 personer fyllde i HAD-skalan [545]. Till skillnad från så gott som samtliga epidemiologiska studier av depression fanns ingen könsskillnad, medan däremot HAD-poängen steg med ökande ålder, både hos män och kvinnor [546]. Författarna föreslår att avsaknaden av könsskillnad kan sammanhånga med att det rör sig om en studie av hela populationen och att det primära fokus låg på kroppslig hälsa, men hur detta skulle kunna utplåna den vanliga könsskillnaden i depression är inte så lätt att begripa.

Epidemiologisk sammanfattning

Av denna sammanställning av moderna psykiatrisk–epidemiologiska undersökningar, som definitivt inte gör anspråk på att vara fullständig, kan ett antal slutsatser dras. För det första förefaller prevalensen av bipolär sjukdom vara relativt likartad, mellan 1–2 procent, i det absoluta flertalet undersökningar, utan någon påfallande skillnad mellan män och kvinnor. För det andra är prevalensen av egentlig depression avsevärt mycket högre och tillståndet är vanligare hos kvinnor än hos män i så gott som samtliga undersökningar. Även om det finns skillnader i prevalens, som sannolikt beror på skillnader i undersökningsmetodik, olikheter i kultur och livsstil och yttre omständigheter som graden av traumatisering, så förefaller en rimlig skattning av livstidsprevalens i västländerna ligga runt 17–18 procent. Detta innebär således att cirka var femte människa någon gång under sin livstid drabbas av en allvarlig depression. För många kommer det att röra sig om en kronisk återkommande sjukdom.

Hur många deprimerade kommer till behandling?

Bakom de epidemiologiska studierna ligger ofta en önskan om att få en uppfattning om vårdbehovet för de sjukdomar man studerar. I de epidemiologiska populationsstudier av depression där man speciellt inriktat sig på vårdbehovet finner man regelmässigt att en mycket stor andel av dem som uppfyller diagnostiska kriterier inte fått någon vård eller behandling [396]. I några studier har man specifikt frågat varför [20]. I en australiensisk populationsstudie hade ungefär 40 procent av dem som hade en symtomgivande och funktionsinskränkande depression inte sökt hjälp. Hälften av dem motiverade det med att de "helst ville klara av saken på egen hand". Män var mindre benägna att söka hjälp än kvinnor. Liknande erfarenheter gjorde Isometsä och medarbetare i en epidemiologisk studie med telefonintervjuer, där cirka hälften av dem som uppfyllde kriterier för depression inte uppfattade att de hade något behov av professionell hjälp [273].

Till detta kommer att bland dem som rekommenderas behandling, är följsamheten till rekommendationen ofta tveksam (siffror mellan 29 och 46 procent har angivits för bristande följsamhet) [520]. Det finns många tänkbara orsaker till behandlingsavbrott vid antidepressiv läkemedelsbehandling. Biverkningar tycks vara mindre väsentliga, medan uppfattningen att sjukdomen i själva verket inte är så allvarlig (även om symtomen kan vara invalidiserande), liksom rädslan för att betraktas som psykiskt sjuk och rädslan för stigmatisering, tycks vara viktigare [520]. Begreppet stigmatisering diskuteras längre fram i detta kapitel.

Blir depressioner vanligare?

"Are we entering an age of melancholy?" satte Hagnell och medarbetare som titel på ett av sina arbeten från Lundbystudien, där de fann att den kumulativa sannolikheten att få en depression före 80 års ålder hade ökat högst avsevärt från perioden 1947–1957 till perioden 1957–1972 [234].

Framför allt var det de lätta och medelsvåra depressionerna som ökat, medan de allra djupaste snarast hade minskat. Liknande fynd har Klerman och medarbetare gjort och de anser att det finns starka belägg för en faktisk ökning av risken för depression, framför allt i västländerna, som inte helt kan förklaras av artefakter som minneseffekter eller andra problem med rapporteringen [315]. Någon säker förklaring till varför depressionsförekomsten skulle öka finns inte. Nordamerikanska data talar för att ökningen kan ha planat ut i senare kohorter (födda efter 1975) [57].

Sedan 1997 har antalet människor som sjukskrivits under längre tid för depression ökat kraftigt i Sverige. Information om sjukskrivningsdiagnoser kommer främst från de två stora personalförsäkringsbolagen, AFA och Alecta, som har databaser över långtidssjukskrivna och bekräftas av Riksförsäkringsverkets årliga punktundersökningar [625,627]. Intervjustudier med mer än 400 långtidssjukskrivna med affektiv sjukdom visar att omkring 80 procent av dem fyller, eller har någon gång under episoden fyllt, DSM-IV-kriterier för egentlig depression. I omkring hälften av fallen förefaller depressionen vara utlöst av arbetsrelaterade problem [627].

Förlopp

Tillkomsten av antidepressiva behandlingar som kan användas under längre tid har inneburit ett ökat intresse för sjukdomsförloppet på längre sikt. Även om det ända sedan Kraepelins beskrivning av den manodepressiva psykosen har stått klart att återinsjuknanden är mycket vanliga, har det under det senaste årtiondet hävdats att depression bör ses som en ofta livslång sjukdom med friska intervall av olika varaktighet [19]. År 1991 publicerades konsensusdefinitioner av de termer som används i sammanhanget [195]. Kriterierna återges i Tabell 4.

Tabell 4 Definitioner av faser i depressionsförloppet enligt Frank och medarbetare [195].

Engelsk term	Svensk term	Definition
Episode	Episod	En episod är en tidrymd av mer än ett bestämt antal dagar, under vilken patienten hela tiden har tillräckligt många och djupa symtom för att fylla syndromkriterierna för tillståndet.
Response, partial remission	Behandlingssvar, partiell remission	Behandlingssvar är när en partiell remission börjar. Partiell remission är en tidrymd då individen är tillräckligt förbättrad för att syndromkriterierna inte längre ska vara uppfyllda, men fortfarande har mer än minimala symtom. Behandling är inte en förutsättning för att termen ska användas, remissionen kan vara spontan.
Full remission	Full remission	En full remission är en tidsrymd då individen är tillräckligt förbättrad för att inte längre fylla syndromkriterierna, och eventuella symtom inte är mer än minimala (individen är asymtomatisk). Behandling är inte en förutsättning för att termen ska användas, full remission kan vara spontan.
Recovery	Återställdhet	Återställdhet är en längre period under vilken eventuella symtom är minimala. Tillfrisknandet kan vara spontant och förhållandevis under en obegränsad tidsperiod.
Relapse	Återfall	Återfall innebär återkomst av symtom som fyller syndromkriterierna under en pågående period av remission men före tillfrisknande enligt definitionen ovan. Ett återfall kan inträffa under en partiell eller en full remission.
Recurrence	Återinsjuknande	Återinsjuknande innebär uppkomst av en ny episod av egentlig depression. Återinsjuknande kan alltså endast inträffa då individen är återställd.

Duration

Empiriska data talar för att durationen av en depressionsepisod kan variera mycket kraftigt, med en medianduration från 3–12 månader och kronicitering (med duration mer än 2 år) i mellan 10 och 30 procent [202,290,291,400,531]. Tolkningen av data från dessa studier försvåras av att de vanligen inkluderar patienter som har varit sjuka olika länge, med vad det kan innebära av minnes- och selektionsproblem. Spijker och medarbetare [535] undviker dessa problem genom att hämta data från ny-(eller åter-)insjuknade fall i den prospektiva holländska NEMESIS-studien [533], som undersöker individer ur normalpopulationen vid tre tillfällen (åren 1996, 1997, 1999) med hjälp av CIDI [604] och så kallad Life Chart intervju [362]. De finner att oavsett om patienterna fått behandling eller inte, är mediantiden för tillfrisknande cirka 3 månader. Efter 6 månader har ytterligare 13 procent tillfrisknat. Ett förvånansvärt stort antal personer (cirka 20 procent) blir kroniska fall, dvs de är fortfarande deprimerade efter 2 år. Prediktorer för längre duration var svårare depression, förstagångsdepression och samsjuklighet i dystymi.

Återfall, återinsjuknande, kronicitering

De studier som följt förloppet av depression under mycket lång tid [30,31,311,338] är påfallande samstämmiga vad gäller det mycket långvariga sjukdomsförloppet. Förloppet är ogynnsamt, med upprepade återfall, kronicitering eller suicid, i 75–80 procent av fallen. Den största och längsta uppföljningsstudien är den som genomförts av Jules Angst och medarbetare i Zürich, med sammanlagt 626 sjukhusvårdade patienter, varav 220 med bipolära tillstånd, som följts i mer än 25 år. Om man använder definitionen enligt ovan av tillfrisknande och sätter den symptomfria tidsperioden till 5 år, kommer mer än 70 procent av patienterna *inte* att tillfriskna. I Angsts material blev 12–14 procent av patienterna kroniskt sjuka, definierat som en syndromduration av minst 2 år och utan något tillfrisknande under åtminstone 5 år. Kronicitering kan inträffa redan vid den första episoden. Risken är mer än fördubblad vid sen debut (efter 50 års ålder). Depressioner som debuterar efter 50 års ålder medför också en ökad risk för återinsjuknande.

Helt nyligen har ytterligare en lång uppföljningsstudie publicerats av en mindre kohort (n=70) deprimerade patienter från Cambridge [299]. Tyvärr tycks förloppet inte ha förbättrats jämfört med de äldre studierna.

Dödlighet

Dödligheten hos patienter som vårdats för depression är klart förhöjd, inte bara i suicid, utan också i somatiska sjukdomar [242]. Litteraturen fram till 1996 (57 studier) har sammanfattats av Wulsin och medarbetare, som konkluderar att det finns evidens för en avsevärt ökad dödlighet, även om många äldre studier är dåligt kontrollerade [610]. Ganguli och medarbetare finner en ökad dödlighet hos äldre människor som har depressionssymtom i en prospektiv populationsstudie [204].

Høyer och medarbetare undersökte dödligheten hos samtliga danska patienter som vårdats för någon typ av depression under åren 1973–1993 och fann en kraftigt ökad dödlighet i samtliga somatiska diagnoser, liksom för samtliga kategorier av onaturlig död (suicid, olycksfall, mord) [269]. Motsvarande överdödlighet i somatiska diagnoser fann också Ösby och medarbetare i ett svenskt totalmaterial av unipolära eller bipolära depressioner, sjukhusvårdade mellan åren 1973 och 1995 [630]. I Ösbys studie var ”standard mortality rate” (SMR) för suicid hos bipolära patienter 15,0 för män och 22,4 för kvinnor; SMR för unipolära patienter var 20,9 för män och 27,0 för kvinnor. De flesta suiciden inträffar relativt tidigt i förloppet. Den högre suiciddödligheten för kvinnor än för män i Ösbys studie är oväntad och oförklarad. Generellt är annars dödligheten i suicid högre för män än för kvinnor.

Depression i särskilda grupper

Barn, ungdomar och unga vuxna

För 30 år sedan ansågs det att depressioner knappast förekom hos små barn, och att de var sällsynta hos ungdomar. Detta är dock sannolikt helt fel. Även om sjukdomsbilden ser olika ut beroende på barnets ålder [359] och de epidemiologiska studierna av små barn i stort sett lyser med sin frånvaro, finns numera konsensus om att depressioner kan uppträda

redan i småbarnsåldern [223]. Från och med skolåldern liknar symtomen dem man ser hos vuxna. I Rutters epidemiologiska studie på Isle of Wight ökade depressionerna kraftigt under åren kring puberteten och då uppkom också den klassiska könsskillnaden med avsevärt fler flickor bland de deprimerade [492].

I tonåren är depressiva tillstånd inte ovanliga. Enligt svenska data från 1990-talet hade 5 procent av pojkar och 14 procent av flickor i 16–17 års ålder tecken på depression [427,428]. En finsk studie av unga vuxna (20–24 år) visade en 1-månadsprevalens av depression på 10,8 procent [1]. The Finnish Health Care Survey (FINHCS '96) undersökte såväl tonåringar (15–19 år) som unga vuxna (20–24 år) med hjälp av CIDI [593] och fann 1-årsprevalenser på 5,3 procent för tonåringarna och 9,4 procent för de unga vuxna [231]. I den amerikanska National Comorbidity Survey var 1-månadsprevalensen av depression högst – 6,1 procent – i den yngsta åldersgruppen som omfattades av studien, nämligen 15–24-åringarna [77].

Beträffande bipolära syndrom är bilden mer otydlig. Det finns en konsensus om att bipolära syndrom kan förekomma även hos små barn [410] och det finns faktiskt en internetsida som ger information om sjukdomen hos barn (<http://www.bpkids.org/>). Snabba växlingar i sinnesstämning med mycket korta friska intervall beskrivs som karakteristiska för bipolära syndrom som debuterar tidigt [184].

Det pågår många forskningsprojekt kring symtombild och behandling av barn med bipolära syndrom, som förhoppningsvis kommer att ge resultat inom några år. Av speciellt intresse, med tanke på den mycket uttalade genetiska bakgrunden, är pågående prospektiva studier av barn till bipolära vuxna. I en grupp av 60 barn (genomsnittsalder 11 år) till 37 familjer där en förälder (nästan alltid modern) hade ett bipolärt syndrom, var den vanligaste psykiatriska diagnosen ADHD, som förekom i 28 procent (en överrepresentation av ADHD hos barn med familjär belastning för bipolärt syndrom är känd sedan tidigare). Femton procent hade depression och 15 procent bipolärt syndrom [112].

Gamla

Det sägs ofta att frekvensen depression hos gamla människor är mycket hög. Det finns emellertid avsevärda svårigheter med att avgränsa depressionstillstånd från den minskade ork och det avtagande intresse för omgivningen som många anser vara en del av det naturliga åldrandet [3]. Den tilltagande somatiska sjukligheten med stigande ålder, liksom den ökande förekomsten av demens, skapar också avgränsningssvårigheter. Det har också ofta sagts att den kliniska bilden vid en depression vid stigande ålder kan skilja sig från den man väntar sig hos yngre deprimerade och man har t o m skapat sådana uttryck som "depression utan depression", "depression without sadness". I den internationella diskussionen finns en konflikt mellan dem som anser det vara angeläget att diagnostisera och behandla även lättare depressioner hos gamla människor, i syfte att ge behandling som kan förbättra deras livskvalitet och dem som varnar för att sjukförklara en naturlig anpassning och kanske ge mediciner som snarare försvårar än underlättar situationen för den åldrande människan.

Egentlig depression

De epidemiologiska populationsstudierna av äldre talar inte entydigt för att prevalensen av egentlig depression skulle öka med stigande ålder, och det finns studier som talar för motsatsen. Litteraturen på området har nyligen sammanfattats av Blazer, som också diskuterar studier av tänkbara etiologier till åldersdepressioner [75]. Bland internationella populationsstudier kan nämnas Cache Countystudien som omfattade 4 559 icke-dementa personer från 65 till 100 år, bosatta i Utah [543]. Studien använde sig av en modifierad version av DIS och fann en punktprevalens av depression på 4,4 procent för kvinnor och 2,7 procent för män, vilket inte är påfallande högt. Livstidsprevalensen var däremot något högre än i andra amerikanska studier (20,4 för kvinnor, 9,6 för män).

I Sverige har gruppen kring Skoog i Göteborg gjort longitudinella undersökningar av ett representativt urval av 392 stycken 70-åringar, som undersökts upprepade gånger fram till 85 års ålder [466]. Då hade gruppen reducerats till 100 personer, samtidigt som depressionsprevalensen stigit från 5,6 procent vid 70 år till 13 procent vid 85 år. Forsell och Winblad undersökte prevalens och incidens av depression hos 875 mycket

gamla (>85 år) personer i Kungsholmenprojektet, undersökta med DSM-IV-diagnostik med 3 års mellanrum. Prevalensen var 4,1 procent, och incidensen av förstagångsinsjuknande var 1,7 procent för kvinnor och 0,7 procent för män, vilket inte talar för att incidensen skulle vara särskilt mycket högre än i yngre åldrar [193]. I en annan rapport från Kungsholmenprojektet rapporterar författarna att prevalensen av egentlig depression enligt DSM-IV var avsevärt mycket högre (11,8 procent) hos dem som var dementa än hos dem som inte var det (3,9 procent) [192].

Andra depressionstillstånd

Medan prevalensen av egentlig depression således inte tycks öka med stigande ålder, så finns det belägg för att prevalensen av "minor depression" är hög hos äldre [55,75,557]. "Minor depression", lindrig depression, är den diagnos som används när DSM-IV:s durationskriterium (2 veckor) är fyllt, men symtomen inte är tillräckligt många för att medge en diagnos av egentlig depression. Uttrycket "minor" eller lättare depression kan vara vilseledande, eftersom dessa depressioner också är förknippade med uttalade funktionsstörningar [56] och medför en ökad dödlighet, åtminstone hos män [446].

Man kan naturligtvis fråga sig om dessa lättare depressioner snarast är psykologiskt betingade anpassningsreaktioner, men detta tycks inte vara förklaringen. Kumar och medarbetare har jämfört MR-data från sent uppträdande egentliga depressioner med lättare "minor" depressioner och friska kontroller, och finner att båda depressionstyperna har minskad volym av framför allt frontal hjärnbark, mest uttalat vid egentlig depression, men signifikant också vid de lättare tillstånden [325].

Etiologi till depressioner hos äldre

Det finns en genetisk bakgrund till depressionssymtom också hos äldre, men den genetiska variansen i tvillingstudier är jämförelsevis liten (cirka 16 procent vad gäller CES-D-poäng [206] vilket kan jämföras med 37 procent genetisk varians i en metaanalys av studier av yngre tvillingar [549]). Depression sent i livet är en riskfaktor för utveckling av Alzheimers sjukdom, mest sannolikt pga att depressionen är ett prodromalstadium till demensen [592]. Depression i tidiga skeden av Alzheimers sjukdom är utomordentligt vanligt; en stor amerikansk sam-

arbetsstudie fann prevalenssiffror som närmade sig 50 procent i grupper där de kognitiva symtomen var uttalade [619].

Man har naturligtvis intresserat sig för om de genetiska egenheter som ökar risken för Alzheimer, t ex $\epsilon 4$ -allelen i apolipoprotein E-genen, också ökar risken för depression. Så förefaller dock inte vara fallet [76,190]. Däremot tycks en association finnas mellan äldredepression och en genvariant av 5-HTR_{2A}-promotorn [278].

Somatisk sjukdom ökar risken för depression i högre åldrar. Detta är välkänt och välbelagt för kardiovaskulära problem, vilket lett till tanken att depressioner hos äldre kan ha en vaskulär genes [10,11]. Det finns belägg för detta, både i populationsbaserade imagingstudier [183] och i neuropatologiska undersökningar [566]. Men inte bara somatisk sjukdom i sig, utan också dess behandling kan ge upphov till depressioner. Betablockerare, kalciumantagonister, kortikosteroider och framför allt bensodiazepiner har i en holländsk epidemiologisk studie visat sig vara förenade med en ökad risk för depression, även efter korrektion för kroppslig ohälsa och andra faktorer som kan vara depressionsframkallande [145].

Att depressioner hos äldre har samband med stressande livshändelser, på liknande sätt som hos yngre människor, är ställt utom allt tvivel [75]. Detta framgår också ur den ovan nämnda incidensstudien av Forsell och medarbetare, där ett klen socialt stödnät var en av de tre faktorer som skilde dem som sjuknade i depression från de som ej blev deprimerade under studiens gång (de övriga faktorerna var fler än två depressionsymtom tidigare, samt demens) [190]. Forsells studie [189] var en av tio som inkluderades i en metaanalys av prediktorer för insjuknande i depression hos tidigare friska gamla människor [118]. De riskfaktorer som identifierades i metaanalysen var en nära anhörigs dödsfall, sömnstörning, handikapp, tidigare depression och kvinnligt kön. Det finns vissa belägg för att förlusten av en partner är mer riskabel ur depressions-synpunkt för män än för kvinnor [574].

På bas av en ingående undersökning av 132 gamla människor med klinisk depression har van den Berg och medarbetare föreslagit att det finns tre olika etiologiska vägar till en åldersdepression, nämligen 1) patienter som redan tidigt har haft depressioner, med en bakgrund av hereditet och personlighetsproblem, 2) patienter som insjuknar för första gången i hög ålder efter en traumatisk och stressande händelse och 3) patienter med vaskulär eller annan degenerativ cerebral sjukdom [573b].

Könsskillnader

De epidemiologiska studierna talar entydigt för en överrepresentation av kvinnor bland dem som sjuknar i unipolära depressioner (egentlig depression, dystymi), medan det inte tycks finnas någon skillnad i den bipolära gruppen [582].

Orsaken till att unipolära depressioner är vanligare hos kvinnor är inte känd. Piccinelli och Wilkinson har sammanfattat litteraturen på området och finner att skillnaden inte kan förklaras av artefakter som olika symtomatologi, förlopp eller minne av tidigare episoder, även om skillnader i alla dessa avseenden finns mellan könen [451]. Inte heller finns det några skäl att tro att olikheter i komorbiditet (ångest är vanligare för kvinnor, alkoholism för män) skulle förklara skillnaden. Tänkbara förklaringar till skillnaderna sammanfattas i Tabell 5, som är lätt modifierad efter Piccinelli och Wilkinson [451].

Tabell 5 Riskfaktorer som kan förklara könsskillnaderna i depressionsförekomst, lätt modifierat efter Piccinelli och Wilkinson [451].

Riskfaktor	Kommentar
Traumatiska barndomsupplevelser	Flickor är mer utsatta för sexuella övergrepp. Flickor är möjligen känsligare för traumatiska barndomsupplevelser.
Tidigare depression och ångest	Kvinnor har tidigare debut av ångest och depression.
Sociala roller och kulturella normer	Rollbegränsningar med minskade valmöjligheter, överbelastning och sociala rollkonflikter bidrar till depressionsutveckling hos kvinnor.
Negativa livshändelser	Kvinnor råkar inte ut för fler negativa livshändelser än män, men förefaller uppleva dem som svårare, möjligen beroende på skillnader i sociala omständigheter.
Sårbarhet och copingstil	De könsskillnader som beskrivits i personlighet och copingstil är inte konsistenta eller reproducerbara.
Socialt stöd	Tycks inte bidra till skillnaden.
Genetiska faktorer	Tycks inte bidra till den ökade depressionsförekomsten hos kvinnor.
Könshormoner	Sannolikt viss effekt, men mindre än effekten av miljöfaktorer.
Binjurebarkhormoner, sköldkörtelhormoner	Möjligen en mindre roll för sköldkörtelhormoner.
Neurotransmittorer	Osäker betydelse.

Skillnaden i depressionsförekomst uppkommer inte förrän i tidiga tonår. Hos mindre barn är könsfördelningen lika, möjligen med en liten övervikt för gossar. Det är pubertetsstadiet (Tanner III) snarare än den kronologiska åldern som betingar den ändrade könsfördelningen [23]. Någon säker förklaring till detta finns ännu inte. Skillnaden kan inte förklaras enbart av ökade östrogennivåer, som tycks ansvara för en liten del av variansen i negativa affekter medan negativa livshändelser svarar

för en mycket större del [90]. Snarare förefaller det som om pubertetsutvecklingen skulle sensitisera flickor för negativa livshändelser.

En mycket intressant och plausibel teoretisk modell för varför könsskillnaden i depression uppkommer i puberteten har nyligen lagts fram av Cyranowski och medarbetare [130]. De utgår från skillnaden i relationsmönster hos pojkar och flickor, där flickorna redan tidigt är mer angelägna om täta, emotionella relationer. För flickornas del ökar behovet av sådana täta relationer i puberteten, kanske under kontroll av oxytocin-östrogen, liksom över huvud taget att skillnaden mellan typiskt ”manligt” och typiskt ”kvinnligt” beteende accentueras då. Att så faktiskt är fallet finns det starka empiriska belägg för, oavsett om mekanismerna är väsentligen sociala eller väsentligen biologiska. I puberteten intensifieras relationssökandet och vänds utåt, till jämnåriga eller äldre utanför familjen, något som sällan sker helt smärtfritt. För de flickor som sedan tidigare har en osäker anknytning till sina föräldrar, som är ängsliga och ångestbenägna till sin läggning, och som har svaga coping-funktioner, kan negativa livshändelser, särskilt sådana som innebär interpersonella konflikter eller förluster, i detta läge vara depressionsframkallande, menar Cyranowski och hennes medarbetare [130].

Postpartumdepression

Risken att sjukna i depression under de första månaderna efter en förlossning är avsevärt större än under andra skeden i livet. Siffror på 10–20 procent av alla nyförlösta har angivits [35] och en metaanalys av 59 studier rapporterar en prevalens på 13 procent [424]. En svensk studie som använder standardinstrumentet för screening av depressiva symtom postpartum, The Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS [125], finner en mycket likartad frekvens (18 procent på BB, 13 procent 6–8 veckor efter förlossningen) i ett totalmaterial av nyförlösta kvinnor, men författarna påpekar också att väl så många fyller depressionskriterier sent under graviditeten (17 procent) [285]. Mycket få av dessa sjuka identifieras i den rutinmässiga mödrahälsovården [38].

Varken DSM- eller ICD-systemen ser affektiva syndrom efter barnsbörd som sjukdomar i sin egen rätt, men ger möjligheten till en undergrupp

av depressioner ”med postpartumdebut”. Specialister på psykiatriska problem under postpartumperioden, t ex Cox (som konstruerat EPDS) hävdar att detta är olyckligt [124]. Den traditionella klassifikationen är att urskilja tre typer av psykiatriska postpartumsyndrom, nämligen ”postpartum blues”, puerperalpsykos och postnatal depression (eller postpartumdepression).

”*Postpartum blues*” eller ”maternity blues” syftar på det tillstånd av emotionell labilitet och kortvarig nedstämdhet som drabbar mer än hälften av alla nyblivna mammor ett par dagar efter förlossningen [454] och som har misstänkts hänga ihop med det snabba fallet i östrogen- och progesteronnivåer [423]. Tillståndet har ingen klinisk valör, men är av intresse ur forskningssynpunkt.

Puerperalpsykos är som framgår av namnet ett psykotiskt tillstånd, som har starka affektiva drag och där förvirring är ett karakteristiskt symptom [602]. Puerperalpsykos anses ofta höra till de bipolära affektiva tillstånden [292]. Det är ett ovanligt tillstånd och förekommer efter omkring var tusende förlossning. Risker att drabbas av en manisk eller depressiv episod är förhöjd för den som haft en puerperalpsykos, även utan graviditet, och risken för en ny puerperalpsykos vid följande graviditet är stor [455]. Prognosen är dock mer gynnsam än vid andra psykotiska tillstånd [39].

Postpartumdepression eller postnatal depression är avsevärt mycket vanligare än puerperalpsykosen. Eftersom depression hos en nybliven mamma är ett plågsamt tillstånd som kan ha ogynnsamma effekter för barnets anknytning [44] och i extremt ovanliga fall också kan leda till barnamord och suicid [472], har man lagt ned mycket möda på att försöka identifiera riskmammor. Negativa livshändelser under graviditeten tycks vara mindre betydelsefulla, vilket gjort att t o m en socialpsykolog som Brown (se nedan) hävdar att det sannolikt rör sig om en biologisk etiologi [371], som eventuellt kan sammanhålla med en ökad känslighet för de starka växlingarna i gonadhormonnivåer under graviditet och efter förlossning [78,79]. Tidigare depressionsanamnes, depression hos nära anhörig och depressionssymtom under graviditeten är riskfaktorer [63,589]. Även faktorer som har med graviditeten och förlossningen att

göra är av betydelse och i en svensk undersökning kunde man identifiera många av fallen genom ökad sjukskrivning under graviditeten [284]. Austin och Lumley har nyligen sammanfattat forskningen kring screening av postnatal depression och konkluderar att inget av de instrument som prövats är riktigt bra för rutinbruk [35].

Liksom för puerperalpsykos är risken för en episod vid en ny graviditet starkt förhöjd (omkring 75 procent har angivits [205]).

Samhällsekonomi

Man inser lätt att en sjukdom som är vanlig, invalidiserande och har ett periodiskt förlopp med relativt små utsikter till definitivt tillfrisknande efter ett par perioder och som ofta förblir oupptäckt och obehandlad, måste vara utomordentligt kostsam för samhället. Sjukdoms- och behandlingskostnader kommer att diskuteras längre fram i denna bok. Här ska bara nämnas att de relativt få studier som gjorts entydigt visar att kostnaderna för depression är mycket höga. I Förenta Staterna uppskattades kostnaderna år 1990 till 43,7 miljarder dollar [224]. Begley och medarbetare beräknar livstidskostnaden för de patienter som insjuknade i bipolärt syndrom i USA år 1998 till 24 miljarder dollar, vilket säger något om storleken av den vinst som skulle kunna göras om sjukdomen kunde förebyggas hos en andel av de ungefär 100 000 människor det gäller [57].

Berto och medarbetare sammanfattade 46 studier som publicerats fram till år 1998 och konkluderar att de indirekta kostnaderna (för minskad eller utebliven produktivitet och förtidig död pga självmord) svarade för större delen av den uppskattade totalsumman [66]. Av de direkta kostnaderna (för vård och behandling) svarade sjukhusvård för merparten (vanligen omkring 70 procent) medan läkemedelskostnader svarade för en mindre del. Till dessa kostnader ska läggas de indirekta kostnaderna för minskad produktivitet hos anhöriga och även kostnaderna för komorbiditet i form av kroppsliga sjukdomar.

I Sverige har sedan 1997 sjukskrivningarna ökat dramatiskt och det finns klara belägg för att detta i stor utsträckning beror på en ökning av

depressioner och besläktade tillstånd [625,627]. Samtidigt har kostnaderna för sjukskrivningarna (oavsett diagnos) ökat från 18 miljarder till nästan 50 miljarder kronor per år. Sammantaget med kostnaderna för sjukpensionering innebär detta att denna typ av kostnader överstiger den totala svenska sjukvårdsbudgeten.

Komorbiditet och medicinska komplikationer

Komorbiditet

I den verkliga världen är psykiska sjukdomar inga tydligt definierbara, välavgränsade och enhetliga tillstånd, såsom man kanske förleds att tro när man studerar DSM-systemets definitioner. Ångest, t ex, är ett vanligt förekommande symtom vid depression. Samtidigt är ångest det centrala symtomet vid ångestsyndromen, som såväl DSM- som ICD-systemet uppfattar som skilda från depressionstillstånd. För att ytterligare komplicera saken, leder ett ångestsyndrom inte sällan till en (sekundär?) depression.

DSM-III försökte lösa det diagnostiska problemet genom att införa ”hierarkiska” regler, så att om ett tillstånd fyllde kriterier för flera diagnoser så skulle den som var högst i hierarkin användas (i fallet ångest respektive depression innebar det en depressionsdiagnos). Senare versioner av DSM använder sig istället av begreppet samsjuklighet (komorbiditet) för att hantera fall när kriterier för flera olika syndrom är uppfyllda. Detta har lett till att merparten av de patienter som vårdas inom psykiatri har minst en ytterligare diagnos enligt DSM-IV-systemet (79 procent i en finsk studie). De vanligaste komorbida diagnoserna vid depression var ångestsyndrom (57 procent), alkoholrelaterade syndrom (25 procent) och personlighetsstörning (44 procent) [385].

Begreppet komorbiditet kan ha flera innebörder [391]. *Epidemiologisk* komorbiditet innebär helt enkelt att den som har en viss sjukdom (t ex ångest) oftare än förväntat har eller får en annan sjukdom (t ex depression). Det kan betyda att den första åkomman är en riskfaktor för den andra, men det kan också betyda att båda tillstånden avspeglar en gemensam patofysiologisk process. En annan aspekt är den *kliniska*

komorbiditeten, som innebär att den som har en sjukdom (t ex depression) och också får en annan (t ex alkoholism) får ett ändrat sjukdomsförlopp och kanske en annorlunda reaktion på behandling. *Familjär* komorbiditet slutligen innebär att den som har en sjukdom (t ex bipolärt syndrom) i större utsträckning än förväntat har en annan sjukdom (t ex ADHD) bland sina förstegradssläktingar.

Ångestsyndrom

Just vad gäller depression och ångest talar den kliniska erfarenheten för att blandtillstånd är utomordentligt vanliga, speciellt i mildare fall som kanske aldrig når psykiatrisk specialistvård. Den engelske psykiatern Tyrer har nyligen värtaligt argumenterat för att dessa blandtillstånd bör betraktas som ett syndrom i sin egen rätt, bl a med tanke på att prognosen vid blandtillståndet är sämre än för "ren" depression respektive "rent" ångestsyndrom [168,570]. Tyrer har t o m föreslagit en ny term för tillståndet, nämligen "kotymi" (cothymia) [569]. Framtiden får väl utvisa om det är meningsfullt att se "kotymi" som ett nytt psykiatriskt syndrom – entusiasmen tycks hittills ha varit måttlig – men förslaget kastar onekligen ett intressant ljus över komorbiditetsproblematiken. En annan förklaring till den sämre prognosen vid blandtillstånd kan vara en hög grad av neuroticism i personligheten, vilket i ett flertal undersökningar visat sig predicera såväl sämre prognos som sämre behandlingseffekt vid depression [560]. Från genetiska studier finns en del belägg för att ångestsyndrom bland anhöriga till deprimerade uppträder i yngre åldrar än depression. Det skulle kunna tala för en gemensam patofysiologisk process som tar sig olika uttryck beroende på vilken ålder den sjuke befinner sig i [88].

Substansrelaterade syndrom

Samsjuklighet mellan depressionssjukdom och alkoholrelaterade syndrom är som nämnts också mycket vanligt. Alkoholism medför en två–trefaldig ökning av risken för samtidig depression [306,555]. Depressionssymtom är dessutom mycket vanliga i abstinensfasen vid alkoholberoende, så vanliga att differentialdiagnos ibland inte är möjlig förrän efter flera veckors alkoholfrihet [94,349]. En ökad risk för depression kvarstår dock hos nyktra alkoholister [244].

Det finns ett genetiskt samband mellan alkoholism och depression [295,393]. Winokur har lagt förekomst av alkoholism hos förstagsgradsläktingar till grund för en klassifikation av unipolär depression, där han skiljer mellan familjär ren depression (Familial Pure Depressive Disorder) och depressionsspektrumssyndrom (Depressive Spectrum Disorder), där den senare är relaterad till alkoholism [601].

Föga förvånande är prognosen med avseende på alkoholsjukdomen avsevärt mycket sämre hos dem som har en komorbid depression [157,245]. Det finns motstridiga uppgifter om huruvida alkoholberoende försämrar prognosen för depressionssjukdomen; en dansk registerstudie av sjukhusvårdade patienter talar dock för att samtidig alkoholism ökar risken för återinsjuknande i depression, åtminstone i början av förloppet [301].

Andra missbruksmedel som också kan vara viktiga för depression diskuteras längre fram.

Personlighetsstörning

DSM-III införde ett nytt sätt att se på personlighetsstörningar genom att de diagnostiserades på en särskild axel (Axel II), oberoende av det akuta syndromet (Axel I). Med en personlighetsstörning menas ett genomgående sätt att tänka, uppleva eller bete sig som skapar lidande eller försämrar funktionen och således är maladaptivt. Maladaptivtetskriteriet är viktigt, eftersom det inte är DSM-systemets avsikt att stämpla människor med avvikande personlighetsdrag som "sjuka" eller "störda" [554]. Det är först när den avvikande personligheten skapar uppenbara problem som den har något intresse för den kliniska psykiatrin.

DSM-systemet ger kriterier för de olika personlighetsstörningarna, som grupperas i tre huvudgrupper, kluster A (de "udda" patienterna, de schizoida, schizotypa och paranoidea), kluster B (de "dramatiska" patienterna, antisocial personlighetsstörning, borderline personlighetsstörning, narcissistisk personlighetsstörning) och kluster C (de ångestbenägna, fobisk personlighetsstörning, beroende personlighetsstörning, tvångsmässig personlighetsstörning). DSM-systemet ser personlighetsstörning som en kategorisk diagnos. Även om det kan diskuteras om det är

meningsfullt att använda en kategorisk, snarare än en dimensionell syn på personlighetsstörningar har systemet snabbt kommit att accepteras och bli standard i forskningssammanhang. Detta innebär att det idag kan vara svårt att tolka och applicera litteratur från tiden före DSM-III (1980).

Att det föreligger en hög grad av samsjuklighet mellan personlighetsstörning och depressionssjukdom är helt klart. Däremot finns det inte någon konsensus i litteraturen om hur stor samsjukligheten är. Prevalenssiffrorna varierar beroende på var man hämtat sina fall, vilket vanligen är från kliniska sammanhang. En sammanställning av undersökningar av förekomsten av personlighetsstörning bland deprimerade patienter ger prevalenssiffror mellan 41 och 81 procent [254]. Förekomst av depressionsdiagnos bland personlighetsstörda patienter är också mycket vanligt. Skodol och medarbetare redovisar i en longitudinell amerikansk multicenterstudie av 571 patienter med personlighetsstörning en pågående depressionssjukdom i 61 procent och en livstidsprevalens på 92 procent. Starkaste sambanden med egentlig depression hade fobisk personlighetsstörning och borderline personlighetsstörning [523].

Kliniskt verksamma psykiatrer är ofta av den uppfattningen att patienter med personlighetsstörning reagerar sämre på antidepressiv behandling. Det finns få empiriska studier av den frågan, men en undersökning av 6 veckors behandling med nortriptylin eller fluoxetin till deprimerade patienter visade att de personlighetsstörda (i kluster A, B respektive C) reagerade i stort sett lika bra som de icke personlighetsstörda, med ett undantag: kluster B-patienter (främst patienter med borderline personlighetsstörning) reagerade sämre än andra grupper på nortriptylin, medan de hade lika god antidepressiv effekt som de övriga på fluoxetin [401]. En tidigare undersökning har också beskrivit en sämre effekt av ett tricykliskt antidepressivt medel vid borderline personlighetsstörning. Mekanismen är inte känd, och någon riktigt bra förklaring finns inte än [530].

Komorbid personlighetsstörning förefaller medföra en ökad risk för suicid [240].

Komorbiditet vid bipolärt syndrom

Medan litteraturen är rik vad gäller samsjuklighet vid unipolär depression finns betydligt mycket mindre information om vad samsjuklighet kan betyda vid bipolära tillstånd. Detta är föga förvånande med tanke på hur mycket sällsyntare de bipolära syndromen är. De två tillstånd som är mest aktuella tycks vara alkoholrelaterade sjukdomar och personlighetsstörningar [595].

Det framgår av de två stora amerikanska epidemiologiska studierna, Epidemiological Catchment Area studierna och National Comorbidity Survey, att mani är den diagnos bland syndromen på DSM:s Axial I som har den högsta komorbiditeten av alla med alkoholrelaterade sjukdomar [303,470]. Studier av amerikanska patienter som vårdats för bipolärt syndrom visar att mer än hälften fyller kriterier för missbruk (alkohol är vanligast, men drogmissbruk är också mycket vanligt). Graden av psykopatologi är ofta högre hos dem som har alkoholproblem, speciellt vad gäller impulsivitet och tendenser till våldshandlingar [499].

Personlighetsstörningar hos patienter med bipolära syndrom som befinner sig i remission har undersökts av George och medarbetare, som finner att ungefär var tredje patient fyller kriterier för en personlighetsstörning, vanligen kluster B eller kluster C [208]. Förekomst av personlighetsstörning vid bipolärt syndrom försämrar prognosen [68].

Somatiska sjukdomar

Jämfört med patienter med kroniska somatiska sjukdomar (diabetes, hypertension, hjärtsjukdomar) har patienter med depression minst lika stor funktionsinskränkning i olika avseenden [247]. Men patienter med depression löper också större risk att drabbas av olika somatiska sjukdomar och om de gör det, är prognosen i den somatiska sjukdomen ofta sämre än den annars skulle vara. Några av de sjukdomar som i forskningsstudier visat samband med depression är kardiovaskulära sjukdomar (framför allt hjärtinfarkt), cerebrovaskulära sjukdomar (framför allt stroke), smärttillstånd i rygg och nacke, reumatoid artrit, fibromyalgi och vissa neurologiska sjukdomar som Parkinsons sjukdom och epilepsi. Man kanske skulle kunna misstänka att vilken som helst långvarig och

invalidiserande sjukdom skulle vara förenad med en ökad risk för depression, men så är faktiskt inte fallet.

Den sanna samsjukligheten mellan depressioner och somatisk sjukdom är inte alldeles lätt att uppskatta. Vanligen har man utgått från en somatiskt sjuk grupp som diagnostiserats av specialister på området och därefter sökt efter depressiva symtom, ofta med hjälp av screeninginstrument som CES-D eller SCL-90. Långt mer sällan har den psykiatriska diagnosen ställts med hjälp av intervju och på basen av diagnostiska kriterier, även om det förekommer. Dock tycks även ett ganska litet antal depressionssymtom kunna ha en prognostisk betydelse vid många kroppsliga sjukdomar.

För vissa vanliga folksjukdomar, exempelvis astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom, saknas i stort sett moderna epidemiologiska studier av samsjuklighet med depression. För andra, t ex övervikt, talar en metaanalys av populationsstudier inte för något enkelt samband medan samband troligen finns inom undergrupper av överviktiga [177]. Så beskriver t ex Carpenter och medarbetare i en studie som använder DSM-IV-kriterier ett samband mellan hög kroppsvikt och depression hos kvinnor, och ett samband mellan låg kroppsvikt och depression hos män, i en populationsstudie av 40 000 amerikaner [102]. Även svenska studier talar för ett samband mellan bukfetma och depressionssymtom, också hos män [8,487].

Hjärtsjukdomar

Sambandet mellan kranskärslsjukdom och depression är mycket väl belagt. Krishnan och medarbetare har sammanfattat beläggen och anger att var femte patient som genomgår diagnostisk hjärtkateterisering har en egentlig depression [321]. Ungefär var femte patient som får en infarkt har också en egentlig depression och ytterligare cirka 20 procent har en lättare depression (minor depression). Depressionsfrekvensen är också kraftigt ökad vid hjärtinkompensation och efter hjärttransplantation. Den relativa risken att utveckla kranskärslsjukdom om man har depressionssymtom men ingen tidigare känd hjärtsjukdom anges på bas av en metaanalys av 10 populationsstudier vara 1,64, vilket är högre än

risken vid passiv rökning (1,25) men lägre än risken om man röker själv (2,5) [611].

Patienter som utvecklar depression efter en hjärtinfarkt är sämre ställda vad gäller återgång till arbete, och risken för nya infarkter är högre än för de icke deprimerade. I vissa studier har en mer än fyrfaldig ökning av dödsrisken påvisats för de deprimerade patienterna [197,198,199]. Också mycket lätta depressionssymtom (mätta med BDI) ökar dödligheten efter en hjärtinfarkt [96].

Penninx och medarbetare har genomfört en av de få populationsstudierna på området [445]. Man använde CES-D på människor över 70 år och fann ett lineärt samband mellan antal depressionssymtom och död i hjärtsjukdom under den kommande 5-årsperioden, både hos dem som hade en diagnostiserad hjärtsjukdom vid undersökningstillfället och hos dem som veterligen var hjärtfriska då.

På vilket sätt som hjärtsjukdomen och depressionen är relaterade till varandra är inte känt, men det finns ett flertal olika möjligheter. Bland de mekanismer som föreslagits kan nämnas dålig följsamhet till den medicinska behandlingen, neuroendokrin dysfunktion, störningar i autonoma nervsystemet (med minskad hjärtfrekvensvariabilitet), ökad trombocyttaggregation, immunologiska störningar och inflammatoriska processer [321]. En ytterligare möjlighet är att depressionen sammanhänger med eller utlöses av en cerebrovaskulär sjukdom, som i sin tur samvarierar med kranskärtsjukdomen [11].

Stroke

Depressionssymtom är en riskfaktor för stroke, som ökar den relativa risken till 1,73, baserat på en prospektiv epidemiologisk studie med drygt 6 000 personer (NHANES I) [283]. Också efter stroke är depressionsförekomsten ökad, till cirka 20 procent egentlig depression och cirka 19 procent lättare "minor" depression enligt Robinsons sammanfattning [482]. Det har hävdats att risken för depression skulle vara större efter en vänstersidig stroke, men det finns inga säkra empiriska belägg för det [105]. Depressionen försvårar återhämtning [458] och rehabilitering

[436] efter stroke, och ökar risken för död inom 1 eller 2 år efter insjuknandet [267].

Parkinsons sjukdom

Det finns uppenbara svårigheter med att ställa en depressionsdiagnos hos en parkinsonspatient, som kan ha kraftigt förlångsammad motorik, utslätad mimik och en kroppshållning som leder tanken till depression. Detta kan säkert bidra till att förklara varför frekvensen depression varierar så häftigt (mellan 4 och 70 procent) [129], mellan olika studier. En rimlig uppskattning är cirka 40 procent, varav ungefär hälften har en egentlig depression.

Epilepsi

Det är en vanlig uppfattning bland kliniker att depression är vanligare än förväntat vid epilepsi. Salzberg och Vajda kommer dock i en litteraturoversikt till slutsatsen att en överrepresentation varken kunnat beläggas eller avfärdas [500]. En registerstudie av danska sjukvårdsregister motsäger dock detta, eftersom där finns en stark överrepresentation av sjukhusvård för depression hos patienter som också vårdats för epilepsi, jämfört med kontrollgrupper [416]. Vad som också är helt klart är att dödligheten i suicid är kraftigt ökad hos epileptiker, jämfört med befolkningen i övrigt [417].

Reumatoid artrit och andra kroniska smärttillstånd

Smärta och depression har ett klart samband. Smärtor är ett relativt vanligt symtom vid depression [606] (trots att deprimerade människor är mindre känsliga för experimentell smärta) [149]. Många tillstånd med kroniska smärtor har en ökad förekomst av depression [186]. I en studie med telefonintervjuer av mer än 18 000 EU-medborgare fann man att den som hade en egentlig depression hade en fyra gånger ökad risk att också ha ett kroniskt smärttillstånd och mer än fem gånger ökad risk för kronisk ryggvärk [425].

Bäst torde relationen vara undersökt vid reumatoid artrit där en metaanalys visar att diagnosen egentlig depression är 3–4 gånger så vanlig hos reumatiker som i populationen [148]. Dickens och medarbetare jämförde reumatiker med respektive utan depression och fann att det

framför allt var förekomsten av sociala problem, både sådana som var relaterade till den reumatoida artrit och sådana som var oberoende av den, som skilde grupperna åt [147].

Vid fibromyalgi finns en klar överrepresentation av depressionstillstånd [426]. Epstein och medarbetare, som använde SCID-intervjuer, fann att 68 procent av fibromyalgipatienter någon gång hade haft en egentlig depression, medan 22 procent fyllde kriterierna för egentlig depression vid undersökningen och 10 procent fyllde kriterierna för dystymi [173].

Prognosen vid akut ont i ryggen är beroende av förekomsten av depressionssymtom, enligt en metaanalys av tillgängliga prospektiva studier [453]. Detta stämmer väl med en av slutsatserna i SBU:s kunskapssammanställning "Ont i ryggen, ont i nacken", som säger att "det finns stark evidens för att depression, ångest, upplevelse av smärta och besläktade känsloupplevelser är starkt förknippade med ryggsmärta och funktionshinder" [355, (sid 134)].

Diabetes

Diabetiker, oavsett om det gäller diabetes typ 1 eller diabetes typ 2, är oftare drabbade av egentlig depression än friska personer [207]. Arten av sambandet mellan diabetes och depression är oklart [556]. Det kan knappast vara diabetessjukdomen (åtminstone inte diabetes typ 2) som förorsakar depressionen, eftersom depressionen vanligen debuterat långt tidigare. Det är möjligt, men inte belagt, att de metaboliska förändringarna i samband med stress och depression kunde öka risken för människor med genetisk disposition att insjukna i typ 2-diabetes.

De depressioner som ses vid diabetes har liknande karakteristika som vanliga egentliga depressioner (liknande symtomatologi, övervikt av kvinnor). Det finns misstankar om att depressionernas förlopp kan vara mer ogynnsamt hos diabetiker än hos somatiskt friska, med längre perioder och större risk för återfall [361].

Depression hos diabetiker, oavsett typ, är förknippat med sämre blodsockerkontroll [360]. Det finns också en tydlig överrisk för alla typer av diabeteskomplikationer hos patienter som också har depression [139].

Cancer

Att cancerpatienter har en ökad risk för depression kan knappast vara ägnat att förvåna [379]. Vad som däremot är förvånansvärt är att vissa cancerformer tycks ha en extremt hög depressionsfrekvens. Att patienter med nasofarynxcancer ofta blir deprimerade kan måhända förklaras av de invalidiserande symtomen, även om det är anmärkningsvärt att patienter med nasofarynxcancer verkar vara mer deprimerade redan innan diagnosen ställts med hjälp av biopsi, jämfört med dem som också genomgått biopsi för misstänkt nasofarynxcancer och sedan inte visade sig ha någon malignitet [136]. Men varför nästan varannan patient med pankreascancer skulle ha en depression är svårt att förklara enbart med psykologiska reaktioner, speciellt som det finns en tydlig skillnad gentemot andra former av avancerad gastrointestinal cancer [196,262,281].

En av de biologiska förklaringar som framkastats till den höga depressionsfrekvensen vid olika cancerformer är att den kunde sammanhålla med immunologiska reaktioner med cytokinfrisättning i samband med cancer. Musselman och medarbetare fann exempelvis förhöjda koncentrationer av interleukin-6 (IL-6) i plasma från deprimerade cancerpatienter, jämfört med cancerpatienter utan depression och kontroller [409]. Å andra sidan har även deprimerade patienter utan cancer förhöjda IL-6-nivåer [409] (se också avsnittet om immunologi nedan).

Sociala komplikationer till depression

En depression är i många fall ett kraftigt invalidiserande tillstånd. De studier som jämfört livskvaliteten hos deprimerade patienter med patienter med kroniska kroppsliga sjukdomar finner att de deprimerade har väl så låg livskvalitet som allvarligt somatiskt sjuka människor [81,247]. I den stora amerikanska Medical Outcomes-studien visade sig deprimerade patienter vara lika eller mer invalidiserade beträffande sociala och även somatiska funktioner än patienter med kroppsliga sjukdomar och det var bara patienter med akut kranskärslsjukdom som tillbringade mer tid sängliggande [586]. En stor WHO-studie av patienter i allmänpraktik i 16 olika länder och fem världsdelar visade entydigt att oavsett omgivande kultur, var psykisk ohälsa (framför allt depression, som var

den vanligaste diagnosen) mer funktionsnedsättande än kroppslig ohälsa [430].

En depression kan ge upphov till problem inom många olika områden [259]. Några av dem diskuteras nedan.

Relationsproblem

Depressioner leder, liksom andra psykiska sjukdomar, ofta till relationsproblem. Kessler och medarbetare undersökte sambandet mellan psykiatrisk diagnos och senare skilsmässa i National Comorbidity Survey-studien, och fann att oddskvoten för skilsmässa var 1,7 för alla depressionssjukdomar, i stort sett lika för män och kvinnor. Den högsta skilsmässorisken hade patienter med mani: 3,3 för män och 4,8 för kvinnor [307]. Även om den psykiska sjukdomen sannolikt föregick skilsmässan i NCS-studien, kan man inte dra några säkra slutsatser om orsakssambandet. Det kan naturligtvis vara så att gemensamma faktorer (t ex svåra uppväxtförhållanden, stress) ligger bakom både depressionen och skilsmässan [252].

Denton och medarbetare har nyligen sammanfattat litteraturen kring äktenskapliga problem och depression och finner att sambandet är starkt och styrkt i en rad studier, men att det inte går att avgöra om det ena eller andra problemet vanligen kommer först – det finns belägg för samband i båda riktningarna [143]. Det är naturligtvis rimligt att så kan vara fallet. Äktenskaplig konflikt är en stressfaktor som har många av de karakteristika som gör den potentiellt depressiogen, t ex hotet om en förlust, förändrade levnadsomständigheter, en upplevelse av att vara låst och en situation som kan upplevas som förödmjukande, mer om detta nedan [92].

Det kan vara mycket påfrestande att leva med en deprimerad människa. Fadden och medarbetare intervjuade äkta makar till 24 deprimerade personer och fann att belastningen på dem var mycket stor, även om de anhöriga vanligen fann sig utan att klaga. Partners sjukdom innebar inskränkningar i sociala och fritidsaktiviteter, inkomstbortfall och avsevärda påfrestningar i äktenskapet. Vissa aspekter av partners beteende

var speciellt svåra att stå ut med, som negativism, olycklighet, isolerings-tendens och grubblerier. De flesta anhöriga visste inte hur de bäst skulle förhålla sig gentemot den sjuke och tyckte att de fick alldeles för litet information, stöd och råd från vårdpersonalen [174,175].

Det finns anmärkningsvärt litet skrivet om anhörigbelastningen vid depression, i förhållande till exempelvis schizofreni och demens, trots att påfrestningarna med att ha en deprimerad eller manisk anhörig ofta bedöms vara mycket stora [111]. Anhörigas upplevelse av stigmatisering skiljer exempelvis inte mellan schizofreni och depression [548]. Chakrabarti och medarbetare beskriver en rik repertoar av olika copingstrategier hos anhöriga till bipolära patienter [110]. En återkommande kommentar var att den första episoden ofta var den svåraste, innan man förstod vad det handlade om. Sannolikt finns ett stort behov av information kring sjukdomen.

Mor–barnrelationer

En speciell relationsproblematik som fått mycket uppmärksamhet på senare år är vad det innebär för ett barn att växa upp med en deprimerad mor. Att ha en deprimerad förälder är en av de starkaste prediktorerna för att ett barn ska få en depression före 15 års ålder, konkluderar Beardslee och medarbetare i en översikt [43]. Inmot 40 procent av de barn som växer upp med en affektivt sjuk förälder kommer själva att få en depression före 20 års ålder. Siffran bygger på populationsstudier. De flesta av dessa deprimerade barn kommer aldrig till behandling.

I en australiensisk födelsekohortstudie, där mammorna undersökts psykiatriskt vid flera tillfällen, var risken att en 15-åring skulle ha haft en depression fördubblad om mamman varit deprimerad vid något tillfälle före barnets 10-årsdag. Tidpunkten spelade ingen roll, däremot var risken större om mamman haft en djup depression, också om den varit kortvarig. En lätt depression hos mamman ökade risken för barnet om den kvarstannade under längre tid. Också risken för andra psykiska störningar, främst ångest, var ökad hos barnen [239].

En av de intressantaste studierna inom området är Weissman och medarbetares longitudinella prospektiva studie av barn till deprimerade föräldrar och friska kontroller, som finner en trefaldig ökning av depressionsrisken upp till 20 års ålder, med de flesta insjuknandena mellan 15 och 20 [584].

Orsakerna till den ökade risken är naturligtvis i viss utsträckning genetiska, men störningar i anknytningen och svårigheter för den deprimerade mamman att klara sitt föräldraskap är sannolikt väl så betydelsefulla. Barn reagerar på olika sätt på nedstämdhet hos föräldrarna. Solantaus-Simula och medarbetare som studerar finska barn beskriver fyra reaktionsmönster: aktiv empati, överengagemang, likgiltighet och undvikande, och visar att hur barnen reagerar bl a beror på familjeklimatet men också på barnet självt [528,529].

Social dysfunktion

All psykisk sjukdom riskerar att medföra en försämrad social funktion och en sådan nedsatt funktion är också ett viktigt diagnostiskt kriterium i DSM-systemet. Men frågan är om sjukdomen så att säga lämnar sociala ärr, dvs om den sociala dysfunktionen tenderar att kvarstå när den akuta sjukdomsepisoden väl är utläkt. Det finns en del empiriska belägg för att så kan vara fallet.

Kessler och medarbetare har undersökt de sociala konsekvenserna av psykisk sjukdom inom ramen för the National Comorbidity Survey. Det visade sig att en tidig debut av depression ledde till studieavbrott och lägre utbildning, med allt det kan innebära för svårigheter i det framtida yrkeslivet, och till ökat antal tonårsgraviditeter [302,304]. Liknande resultat rapporteras från Nya Zeeland, där ungdomar i en födelsekohort som hade en egentlig depression mellan 14 och 16 års ålder vid uppföljning vid 21 år hade signifikant sämre psykosocial anpassning. De hade sämre utbildning, svårare att få arbete, de rökte och drack mer, och de fick oftare barn i unga år [183]. Det är naturligtvis inte självklart att detta var en konsekvens av själva depressionen. Det kan också ha haft samband med att de som blev deprimerade hade sämre hemförhållanden

och högre grad av neuroticism, som predisponerar för depression, i sin personlighet.

Stigmatisering

Stigmatisering innebär att identifieringen av någon som är psykiskt sjuk antas medföra ogynnsamma sociala konsekvenser. Begreppet stigmatisering är relaterat till den så kallade stämplingsteorin, en sociologisk modell för uppkomsten av psykisk sjukdom som hävdar att den som stämplas som avvikare kommer att anta ett beteende som är i enlighet med de sociala förväntningarna på avvikelsen ifråga [507]. Enligt stämplingsmodellen ses psykisk ohälsa inte som en sjukdom i biomedicinsk bemärkelse, utan som en roll som en person mer eller mindre tvingas att spela, och det avvikande beteendet tros svara mot omgivningens önsningar eller förväntningar, snarare än att det skulle avspegla störningar i hjärnans funktion. Teorin lanserades vid mitten av 1960-talet, men mötte snart starkt motstånd från psykiatrer och psykologer och det finns knappast någon som idag hävdar den i dess mer extrema form. Link och Phelan ger en översikt av diskussionen och de empiriska beläggen för och emot stämplingsteorin och konkluderar att det finns empiriska belägg för en mer begränsad modell för hur stämpling och stigmatisering kan påverka den som är psykiskt sjuk [354].

Frågar man människor rent ut om de har fördomar mot dem som är eller har varit psykiskt sjuka, eller skulle bete sig på något avvisande sätt gentemot dem, så svarar de i allmänhet nej. Men detta hänger troligen i stor utsträckning samman med att föreställningar om social önskvärdhet påverkar svaren, för om man istället frågar hur försökspersonerna tror att människor i allmänhet ser på psykiskt sjuka, blir svaret mer negativt. Gör man sedan experiment, där forskarna ringer upp tänkbara hyresvärdar eller arbetsgivare och antingen berättar, eller också inte berättar, att de har tillfrisknat efter en psykisk sjukdom och just ska skrivas ut från sjukhus, så blir svaren helt annorlunda. I fallet hyresvärdar var endast 27 procent villiga att hyra ut till en som de trodde varit psykiskt sjuk, jämfört med 83 procent för kontrollerna [434]. De föreställningar som människor i allmänhet har om psykiskt sjuka delas naturligtvis av de psykiskt sjuka själva, före insjuknandet

och kommer att medföra att de förväntar sig att bemötas avvisande och negativt, hävdar Link och Phelan [354]. I ett sådant läge kan även ganska oskyldiga kommentarer eller påpekanden tolkas som kränkande av den som förväntar sig att bemötas just så och detta riskerar att förstärka de negativa förväntningarna. Det finns empiriska belägg för att upplevelsen av stigmatisering är förknippad med sämre social återanpassning efter ett sjukdomsskov av bipolärt syndrom [447].

Rädslan för stigmatisering och fördomar mot psykisk sjukdom kan säkert vara en bidragande orsak till att deprimerade människor så jämförelsevis sällan kommer till behandling och också till förtidiga behandlingsavbrott [521]. De kan kanske också bidra till en aspekt av somatisering, där man föredrar att rubriceras som kroppsligt sjuk framför psykiskt sjuk. Ben-Porath gav i ett intressant experiment likalydande personbeskrivningar till en grupp studenter och bad dem skatta personlighetsegenskaper hos dem som beskrevs i vinjetterna [62]. I en version avslutades beskrivningen med att personen i fråga hade varit deprimerad, men blivit bra. I ytterligare en version fick studenterna veta att den beskrivna personen varit deprimerad, sökt terapi och sedan blivit bra. I en annan version avslutades istället beskrivningen med att vederbörande skadat ryggen, men så småningom blivit bra, med eller utan behandling. Trots att personbeskrivningarna var likalydande, uppfattade studenterna att depression och framför allt att ha sökt hjälp för depressionen, var ett tecken på större emotionell instabilitet. Ryggsmärtor hade däremot inga sådana implikationer.

Suicid

Enligt WHO dör mer än 800 000 människor världen över av suicid varje år [593]. De retrospektiva genomgångar (så kallade psykologiska obduktioner) som gjorts i många länder visar alla entydigt att 90 procent eller mer av de suiciddöda har haft en diagnostiserbar psykisk sjukdom före döden. I merparten av fallen har denna sjukdom varit en depression [67,489,571,629]. I studier där det varit möjligt att få information om huruvida den döde fått en adekvat depressionsbehandling visar det sig

att merparten inte behandlats, eller behandlats inkonsekvent och med låga doser av läkemedel [272,274].

Bland dem som någon gång sjukhusvårdats för depression synes risken för suicid vara så hög som 15 procent [230]. Vid svårare depressioner som föranlett sjukhusvård kan risken t o m överstiga detta [222]. Vid lättare depressioner som endast vårdats i öppen vård eller inte kommit till sjukvården är suicidrisken lägre [72,518]. Risken för suicid vid depression ökar om sömnstörningen är uttalad [4,5,180,497].

Under det senaste decenniet har suicidtalén sjunkit tydligt i Sverige, liksom i flera andra västländer. Det har föreslagits att denna minskning av suiciden kan sammanhånga med bättre behandling av depression. Så beskriver t ex Isacson ett samband mellan antidepressiva förskrivning och suicidtal i Sverige [270,271]. Rihmer drar liknande slutsatser för Ungern [477] och helt nyligen har liknande fynd publicerats från Australien [237]. Som ofta påpekats i diskussionen kring dessa data (se t ex diskussionen i Läkartidningen, nr 22, 2003) är det svårt att dra slutsatser från deskriptiva, ekologiska studier. Den australiensiska studien är emellertid speciellt intressant eftersom den visar att suicidtalén minskat just i de grupper där förskrivningen av antidepressiva ökat, medan de stigit hos exempelvis unga män, där antidepressivabehandlingen inte ökat, men som varit föremål för riktade suicidpreventiva kampanjer. Inte heller kan ändrad alkoholkonsumtion, minskad arbetslöshet eller förbättrad allmän livskvalitet förklara de ändrade suicidtalén i Australien.

Det finns därför viss anledning att tro att den ökade förskrivningen av framför allt serotoninupptagshåmmande läkemedel har ett samband med minskningen av självmorden. Det är inte självklart att detta samband har en uteslutande farmakologisk förklaring. Det kan naturligtvis också hånga samman med att de förskrivande läkarna blivit mer benågna att över huvud taget diskutera depression och suicidalitet med sina patienter, när de uppfattar att de har en acceptabel behandling att erbjuda.

Neuropsykologi

Kognitiva funktioner

Deprimerade patienter klagar ofta över koncentrationssvårigheter och dåligt minne. Det finns också objektiva belägg för att framför allt den del av minnesprocessen som handlar om inläring och registrering av nytt material är försämrad, något som beskrevs redan av Cronholm och Ottosson i samband med de första studierna av elbehandlingens minnesstörande effekter [128]. Hartlage och medarbetare sammanfattar litteraturen på området med slutsatsen att det är de mentala processer som kräver uppmärksamhet och ansträngning ("effortful") som är nedsatta hos deprimerade människor, medan de automatiska mentala funktionerna fungerar normalt [243].

Nyare minnesforskning skiljer mellan deklarativt (explicit) och procedurminne (implicit minne). Deklarativt minne omfattar minne för händelser (episodiskt minne) och semantiskt minne (minne för fakta). Till procedurminnet hör minnet för färdigheter (t ex att cykla). Utöver minne är också förmågan att koordinera olika kognitiva processer viktig för problemlösning. Denna exekutiva funktion anses vara beroende av intakt funktion i prefrontal cortex. Det finns belägg för att den exekutiva funktionen är störd vid depression (se översikt av Elliot [165]). Detta stämmer väl med resultaten av ett flertal undersökningar av cerebralt blodflöde med olika tekniker, som finner störningar i prefrontal och limbisk hjärnbark vid depression, speciellt på frontallobernas insida och i anteriora cortex cinguli [61,152,155].

Det finns ofta en påfallande diskrepans mellan den subjektiva uppfattningen om de kognitiva funktionerna och den nedsättning som kan mätas i testningar, som oftast är mycket mindre uttalad. Deprimerade människor tycks, till skillnad från exempelvis människor med lätta traumatiska hjärnskador, reagera starkare på sina misslyckanden och tenderar att fungera sämre i fortsättningen av testet efter att ha misslyckats på en del av det [179]. Det betyder bl a att negativ feedback snarare ger upphov till försämrad än förbättrad prestation, som det normalt gör, vilket givetvis är viktigt att känna till i umgänget med deprimerade människor [166]. Även denna avvikande reaktion på negativ feedback

kan visualiseras med hjälp av blodflödesbestämning och visar störningar i ett nätverk som inkluderar mediala caudatuskärnan och pannlobernas bark (ventrolateral orbitofrontal cortex) [167].

Deprimerade patienter har också en tendens att selektivt minnas material som är negativt affektivt laddat, dvs de har en depressionskongruent bias i sin informationshantering [74]. Denna egenhet passar naturligtvis mycket bra med kognitiva modeller för depression, vilket diskuteras i detalj bl a av Teasdale och medarbetare [561]. Teasdale noterar också en annan egenhet i de deprimerade patienternas mentala funktion, nämligen att de har svårare än friska att se sina tankar just som tankar och snarare uppfattar dem som självklara sanningar (bristande ”metacognitive awareness”) [562]. Både i vanlig kognitiv terapi och så kallad mindfulness-terapi tränas patienterna att bli medvetna om sina egna tankar och deras karaktär av mentala händelser [510].

Sömn

För många deprimerade människor är den störda sömnen ett av de mer plågsamma fenomenen vid en depression, antingen de ligger och vrider sig utan att kunna somna, sover ytligt och vaknar gång på gång, eller, som den melankoliske, vaknar i vargtimman utan att kunna somna om. Omkring 90 procent av de deprimerade har en störd sömn och bland dem som har en sömnstörning är depression den vanligaste underliggande orsaken [476].

Sömn-EEG kan visa vilken typ av sömnstörning det handlar om och med sådana undersökningar har man bl a påvisat att den första REM-sömnperioden tenderar att komma snabbare än normalt (förkortad REM-latens), att den totala sömntiden är sänkt, och att den procentuella andelen REM-sömn är förhöjd [476]. Förkortad REM-latens förekommer även hos deprimerade barn [169]. Förändringarna påminner i någon mån om dem man kan se i samband med åldrandet [327], men är mer uttalade vid depression än vid någon annan psykisk sjukdom [60].

Förkortad REM-latens förekommer också hos förstagradssläktingar till deprimerade och medför en ökad risk för depression [212].

Den korta REM-latensen är vanligast hos deprimerade med typiska melankolisymtom [213] och hos dem som har ett patologiskt dexametasuppressionstest [491,541].

Neurobiologi

Ända sedan mitten av 1960-talet har en omfattande forskning bedrivits i syfte att klarlägga depressionernas biologiska underlag. Under de gångna decennierna har en oerhörd mängd information samlats, utan att man kan säga sig ha uppnått en entydig bild. Då och då har försök gjorts att åstadkomma en syntes, som t ex när katekolaminhypotesen lanserades av Prange [462] och Schildkraut [508], eller när Lapin och Oxenkrug [334] sammanfattade de data som stödde serotoninhypotesen. Monoaminerga transmittorer var de första substanser man fokuserade på, men senare har forskningen utvidgats till att omfatta kolinerga, glutamaterga och GABA-erga system, och man har undersökt den eventuella betydelsen av olika peptider. Andra hypoteser som lanserats är exempelvis Holsboers corticosteroidreceptorhypotes [264] och Duman och medarbetares neuronala plasticitetshypotes [158].

Tabellen nedan (Tabell 6), som är lätt bearbetad efter en översikt av Manji och medarbetare, kan ge en uppfattning om hur komplext forskningsfältet är [367]. Referenser finns i Manjis artikeln. Litteraturen fram till 1995 finns sammanfattad i fyra kapitel i samlingsvolymen "Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress" [277,365, 505,596]. En översikt av Ressler och Nemeroff ger en översikt av samspillet mellan noradrenalin- och serotoninssystemen och lägger fram ännu en ny hypotes för systemens betydelse för depressionsutveckling, där författarna försöker integrera nyare insikter om strukturella och anatomiska underlag för emotionsreglering [474].

Tabell 6 Några forskningsfynd kring depressionernas neurobiologi.
Efter Manji och medarbetare [367].

Serotoninsystemet	Kolinerga systemet
Sänkt 5-HIAA i cerebrospinalvätska (CSF)	Depressionsframkallande effekt av kolinomimetika
Flacka neuroendokrina svar på 5-HT-agonister	Ökad kolinerg känslighet
Minskad (^3H)-imipraminbindning till trombocyter och hjärna post mortem	Karakteristiska sömnstörningar
Farmaka som ökar 5-HT-tillgången intrasynaptiskt är antidepressiva	Antimanisk effekt av kolinomimetika
Tryptofandepletion hos framgångsrikt behandlade deprimerade ger momentant återfall	
Antidepressiva, och ECT, påverkar 5-HT ₂ -receptorer (fastän åt olika håll)	
Noradrenalsystemet	Glutamaterga systemet
Sänkt MHPG i CSF och urin	Stress ökar glutamatstimuleringen
Ökad plasmakoncentration av noradrenalin	Litium ökar glutamatupptaget
Flacka neuroendokrina svar på clonidin	Lamotrigin som har antidepressiv effekt minskar glutamatfrisättningen
Ändrad α_2 - och β -adrenoceptortäthet och reaktivitet på perifera celler och i vissa områden av hjärnan post mortem	Ketamin har ev antidepressiva effekter
Antidepressiv effekt av noradrenalin-upptagshämmare	Antidepressiva minskar NMDA receptor-uttrycket
Minskad arteriovenös differens av noradrenalin metaboliter över vena jugularis interna	Neuronal atrofi och förändrad dendritkonfiguration (mkt indirekt)
	GABA-erga systemet
	Minskade koncentrationer av GABA i CSF och plasma
	Litium ökar möjligen GABA-stimuleringen

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Dopaminsystemet	CRH och HPA-axeln
Sänkt CSF HVA	Hypercortisolemi och utebliven suppression efter feedbackhämmning
Flacka neuroendokrina svar på dopaminagonister	Hypertrofi av binjurebark och hypofys
Antidepressiv effekt av dopamin-påverkande medel	Ökad CRH i CSF och minskade CRH-receptorer i hjärna post mortem
Depressionsframkallande effekter av alfametyl-paratyrosin och reserpin	Depressiogena och ångestframkallande effekter av CRH-agonister
Minskad arteriovenös differens av noradrenalin metaboliter över vena jugularis interna	Hypercortisolemin normaliseras av framgångsrik antidepressiv behandling
Depression vid Parkinsons sjukdom	
Anhedoni och amotivation, dopaminet viktigt för belöning och motivation	

Signalsubstanser

Grunden till den moderna neurobiologiska forskningen kring depression kan sägas ha lagts i och med upptäckten att de antidepressiva läkemedlen, oavsett kemisk typ, påverkar omsättningen av vissa signalsubstanser (neurotransmittorer) i centrala nervsystemet. De först aktuella signalsubstanserna var monoaminerna noradrenalin, serotonin, och dopamin. De tricykliska antidepressiva medlen hämmar återupptaget i nervändsluten av noradrenalin, och vissa (klomipramin framför allt) hämmar också serotoninupptag. Intresset för serotonin ökade genom att medel som selektivt hämmade dess upptag (och därigenom antagligen framkallade en ökad funktion av signalämnet i synapsen) visade sig ha en antidepressiv effekt.

Serotoninsystemet

Det blev en naturlig konsekvens att söka efter störningar i omsättningen av dessa signalämnen i centrala nervsystemet, något som man först gjorde genom att mäta koncentrationer av deras nedbrytningsprodukter (serotoninets 5-HIAA, noradrenalinets HMPG eller MHPG, och dopaminets HVA) i spinalvätskan från deprimerade patienter. Det gjordes ett antal sådana studier under 1960- och 1970-talen, när allt bättre analysmetoder blev tillgängliga. När väl de avsevärda metodologiska problemen kommit under någorlunda kontroll, kunde man konstatera att resultaten var rätt oväntade. Det visades sig nämligen att även om de genomsnittliga 5-HIAA-koncentrationerna inte skilde sig i någon högre grad mellan deprimerade patienter och kontroller, så fanns det en undergrupp av deprimerade som hade påfallande låga koncentrationer av 5-HIAA. Denna grupp skilde sig från de övriga genom att i mycket högre grad än andra deprimerade ha gjort suicidförsök [624,628] och de löpte också en ökad risk att dö av självmord [419]. Sambandet mellan suicidalitet och låg serotoninomsättning har visat sig vara mycket robust, och har bekräftats i ett stort antal studier världen över [624]. Den gängse förklaringen är att låg serotoninomsättning ger upphov till en ökad impulsivitet och svårighet med kontrollen av aggressiva och självdestruktiva impulser, och det är detta som ligger bakom sambandet med självmord [368,628]. Det finns mycket stöd för denna tanke, både från studier av människor och även från undersökningar av apor som lever fritt i kolonier och där ett liknande samband kunnat visas mellan låg serotoninomsättning och impulsivitet och aggressivitet [176,251,328,590].

Teknikerna för att undersöka serotoninsystemet har utvecklats avsevärt sedan de första studierna av spinalvätska. Olika vägar för att testa serotoninsystemets funktion har utvecklats, t ex genom att man belastar systemet genom tillförsel av serotoninpåverkande substanser (amino-syran tryptofan, som nervcellerna använder som utgångspunkt för serotonin syntes, serotoninfrisättaren fenfluramin eller den antidepressiva serotoninupptagshämmaren klomipramin, alternativt citalopram). Effekten undersöks genom att man mäter frisättningen av olika kroppsegna substanser (vanligen hormoner som cortisol eller prolaktin) som normalt kontrolleras av serotonin. Båda typerna av belastningsstudier

talar för samband mellan låg aktivitet i serotoninsystemet och impulsiva och aggressiva beteenden [117] samt suicidalitet [123,386].

Ett annat sätt att studera serotoninsystemets funktion är att tillfälligt slå ut syntesen av serotonin genom att minska tillgången till tryptofan (tryptofandepletion), och undersöka effekterna på emotioner och beteende [141]. Framför allt har man funnit att patienter som förbättrats av behandling med serotoninpåverkande medel får ett snabbt men övergående återfall i depression efter tryptofandepletion [621], översikt [59].

Det finns inte mindre än 14 olika receptorer för serotonin. Bland dessa har framför allt 5-HT₂-receptorn relaterats till depression. Bland annat har man använt positronkamerateknik för att åskådliggöra fördelningen av 5-HT₂-receptorer och funnit tydligt minskad bindning i stora delar av hjärnan hos deprimerade patienter jämfört med kontroller [613].

Man kan också mäta upptaget av serotonin genom den aktiva upptagsmekanismen, serotonintransportören, som blockeras av serotoninupptagshämmarna och som finns i hjärnans serotoninneuron men också på trombocyter. Serotoninupptaget är sänkt i trombocyter hos deprimerade patienter (en översikt av studier finns i referens [365]) och det är sannolikt det som medför att också serotoninhalten i blod är sänkt.

Serotoninomsättning hos socialt levande djur är inte bara av betydelse för impulsivitet och aggressivitet, utan även för dominans–submissivitet. Apor som behandlas med tryptofan eller fluoxetin kan bli dominanta, medan de som behandlas med fenfluramin, som tömmer ut serotonin, blir submissiva [468].

Noradrenalin

Noradrenalinhypotesen för depression, sådan den formulerades 1965 av Schildkraut [508] och Bunney och Davis [95], gick ut på att depression var förenad med, och kanske berodde på, en sänkt noradrenalinomsättning och att mani hängde samman med en ökad noradrenalinomsättning. Denna enkla hypotes är alldeles säkert fel, men det finns ändå både indirekta och direkta belägg för störningar i noradrenalinomsättning och funktion vid depression. De tekniker man använt har i princip

varit liknande dem som använts för att undersöka serotoninssystemet, medan resultaten kanske varit ännu mer motsägelsefulla [473].

Medan studier av metaboliter till noradrenalin i CSF och urin har givit motstridiga resultat (såväl förhöjda som sänkta koncentrationer har beskrivits), så är belastningsstudier, analoga med dem som gjorts med serotoninssystemet, mer entydiga. Framför allt har man använt sig av tillförseln av noradrenalinagonisten clonidin, som i flera studier givit en minskad frisättning av tillväxthormon hos deprimerade, jämfört med kontroller [374]. I en intressant vidareutveckling av denna tanke gav Fu och medarbetare klonidin till deprimerade patienter och kontroller och undersökte effekten på regionalt cerebralt blodflöde i en PET-studie [201]. De fann att de deprimerade patienterna hade en omvänd reaktion, ökat flöde istället för minskat flöde, i höger sidas prefrontala cortex, medan effekten för övrigt var densamma som hos kontroller. Detta skulle kunna stämma med hypersensitiva noradrenalinreceptorer lokalt i prefrontal hjärnbark.

Tömmer man noradrenalinneuron på transmittor genom att ge alfa-metylparatyrosin, så får man ett återfall i depression hos patienter som framgångsrikt behandlats med noradrenalinupptagshämmande medel, i analogi med effekten av tryptofandepletion vid behandling med serotoninupptagshämmare [142,394].

Nyligen presenterade en svensk forskargrupp data som antyder att den centralnervösa produktionen av noradrenalin är sänkt vid depression [329]. De undersökte den arteriovenösa skillnaden för noradrenalin och dess metaboliter och serotoninmetaboliten 5-HIAA och dopaminmetaboliten HVA, genom att jämföra blodprover från vena jugularis interna med artärprover. De fann att den arteriovenösa skillnaden var avsevärt mycket mindre hos deprimerade patienter än hos friska kontroller vad gällde noradrenalin och dess metaboliter. Tolkningen av denna mycket intressanta studie försvåras av att patienterna var terapiresistenta och därför inte representativa för deprimerade patienter i allmänhet.

Dopamin

Egentligen är det förvånande att inte dopaminomsättningen tilldragit sig större intresse vid depressionssjukdomar. Dopaminsystemet har ju väsentliga funktioner i samband med motivation och belöningsfunktioner, som ju är centrala vid depressioner. Möjligen sammanhänger det med att dopaminpåverkande farmaka inte visat sig ha något större kliniskt värde vid depression, till skillnad från serotonin- och noradrenalinupptagshämmare, även om amfetamin förvisso har en stämningshöjande effekt som ibland har kommit till användning vid terapirefraktära depressioner.

De studier som gjorts av dopaminmetaboliten HVA i CSF visar genomgående lägre koncentrationer hos deprimerade än hos kontroller [596]. Det finns dock undantag: Ågren och Terenius visade t ex att deprimerade patienter som hallucinerade hade högre HVA än andra deprimerade [623].

I likhet med låga koncentrationer av 5-HIAA i CSF är låga koncentrationer av HVA relaterade till suicidalitet, men till skillnad från 5-HIAA, där detta samband återfinns i många olika diagnostiska grupper, finns en relation mellan låg HVA och suicidalitet endast hos de deprimerade, vilket kan tolkas som stöd för ett samband mellan dopamin och depression [568].

Det finns också en del djurbeteendedata som indirekt kan tolkas som stöd för ett samband. Hos cynomolgusapor är t ex HVA i CSF högre hos dominanta än hos submissiva djur [286].

Neuropeptider

Det finns ett stort antal peptider som också har signalsubstansfunktion i centrala nervsystemet och som man undersökt vid depressionstillstånd med växlande och inte alltid reproducerbara resultat. En översikt av litteraturen fram till år 1995 finns i referens [457]. Bland de nyare fynd som tillkommit sedan 1995 är det framför allt två peptider som är av speciellt intresse, nämligen substans P och neuropeptid Y (NPY).

Substans P tycks i djurmodeller bl a vara inblandat i stressreaktioner [490] och ett stöd för att peptiden kan vara viktig för depression är iakttagelsen att en substans P-receptorantagonist i tidiga studier visat sig ha en antidepressiv effekt [319].

Sänkta koncentrationer av NPY, en neuropeptid som visat sig vara av stor betydelse för stressreaktioner hos djur (se översikter i referenserna [248,469]), har påträffats i flera studier av cerebrospinalvätska från deprimerade patienter [249,594]. En tänkbar genetisk förklaring till fyndet har lanserats av Heilig och medarbetare som funnit en avvikande fördelning i en polymorfism i NPY-genen hos deprimerade patienter [249].

Stresshormonsystemet

Stress, i bemärkelsen organismens mobilisering för att möta en hotsituation, dvs Hans Selyes ”general adaptation syndrome”, är en vanlig föregångare till depression (se nedan). Stressreaktionen styrs av två viktiga komponenter, hypothalamus–hypofys–binjurebarkaxeln (vanligen kallad HPA-axeln som en förkortning av den engelska termen ”hypothalamus–pituitary–adrenal axis”) och det sympatiska nervsystemet.

Det finns uppenbara likheter mellan stress och depression, också på det fysiologiska planet [218]. Båda huvudkomponenterna i stressreaktionen, HPA-axeln och det sympatiska nervsystemet, är störda vid depression. Vid många, speciellt djupare depressioner är kortisolproduktionen förhöjd och den naturliga dygnsvariationen mer eller mindre utslagen [498]. Speciellt vid melankolisk depression är den naturliga feedbackkontrollen av kortisolfrisättningen störd, vilket visar sig i en utebliven eller försvagad reaktion på den syntetiska steroiden dexametason och en accentuerad reaktion på ACTH [103]. Koncentrationerna av neuropeptiden CRH (”corticotropin releasing hormone”) i spinalvätska är förhöjda vid depression. CRH-receptorerna är minskade i frontal cortex hos suicidoffer, troligen som en kompensatorisk nedreglering till följd av höga CRH-koncentrationer.

Hur relationen mellan stress och depression egentligen ser ut, har diskuterats livligt. Depression i sig är en stressfaktor och de fysiologiska förändringarna i stresssystemet skulle kunna vara ett resultat av depressionsupplevelsen, snarare än en orsak till den. Det förefaller också vara så att människor under långvarig stress utvecklar allehanda sjukdomstillstånd, dvs sambandet kan vara ospecifikt. Men det finns också belägg för ett mer direkt samband, som sammanfattas i tre punkter av Wong och Licinio [608]. 1) Antidepressiva läkemedel har en direkt nedreglerande effekt på CRH [89]; 2) CRH-antagonister motverkar stressreaktioner hos råttor och primater och har prövats med positivt resultat i en öppen studie på 20 deprimerade patienter [618]; och 3) noradrenalin-koncentrationerna i spinalvätskan är förhöjda dygnet runt, således även när patienten sover [607]. En översikt av sambandet mellan glukokortikoider, depression och antidepressiv effekt ges också av Holsboer och medarbetare [265]. Sambandet har stärkts ytterligare av en nyligen publicerad rapport om antidepressiv effekt av antiglukokortikoiden mifepriston vid psykotisk depression i en liten öppen studie [58].

Immunsystemet

Att immunsystemet är engagerat i stressreaktionen är välkänt. Därför är det rimligt att tänka sig att depressioner, som ofta utlöses av stress, också kunde innebära förändringar i immunsystemets funktion. När man började påverka immunsystemet genom att ge cytokiner i cancerbehandling, iakttog man inte helt sällan depression som en biverkan. Detta ledde till en hypotes om att det skulle vara cytokinfrisättning som framkallade symtomen på depression [525]. Det finns en del indirekt stöd för tanken. Cytokiner transporteras över blod–hjärnbarriären, och tillverkas också av vissa gliaceller i hjärnan. Cytokiner kan påverka monoaminsystemen och tillförsel av antidepressiva läkemedel kan ändra balansen mellan olika cytokiner [405]. Mätning av cytokinnivåer i blod och cerebrospinalvätska vid depression har dock givit motstridiga resultat.

I en stor amerikansk epidemiologisk studie omfattande mer än 6 000 personer kunde man påvisa förhöjda nivåer av akutfasproteinet CRP hos män som någon gång haft en depression, högre ju närmare i tiden

depressionen låg [133]. Höga nivåer av inflammationsmarkörer är intressanta bl a med tanke på aktuella teorier om ateroskleros som en inflammatorisk reaktion. Ytterligare stöd för denna tanke ger iakttagelsen att uttrycket av just de proinflammatoriska cytokiner som misstänkts vara relaterade till ateroskleros (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-8, och MCP-1) i monocyter är relaterat till depressionssymtom, mätta med Beck-skalan. En översikt av forskningsområdet ges av Capuron och Dantzer [99].

Neuroanatomi och neuropatologi

Nervcellsskador, degeneration och regeneration

Merparten av det sena 1990-talets biologiskt orienterade forskning kring depressioner koncentrerades på signalsubstansernas neurokemi. Allt eftersom tekniker utvecklades för att visualisera hjärnan och mäta volymer av små välvgränsade områden har det kommit att stå alltmer klart att depressioner också sammanhänger med iakttagbara förändringar i hjärnans anatomi. Det har också kunnat visas att antidepressiva läkemedel och litium, och även elbehandling, ingriper i de mekanismer som styr nervcellsöd och regeneration (CREB, BDNF, Bcl-2 och mitogenaktiverade kinaser) vilket styrker tanken på att sådana processer kan ha en betydelse för uppkomst och vidmakthållande av depression. Det finns data som talar för att egentlig depression kan vara förenad med en minskad strukturell plasticitet och en minskad cellulär motståndskraft, i centrala nervsystemet. Manji och medarbetare har nyligen publicerat en översikt av området [367].

Anatomiska och funktionella strukturförändringar i hjärnan

Utvecklingen av olika hjärnimagingmetoder, med ökande förmåga att urskilja små detaljer, har gjort det möjligt att börja klargöra hur emotioner genereras och regleras i centrala nervsystemet. Det finns god enighet om att de strukturer i hjärnan som är av betydelse för uppkomst, utformning och reglering av emotionerna framför allt är *amygdala* (en kärna i tinningloben, som tillhör limbiska systemet), *gyrus cinguli* (hjärnbarksvindlingen på insidan av vardera hjärnhalvan, ovanför corpus callosum, dvs hjärnbalken) och delar av *prefrontal cortex* (pallidlobens bark) [126,135,151].

Exakt hur regleringen går till är ännu inte känt, men det finns hypoteser om att amygdala är det område där olika perceptioner av omgivningen bedöms med avseende på relevans och betydelse för individen, och därefter åsätts en emotionell färg. Bäst känner man till förhållandena vid rädsla [332], men man tror att även andra emotioner hanteras på ett likartat sätt. Från amygdala informeras hippocampus, som är av betydelse för minnet, och alla de system som åstadkommer de ansiktsuttryck och beteenden, och den kognitiva påverkan och de perifera fysiologiska reaktioner som är en del av emotionen i fråga. På ett sätt som ännu är okänt (det finns många fascinerande hypoteser, se t ex referenserna [131, 132, 337, 435]) skapas också den subjektiva känsla som hör till emotionen. Pannlobens bark tänks ha en väsentligen hämmande funktion på amygdalas alarmreaktioner. I en intervju i JAMA med chefen för neuroimagingsektionen på National Institute of Mental Health i USA, Wayne Drevets, beskrivs relationen mellan amygdala och pannloben nog så poetiskt som ”yin” och ”yang” i den klassiska kinesiska medicinen, där yang står för frid och lugn och yin står för förvirring och upprördhet [577].

Just i dessa områden, i frontallobsbark, gyrus cinguli, amygdala och hippocampus, har man funnit förändringar hos deprimerade människor jämförda med kontroller. Flera grupper har t ex funnit en volymminskning av hippocampus vid depression och många har också funnit en ökad aktivitet (mätt med blodflöde och glykosutnyttjande) i amygdala. Resultaten har sammanfattats av bl a Drevets [155, 156]. De är långt ifrån entydiga, vilket kan bero på tolkningssvårigheter med en mycket tekniskt avancerad metodik, men också på skillnader mellan patientgrupper och det faktum att depression sannolikt inte är en homogen åkomma.

Det finns också en annan intressant tänkbar förklaring. Om det är så, vilket både Drevets [156] och Mayberg [375] tror, att depression har ett biologiskt underlag i en neuronal krets som innefattar delar av frontal cortex, delar av limbiska systemet och strukturer i talamus, striatum och hjärnstam, förefaller det sannolikt att olika delar av systemet har hämmande eller exciterande effekter på andra delar. Att somliga forskare

finner tecken på en överaktivitet i frontal cortex och andra ett tecken på underaktivitet skulle också kunna förklaras med sådana försök till hämning eller dämpning av exempelvis en överaktivitet i amygdala, som tycks vara relativt genomgående [156]. Monoaminsystemen med sina hjärnstamskärnor, locus coeruleus och de noradrenerga neuronerna och rafekärnorna och de serotonerga neuronerna, har rikligt med projektioner både till amygdala och hippocampus, och till pannloben, och kan tänkas modulera systemen på en rad olika vägar [474]. Detta skulle kunna förklara varför man funnit så många olika förändringar i systemen hos deprimerade människor (se Tabell 6). Om det rör sig om en dysfunktion i en neuronal krets eller ett nätverk blir det också mycket rimligt att tänka sig att helt olika behandlingar skulle kunna ha effekt på det kliniska tillståndet (t ex psykoterapi respektive läkemedel, elbehandling, placebo och neurokirurgiska ingrepp), genom att de griper in i olika länkar av en sammanhängande kedja [375].

Djurmodeller för depression

Att utveckla djurmodeller för ett tillstånd vars diagnostik bygger på berättelser om känslor och tankar är av lätt insedda skäl svårt. Dock har det funnits ett stort behov av sådana modeller, kanske framför allt inom läkemedelsindustrin, för screening av nya substanser med möjlig antidepressiv effekt. Några aktuella modeller diskuteras av Nestler och medarbetare i en översikt av den djurexperimentella forskningen kring depression [414].

De modeller som utvecklats har vanligen byggts på att djuren utsatts för en stressande situation, varefter man testat deras beteende i olika avseenden. En ofta använd modell är att låta råttor eller möss simma i vatten och mäta den tid det tar innan de ”ger upp” och bara flyter (”forced swim test”) [459]. Läkemedel med känd antidepressiv effekt, men inte andra psykofarmaka, förlänger denna tid, vilket man anser validerar modellen. En liknande modell går ut på att lyfta upp möss i svansen och mäta den tid det tar innan de blir orörliga (”tail suspension test”) [460]. Ett problem med dessa test är att antidepressiva har akuta effekter, vilket inte stämmer med deras fördröjda effekt vid klinisk användning.

Inlärld hjälplöshet är ett intressant test därför att det är anknutet till en hypotes om hur depressioner uppkommer. Det går ut på att sätta djur i en situation där de inte kan undvika obehag (t ex genom upprepade elektriska strömstötar). Efter en tid kommer vissa, men inte alla djur att låta bli att fly från en situation där de faktiskt kunde ha kommit undan, vilket har kallats inlärld hjälplöshet [511]. Inlärld hjälplöshet kan gå tillbaka med antidepressiv behandling, som i likhet med den kliniska situationen måste utsträckas under längre tid.

Inlärld hjälplöshet förutsätter ganska drastiska stimuli för att fungera. Man har i ökande utsträckning kommit att använda sig av lättare stress, gärna sådan som är ekologiskt relevant, t ex att djuret blir besekrat i en social situation. De reaktioner som djuren visar har vissa likheter med depression, bl a blir de mindre benägna att söka behaglig stimulering ("anhedoni"). Den beteendereaktion man ofta mäter efter kronisk stress är att djuren blir mindre begivna på att dricka sockerlösning, som de normalt gillar [597]. En annan intressant modell är den som beskrivits av Vallee, där gravida råttor stressas före partus, vilket ger upphov till emotionella störningar hos avkomman [572].

Både hos gnagare och hos primater ger tidiga stressande omständigheter upphov till störningar längre fram i livet. En modell som säkert kan ha relevans för depression är tidig separation från modern som har studerats i detalj, både hos råttor [383] och apor [551]. Apmodellen är speciellt intressant, eftersom djuren reagerar positivt inte bara på kända depressionsbehandlingar som imipramin och elektrokonvulsiva stimuli, utan också på en form av "psykoterapi" där kontakten med andra, yngre apor hjälper till att återställa ett mer normalt beteende [550].

Djurmodellerna blir avsevärt mycket intressantare om de kan reproducera några välkända fenomen vid depressioner, t ex den genetiska belastningen, övervikten av kvinnor och spontanremission och spontant återfall. Det finns numer framodlade rätt- och musstammar som har en ökad känslighet för induktion av "depression", t ex Flinders sensitive/resistant [433] och Edwards kongenitalt hjälplösa råttor [318]. Däremot finns veterligen ännu inga bra modeller för bipolära syndrom och knappast heller för cyklicitet över huvud taget.

Orsaker till depression

Teoretiska förklaringsmodeller

Psykoanalytiska och psykodynamiska modeller

De första försöken till en psykoanalytisk förklaring av depressioner gjordes av Freud och hans elev i Berlin, Abraham [2]. I sin skrift "Sorg och melankoli" förklarar Freud det intensiva självhatet hos många deprimerade som ett hat som inte egentligen är riktat mot det egna jaget, utan mot den införlivade bilden ("introjektet") av någon som man har ett intensivt, men ambivalent förhållande till [200]. Samma tanke uttrycker Menninger när han beskriver självmordet som ett "mord i 180 graders vinkel" [390].

Den senare utvecklingen av det psykoanalytiska tänkandet kring depressioner har beskrivits bl a av Mendelson [387,388]. Den psykoanalytiska synen på depressioner har utvecklats parallellt med den analytiska utvecklingen i övrigt, i riktning mot minskat intresse för driftsteori (aggressivitet, sexualitet) och ökat intresse för jagfunktioner och objektrelationer. Den teoretiska utvecklingen inom psykoanalysen bygger i hög grad på enskilda terapeuters erfarenheter från sitt terapeutiska arbete, som med nödvändighet bara kan omfatta ett fåtal patienter, eftersom varje terapi pågår flera gånger i veckan under många år. Kravet på strikt konfidentialitet har dessutom gjort det svårt att få ta del av andra terapier än de egna, annat än i form av fallbeskrivningar och sammanfattningar. Därtill kommer att många psykoanalytiker och utbildningsinstitut, intill ganska nyligen varit minst sagt reserverade gentemot konventionell, empirisk forskning. Denna inställning har nu börjat ge vika genom att ledande internationella psykoanalytiker har börjat verka för en starkare forskningsorientering [203,300].

Terapeutiskt har intresset ökat för kortare psykodynamiskt orienterade terapier, ofta klart fokuserade på relationsproblem. Interpersonell psykoterapi, IPT, är ett exempel på denna utveckling [583]. Terapiformen bygger på psykodynamiska modeller men är starkt fokuserad och förenklad och tillhandahåller en tydlig manual. Detta gör att terapiformen ägnar sig väl för utvärdering och sådan har också kommit till stånd (se Psykoterapikapitlet). Försök att utveckla, manualisera och pröva mer

sofistikerade psykodynamiska terapiformer, t ex Luborskys ”supportive–expressive psychotherapy”, specifikt för depression pågår för närvarande i Förenta Staterna [369].

Kognitiva förklaringsmodeller

Precis som de psykoanalytiska förklaringsmodellerna för depression har den kognitiva modellen utvecklats ur praktisk terapeutisk verksamhet. Aaron Beck, modellens upphovsman, började som psykoanalytiker men kunde i sitt terapeutiska arbete inte finna några belägg för betydelsen av aggressiva impulser vid depression. Snarare tycktes hans patienter klaga över en oförmåga att uppleva aggressivitet (”jag kan inte alls bli arg längre”). Men han tyckte sig iaktta att många av dem hade en ständigt pågående inre monolog av självförklenande tankar och började undra över om dessa möjligen i sin tur gav upphov till, eller åtminstone vidmakthöll, en depressiv affekt. I början av 1960-talet lade Beck fram en ny modell för hur depression kunde uppkomma [49,50]. Han visade dels förekomsten av idiosynkratiska tankescheman, dels hur de depressiva människorna förstärkte sina depressiva scheman genom logiska tankefel och förvrängningar.

Tillvaron meningslös, jaget värdelöst, och framtiden hopplös – dessa karakteristiska depressiva tankar har kommit att kallas Becks kognitiva triad. Beck, som arbetade som psykoanalytiker, började experimentera med att försöka angripa tankarna som sådana, först genom att lära patienterna att bli medvetna om dem och därefter genom att steg för steg ifrågasätta deras hållbarhet. Så småningom utvecklades dessa försök till en systematisk, manualiserad psykoterapi, kognitiv terapi, som testats i ett stort antal randomiserade kontrollerade prövningar (se Kapitel 11) [53].

Becks kognitiva terapi tog upp många strategier och tekniker från beteendeterapi. Samtidigt skedde en utveckling inom beteendeterapi som kom att vidgas från de rena stimulusrespons och operantbetingningsmodellerna till att omfatta kognitiva funktioner och strategier [220]. Denna vidgade beteendeterapi har kommit att kallas kognitiv beteendeterapi. Från att initialt ha uppfattats som en oortodox och tveksam

variant av beteendeterapi, har den kognitiva beteendeterapi, åtminstone i USA, kommit att motsvara huvudfåran inom beteendeterapi, som cirka tre fjärdedelar av alla beteendeterapeuter bekänner sig till [220].

I praktiken finns knappast någon tydlig gräns mellan kognitiv terapi, respektive kognitiv beteendeterapi [263]. Skillnaderna tycks mest ligga i den historiska utvecklingen: kognitiv beteendeterapi uppfattas av sina utövare som en utvidgning och fördjupning av beteendeterapi, medan den kognitiva terapi skapades av en psykoanalytiker, på grundval av terapeutiskt arbete med deprimerade patienter men med inkorporering av teorier och tekniker från kognitiv psykologi och beteendeterapi. Hur små skillnaderna kan anses vara, framgår av att den stora NIMH-utvärderingen av olika psykoterapier i depressionsbehandling inkluderade Becks kognitiva terapi, men under beteckningen kognitiv beteendeterapi⁸ [164].

Vulnerabilitet

Genetik

Att det finns en betydande ärftlig komponent i benägenheten att utveckla depression är allmänt accepterat. Det finns också mycket goda belägg från familjestudier, adoptionsstudier och tvillingstudier för att så är fallet. Speciellt vad gäller bipolära tillstånd är den genetiska bakgrunden mycket tydlig. Egentliga depressioner har också en genetisk komponent, men här tycks miljöfaktorer spela en större roll.

⁸ Det är lätt att instämma med Norcross i hans förord till Hubble, Duncan och Millers bok "The Heart & Soul of Change", där författarna fokuserar på vad de olika psykoterapierna har gemensamt, snarare än vad som skiljer dem åt. Så här säger Norcross: "Let's confront the unpleasant reality and say it out loud: The rivalrous warfare among theoretical orientations in psychotherapy has impeded scientific advances and hindered the development of effective treatments. In the dogma-eat-dogma environment of 'schoolism', clinicians traditionally operated from within their own particular theoretical frameworks, often to the point of being oblivious to alternative conceptualizations and potentially superior interventions. Although this ideological cold war may have been a necessary developmental stage, its day has come and passed. The era of rapprochement is upon us" [418].

Familjestudier

Förekomsten av depression hos förstagrads släktingar (föräldrar, syskon, barn) till deprimerade är klart förhöjd. I en översikt av sådana studier konkluderar Merikangas och medarbetare att den genomsnittliga riskkvoten (dvs prevalensen hos en förstagrads släkting dividerat med prevalensen hos kontroller) är 10,3 för bipolär sjukdom och 3,2 för unipolär sjukdom hos släktingar till bipolära [392]. Det finns också en ökad risk för släktingar till unipolära patienter att utveckla depression, men den är mindre med en riskkvot på 3,8.

Prospektiva studier av barn till bipolära patienter pågår för närvarande [392]. Det finns vissa belägg för att risken är ökad, inte bara för affektiv sjukdom utan också för uppmärksamhetsstörning (ADHD) och ångestsyndrom [225]. Studier av barn och nu även barnbarn till patienter med unipolära depressionstillstånd visar en ökad sjuklighet såväl i ångest som i depression och det finns en del belägg för att ångesttillstånden uppträder tidigare i livet än depressionerna [88].

Tvillingstudier

En översikt och metaanalys av tvillingstudier av unipolär depression visar en genomsnittlig heritabilitet på 0,37 [549]. Alltså beror nästan två tredjedelar av vulnerabiliteten för unipolär depression på omgivningsfaktorer. Dessa i sin tur förefaller vara helt knutna till den individuella miljön, och det finns inget utrymme för betydelse av den gemensamma uppväxtmiljön.

I motsats till de unipolära fallen är heritabiliteten vid bipolär depression utomordentligt hög. Den senaste och största tvillingsstudien som utgår från Maudsleysjukhusets tvillingregister och använder modern diagnostik ger en heritabilitet på 0,85 om endast bipolära fall räknas, 0,89 om också unipolära fall hos en tvilling tas med [380].

Adoptionsstudier

Tillgängliga adoptionsstudier är få och har genomförts med äldre diagnostik. Två studier av bipolära probander visar ökad förekomst av bipolärt syndrom hos biologiska släktingar [389,587]. Situationen vid

unipolära depressioner är inte lika entydig, två studier fann stöd för en specifik genetisk faktor [98,587] medan den tredje inte gjorde det [605].

Vilka gener?

Att det finns en genetisk bakgrund till depressionssyndromen är således ställt utom allt tvivel. Vilken denna bakgrund är, dvs vilka gener som är engagerade, är ännu okänt. Merikangas och medarbetare beskriver i sin översikt [392] 15 studier som letar efter en koppling ("linkage") mellan olika kromosomregioner och bipolärt syndrom, där inget utom möjligen ett av de beskrivna fynden har kunnat reproduceras. Undantaget är Nöthen och medarbetares fynd av "linkage" mellan bipolärt syndrom och en region på kromosom 18 [420] som nyligen reproducerats av två grupper [381,382]. Det finns också ett reproducerat fynd av så kallad genetisk anticipation (liknande den som beskrivits vid vissa neurologiska sjukdomar t ex myoton dystrofi och Huntingtons chorea) vid bipolärt syndrom [603]. Anticipation innebär att en sjukdom debuterar tidigare eller blir svårare över generationer och beror vanligen på ett tilltagande antal upprepningar av en trinukleotidsekvens över generationerna, så kallad "trinucleotide repeats". Sådana "trinucleotide repeats" har beskrivits vid bipolärt syndrom [351] och lokaliserats till kromosom 18 [352].

I och för sig ligger det inget förvånande att frågan om de affektiva syndromens genetik har visat sig vara svårlöst, med tanke på att det sannolikt är fråga om en komplex genetik med flera inblandade gener och att det fortfarande inte finns någon allmänt accepterad kemisk eller fysiologisk markör, varken för bipolära eller unipolära depressioner.

Helt nyligen publicerades ett arbete som är av utomordentligt stort intresse och som måhända kan förklara att de genetiska studierna av olika genformer (polymorfismer) för den gen som styr upptaget av serotonin inte har givit några entydiga resultat. Caspi och medarbetare har följt en kohort av barn, som undersökts upprepade gånger från 3 till 26 års ålder [108]. Genom den longitudinella designen blir det möjligt att prospektivt undersöka interaktionen mellan gener och stressande livshändelser. Man fokuserade på en polymorfism som innebär att det finns två allelformer av serotonintransportören, nämligen en kort (s) och en lång (l). En individ kan ha genuppsättningen s/s, s/l eller l/l. Det visade

sig att risken att få depression efter negativa händelser var större om individen hade en kopia av s-formen och ännu större om vederbörande hade kortformen i dubbel uppsättning, s/s. Detta är ett mycket tydligt exempel på det meningslösa i att ställa ”arv” och ”miljö” mot varandra i någon sorts motsatsställning. Vad studien visar är att ”arv” är av betydelse för om ”miljö” ska ha betydelse för insjuknande i depression. Att det förhåller sig så visste man sedan tidigare, bl a från tvillingstudier [296], men Caspi och medarbetare visar mer konkret på en specifik form av sådan interaktion mellan arv och miljö (det kan naturligtvis finnas flera liknande mekanismer, något som Caspis grupp redan tidigare funnit belägg för vad gäller enzymet MAO och utvecklingen av antisocial personlighetsstörning [107]).

Barndom

Låg födelsevikt ger en kraftig ökning av risken för depression högt upp i åren för män, men inte för kvinnor [567]. Mekanismen är okänd, men har misstänkts hänga samman med tidig påverkan på kroppens stressmekanismer (hypothalamus–hypofys–binjurebarkaxeln).

Bland de faktorer under barndomen som misstänkts vara av betydelse för senare depression har framför allt separation från någon förälder (genom dödsfall eller skilsmässa), vanvård eller ointresse från föräldrarna och sexuella övergrepp misstänkts. Den ökade suicidfrekvens som nyligen beskrivits bland utlandsfödda adopterade kan misstänkas sammanhänga med såväl tidig separation som eventuellt också tidig vanvård, men huruvida det är depression, eller en mer generell psykopatologi som är det mellanliggande ledet mellan adoption och suicid kan inte avgöras på grundval av denna studie [261].

Separation

Att en förälder (oftast modern) dött är vanligare än förväntat bland människor med depression [356]. På senare tid har man mer betonat betydelsen av kvaliteten på omvårdnaden efter en förälders dödsfall för risken för depression i vuxenlivet [440]. En sörjande och uppriven ensamförälder kanske inte klarar att ge barnen den nödvändiga emotionella tryggheten och en styvmor eller annat moderssubstitut kan också medföra problem, speciellt för äldre barn.

Skilsmässa mellan föräldrarna före 7 års ålder fördubblade risken för depression före 40 års ålder i en stor prospektiv studie [216]. Risken var speciellt stor om det var mycket konflikter mellan föräldrarna och om modern gifte om sig innan personerna i studien fyllt 7 år.

Övergrepp

Betydelsen av övergrepp har vanligen undersökts retrospektivt, genom intervjuer eller frågeformulär givna till vuxna med allt vad det kan innebära av minnesproblem. Bernet och Stein [64] jämförde deprimerade patienter med friska kontroller med hjälp av egenbedömningar av vanvård under barndomen, mätt på formuläret Childhood Trauma Questionnaire [65] och fann högre värden på samtliga dimensioner. Störst betydelse hade emotionella övergrepp, emotionell vanvård ("neglect") och fysiska övergrepp, medan fysisk vanvård och sexuella övergrepp inte nådde signifikans i detta jämförelsevis lilla patientmaterial ($n=47$). Traumatiska barndomssupplevelser var också relaterade till insjuknande i yngre ålder och till antal depressionsepisoder.

I en metaanalys omfattande 37 studier och 25 367 personer fann Oddone Paolucci och medarbetare otvetydliga belägg för en ökad frekvens av depression hos personer som varit utsatta för sexuella övergrepp [421]. Putnam konkluderar i en översiktsartikel att risken för psykopatologi, framför allt för depression men även för missbruk, är signifikant ökad efter sexuella övergrepp under barndomen [465].

Det är tänkbart att sexuella övergrepp och vanvård åstadkommer en ökad risk för depression via olika mekanismer. Hill och medarbetare undersökte denna hypotes i en tvåstegsstudie med frågeformulär och intervjuer, med utgångspunkt från kvinnor registrerade vid fem primärvårdsmottagningar i nordvästra England. Såväl vanvård som sexuella övergrepp var förenade med en kraftigt ökad risk för egentlig depression (Odds Ratio, OR för vanvård = 11,77, respektive OR för sexuella övergrepp = 8,76). Risken för depression efter vanvård under barndomen var emellertid mindre hos dem som hade goda partnerrelationer som vuxna, medan goda vuxenrelationer inte hade någon skyddande effekt hos dem som råkat ut för sexuella övergrepp [252].

På vilket sätt övergrepp och vanvård i barndomen skulle kunna åstadkomma en ökad sårbarhet i vuxenåldern är inte klarlagt, men det är av intresse att en studie av hippocampusvolym kunde visa att en volymminskning i vänster hippocampus hos kvinnor endast förekom hos dem som utsatts för barndomstrauma [612].

Anknytning och anknytningsstil

Det är också tänkbart att mindre drastiska förhållanden än vanvård och övergrepp kan skapa en ökad sårbarhet. Från djurförsök vet man t ex att apmamor som utsatts för oförutsägbar variation i tillgång på föda och som måste ägna tid åt att anstränga sig att få tag på mat, blir retliga och mindre omhändertagande gentemot sina ungar (som i sin tur har fri tillgång till mat). Detta avspeglar sig i högre halter av CRH i ungarnas cerebrospinalvätska och också i en ökad stresskänslighet hos dem [121]. De förhöjda CRH-halterna kvarstår i vuxen ålder hos apor med ”stressed” mammor [122].

Hur störningar i anknytningen mellan människobarn och deras mammor skulle kunna påverka utvecklingen av barnets hjärna diskuteras av Beatson och Taryan [44]. På bas av en omfattande litteraturoversikt menar de att tidiga störningar i detta avseende hos människa skulle kunna påverka såväl utvecklingen av emotionell och social anknytningsförmåga som den framtida regleringen av stresssystemet.

Genom Ainsworths arbete i Bowlbys efterföljd har det blivit möjligt att experimentellt undersöka små barns anknytning i det så kallade Strange Situation (SS) testet [9]. Ainsworth skiljer mellan trygg och otrygg anknytning och inom otrygg anknytning beskrivs ambivalent, undvikande och desorganiserad anknytning. Otrygg anknytning åtföljs av ökade kortisolnivåer i saliv, både vid testet och i andra stressande situationer [227]. Otrygg anknytning i småbarnsåldern predicerar neuroticism i skolåldern [232].

Anknytning kan också mätas hos vuxna, med hjälp av speciella intervjuer, som Mains ”Adult Attachment Interview” (AAI) [366]. AAI har fått ganska utbredd användning i forskningssammanhang och används

bl a i psykoanalytisk forskning⁹ [226]. Trygg anknytning i SS i småbarnsåldern predicerar trygg anknytning i AAI i 20-årsåldern, under förutsättning att inga allvarliga negativa livshändelser inträffat mellan de båda mätningarna [578]. Det finns belägg för att en störd anknytning mätt med AAI samvarierar med klinisk depression [119,188].

Det förefaller alltså som om en otrygg anknytning i barndomen kan lägga grunden för depression och kanske också andra psykiska problem i vuxenålder. Det finns också belägg för att den anknytningsstil som karakteriserar den vuxne och som kan mätas t ex med frågeformuläret Attachment Style Questionnaire (ASQ, [181]), är relaterad till depressivitet, mätt med Beck Depression Inventory [547]. De olika dimensionerna i ASQ har mycket gemensamt med personlighetsdrag, som diskuteras härnäst.

Personlighet

Personligheten, dvs för individen karakteristiska, relativt bestående sätt att uppleva, känna och handla, kan vara av betydelse för depression på åtminstone fyra principiellt olika sätt. Personligheten kan predisponera för uppkomsten av en depression (sårbarhetsmodellen), den kan betinga på vilket sätt depressionen tar sig uttryck (den sjukdomsformande, eller patoplastiska modellen), den kan ha förändrats av tidigare depressionsepisoder (ärrmodellen) och depressionen kan vara en extrem variant av ett personlighetsdrag eller en konstellation av personlighetsdrag (spektrum- eller kontinuitetsmodellen). Givetvis kan också kombinationer av dessa modeller bli aktuella¹⁰. En aktuell översikt av forskningen kring betydelsen av olika personlighetsdrag för uppkomsten av depression ges av Enns och Cox [171].

⁹ Gullestads artikel ger en utmärkt och intressant beskrivning av hur AAI fungerar i detta sammanhang [226].

¹⁰ Den klassiska hippokratiska humoralpatologins ”melankoli” uppfattas som ett fysiskt karaktistikum – ett övermått av kroppsvätskan svart galla – men också som ett personlighetsdrag som disponerar för sjukdomen melankoli (vulnerabilitetsmodellen). Sjukdomen melankoli (nosos melancholicé) kan enligt denna modell också ses som en extrem variant av personlighetsdraget (typus melancholicós) (kontinuitetsmodellen). Det var denna senare tolkning av karaktärens betydelse som t ex Kretschmer, och även den svenske psykiatern Henrik Sjöbring, förfäktade.

Personlighet mäts vanligen med hjälp av papper-och-penna-test, frågeformulär där individen får svara på frågor om sitt vanliga sätt att känna, uppleva och handla. Dessa formulär går ofta tillbaka på någon form av modell för hur personligheten bäst ska beskrivas. Som exempel på sådana formulär kan nämnas Hans Eysencks Maudsley Personality Inventory (MPI) respektive Eysenck Personality Inventory (EPI) som båda innehåller tre viktiga faktorer som ofta återkommer t ex i multivariatanalyser, nämligen Neuroticism, Extraversion och Psychoticism. Varianter av dessa tre faktorer förekommer i många andra personlighetsmodeller, t ex Sjöbrings modell [522] och den modell som nyligen lanserats av Cloninger, the Tridimensional Personality Model [116]. Cloningers personlighetsfaktorer mäts vanligen med personlighetsinventoriet Tridimensional Personality Inventory (TPI), som också finns översatt till svenska. Dessa faktorer återfinns också i det i Sverige kanske oftast använda personlighetsformuläret Karolinska Scales of Personality (KSP) och dess efterföljare Swedish Universities Scales of Personality (SSP) [228]. Också i ett av de i USA mest använda personlighetsformulären, Costa och McCraes Neuroticism, Extraversion, Openness Personality Inventory (NEO-PI), som avspeglar den så kallade femfaktormodellen för personlighet, ingår en faktor Neuroticism, (de övriga fyra är Extraversion, Openness, Agreeableness, och Conscientiousness) [377]. Ett svenskt personlighetsformulär som utgår från femfaktormodellen är HP5 inventoriet [228].

Negativ affektivitet (neuroticism)

Bland de överordnade personlighetsdragen förefaller Neuroticism-dimensionen vara mest relevant för utvecklingen av depression. Neuroticism kan beskrivas som en tendens till att lätt uppleva negativ emotionalitet, hög grad av obehagskänslighet och en tendens till att lätt reagera med ångest och ångslan i olika situationer.

Deprimerade patienter har regelmässigt förhöjda scores på olika mått på negativ affektivitet eller neuroticism [171,178]. Negativ affektivitet är förhöjd också hos tidigare deprimerade patienter [449], och har också visat sig predicera insjuknande i depression hos tidigare friska högrisk-individer (anhöriga till deprimerade) [258]. Kendler och medarbetare

har i en mycket intressant tvillingstudie visat att det finns en gemensam genetisk bakgrund till depression och neuroticism [297]. Det finns övertygande belegg för att hög neuroticism är relaterad till sämre prognos av depressionen och sämre behandlingsresultat [256]. Intressant nog tycks hög neuroticism predicera sämre behandlingsresultat oavsett vilken typ av behandling som givits (psykoterapi, avslappning, läkemedel) [560].

Extraversion

Även extraversion, som också hör till de centrala överordnade personlighetsdimensionerna, tycks vara relaterad till depression men i omvänd riktning mot neuroticism, så att depression är relaterad till låg extraversion [579]. Detta är föga förvånande, eftersom extraversion inte bara innebär en "utåtvändhet", en förmåga att socialisera med andra, utan också förmåga till hedonism, att uppskatta, avnjuta och ta för sig av tillvarons glädjeämnen [114]. En låg kapacitet för hedonism är ett personlighetsdrag som kan ha betydelse för utveckling av depression och oförmågan att uppleva positiva affekter är också central i depressionsupplevelsen och ett av huvudkriterierna i DSM-diagnostiken av en akut depressionsepisod [384].

Beroende

Beroende, framför allt interpersonellt beroende, beskrivs ofta som karaktistiskt för deprimerade patienter i den kliniska litteraturen [255]. Hirschfeld och medarbetare har konstruerat ett frågeformulär, the Interpersonal Dependency Inventory (IPD), för att mäta olika aspekter av beroende [257]. IPD har använts i några stora amerikanska studier och en av dess subskalor, "emotional strength" (som förefaller ha en del gemensamt med neuroticism) skilde mellan friska och deprimerade, även efter tillfrisknandet, och hade ett viss prediktivt värde för insjuknande hos högriskpersoner (släktingar till deprimerade) [260]. I populationsbaserade tvillingstudier har IPD visat sig vara en riskfaktor för egentlig depression, men IPD påverkas också av depressionen som sådan [501].

Begreppet interpersonellt beroende påminner om Becks sociotropi som diskuteras nedan.

Kognitiv stil (autonomi, sociotropi)

Beck beskrev 1983 två personlighetstyper, som han ansåg vara av betydelse både för uppkomsten av en depression och för dess symtomatologi, och även för vilka problem som kunde förväntas uppstå i behandlingen [51]. "Sociotropi" har mycket gemensamt med beroende och avser en benägenhet att fästa stor vikt vid nära relationer för trygghet och behovstillfredsställelse, och en känslighet för avvisande. Den sociotropa personen söker närhet och finner tillfredsställelse i att ta emot hjälp. "Autonomi" beskriver människor som är mindre beroende av andras värderingar, som ofta har en egen, hög, moralisk standard för sig själva, som är handlingsorienterade, som gör saker snarare än att fundera över dem. Den autonoma personen tar inte gärna emot hjälp och drar sig undan om han (enligt Beck är autonom personlighet vanligare hos män) blir deprimerad. Beskrivningarna påminner en del om en gammal depressionsklassifikation, autonom–reaktiv depression, som Beck också hänvisar till [214,293]. De har också uppenbara beröringspunkter med dimensionerna i anknytningsstil enligt Attachment Style Questionnaire [181], speciellt "need for approval" (sociotropi) och "relationships secondary to achievement" (autonomi), vilket är speciellt intressant eftersom just dessa ASQ-dimensioner är relaterade till depressivitet [547].

Något djupare intryck förefaller beskrivningen av dessa personlighetstyper dock inte ha gjort i depressionslitteraturen. De nämns inte i senare översikter av personlighetspsykologi och inte heller i vanliga läroböcker i kognitiv terapi.

Alexitymi

Alexitymi är ett personlighetsdrag som ursprungligen beskrevs av psykodynamiskt orienterade forskare och som bokstavligen betyder att "sakna ord för känslor" [412,516]. Alexityma personer anses ha problem med att uppleva och uppfatta, liksom med att uttrycka sina egna emotioner och de uppfattas också som fantasilösa, socialt konforma och nyttoinriktade. Beskrivningen påminner i någon mån om Becks "autonoma" personlighetstyp.

Scores på alexitymiskalor (det är framför allt Toronto Alexithymia Scale, TAS [559] som använts) tenderar att vara höga vid depression, men

liksom med andra personlighetsskalor har man ställt sig frågan om det beror på en överlappning mellan items i skalan och depressionssymtom. Finska psykiatrer har speciellt intresserat sig för alexitymi vid depression och konkluderar att överlappningen är stor, vilket delvis kan bero på TAS egenskaper [253,496]. Intressant, med tanke på den ursprungliga tanken att alexitymi var mest karakteristiskt för patienter med psykosomatiska problem, är att hög alexitymi hos patienter med egentlig depression var förenat med fler somatiska symtom [504].

Personlighet och behandlingsfölsamhet

En aspekt av personlighet och dess relation till depression som inte studerats i den utsträckning den förtjänar är personlighetens betydelse för behandlingsfölsamheten. Ekselius och medarbetare har nyligen visat att patienter som att döma av plasmakoncentrationsmätningar av läkemedel inte följde behandlingsordinationerna hade högre nivåer av sensationssökande, ett personlighetsdrag som är besläktat med impulsivitet [163].

Utlösande faktorer

Stress och negativa livshändelser

Att omskakande och smärtsamma livshändelser kan ge upphov till depression är ett välkänt faktum sedan urminnes tider¹¹ och som har belagts i empirisk forskning ett flertal gånger i modern tid (t ex av Paykel [442]).

Socialpsykologen Brown i London har ägnat decennier åt ett noggrant studium av vilka levnadshändelser som kan utlösa depressioner. Med hjälp av en speciellt utvecklad intervjuteknik undersöker han hur olika negativa händelser, samt den tolkning som vederbörande gör av

¹¹ Se t ex Jobs bok i Bibeln! "Varför skulle den olycklige skåda ljuset? Ja, varför gives liv åt dem som plågas så bittert, åt dem som vänta efter döden, utan att den kommer, och spana därefter mer än efter någon skatt..." Job 3:20-21. "Reaktiva" depressioner finns beskrivna redan hos Aretaeus av Kappadocien som verkade under första århundradet e Kr [27]. Aretaeus var den förste som beskrev bipolära tillstånd som han uppfattade som orsakade av kroppsliga störningar.

deras innebörd, kan bidra till att framkalla depressiva tillstånd. Framför allt har han undersökt kvinnor i en Londonförort och hans senare studier har gjorts med prospektiv teknik vilket gör det möjligt att uttala sig om orsakssammanhang på ett helt annat sätt än vad som varit möjligt i tidigare tvärsnittsstudier [92].

Så mycket som 90 procent av alla depressiva episoder hos de kvinnor Brown undersökt har föregåtts av en negativ livshändelse av någon typ. Det är framför allt fyra aspekter på negativa upplevelser som är av betydelse: förödmjukelse, en upplevelse av att vara låst och inte kunna komma undan, förlust (t ex genom separation eller dödsfall) och hot (gentemot ens egen livssituation, t ex efter en förlust). Enbart förlust, eller enbart hot, är oftast inte depressionsframkallande, men om situationen också innebär en förödmjukelse, eller en upplevelse av att vara låst och inte kunna agera, är effekterna svårare. Om den negativa livshändelsen drabbat ett område som är av stor betydelse för kvinnan blir risken större.

Trots de starka samband som Brown finner mellan negativa livshändelser och depression, förblir dock merparten (fyra femtedelar) av de kvinnor som drabbats friska. För att förklara detta tillgriper Brown begreppet "sårbarhet" (vulnerabilitet) som han ger en exklusivt psykologisk innebörd. De två sårbarhetsfaktorer han framför allt räknar med är ett "negativt psykologiskt index", dvs en låg självkänsla eller självvärdering, och ett "negativt omgivningsindex" vilket innebär övervägande negativ interaktion i vederbörandes hem. Om en negativ livshändelse som innebär förödmjukelse eller låsthet drabbar någon där båda dessa index är negativa, stiger risken för depression till 50 procent.

Brown har också studerat betydelsen av ogynnsamma barndomsförhållanden, framför allt med avseende på fysiska och sexuella övergrepp. Om sådana barndomsförhållanden hade förelegat, ökade risken för kronisering (duration 1 år eller längre) till 50 procent, jämfört med en sjättedel hos de övriga kvinnorna.

Intressant nog är betydelsen av negativa livshändelser mycket mindre markant hos definierade psykiatriska patienter, som Brown också stu-

derat, framför allt hos dem som haft tidigare episoder [93]. Detta stämmer väl med den kliniska iakttagelsen, som också bekräftats empiriskt [194], att utlösande faktorer ofta är allt mindre tydliga allt eftersom fler depressionsepisoder tillstöter. Brown föreslår att detta kan hänga ihop med "kindling"-fenomenet, i analogi med vad som föreslagits för bipolära tillstånd [461].

Det finns emellertid ingen som helst anledning att ställa en etiologi i form av stressande livshändelser i någon sorts motsatsställning till en genetisk etiologi. Kendler och medarbetare har t ex visat att kvinnor med en genetisk belastning för depression rapporterade utlösande stressande livshändelser före en depression i *högre* grad än kvinnor som inte hade någon genetisk belastning [296]. Tendensen att råka ut för stressande livshändelser är i sig delvis under genetisk kontroll [91,456]. Således är genetiska faktorer viktiga både för om man drabbas av stressande livshändelser (kanske via ett inflytande på personligheten) och även för känsligheten för sådana händelser. Hur länken mellan genetik och ett övermått av stressande livshändelser ser ut är inte känt, men det förefaller rimligt att vissa individer pga sin till stor del genetiskt betingade personlighet har större tendens än andra att "råka ut för" sådana händelser. Intressant nog har nyligen ett samband beskrivits mellan Eysencks personlighetsvariabel "Psychoticism" (som bl a avspeglar tendenser till impulsivitet, obetänksamhet och hänsynslöshet) och såväl depressivitet som ett ökat antal stressande livshändelser [452].

Arbetsrelaterad stress

Arbetet utgör en stor del av den moderna västerländska människans vakna tillvaro, i våra dagar för såväl kvinnor som för män, men trots detta är det först ganska sent som den arbetsrelaterade stressen uppmärksammas som en potentiellt depressionsframkallande faktor. I Sverige har problemet med arbetsrelaterad stress och depression blivit alltmer akut genom de ökande sjukskrivningstalen för depression sedan 1997. Kliniska studier av långtidssjukskrivna visar att den absoluta merparten (mer än 85 procent) av dem som långtidssjukskrivits för en affektiv diagnos i något skede av sin sjukdom fyllt DSM-IV-kriterier för egentlig depression [625,627]. Merparten anser att arbetet är en viktig utlösande

faktor och efter ingående intervju visar det sig att arbetet är den enda klart identifierbara utlösande faktorn i en stor andel av fallen.

Tennant har nyligen sammanfattat den vetenskapliga litteraturen på området och finner att arbetet är en allt viktigare stressfaktor i hela den industrialiserade västvärlden [564]. Det finns en omfattande forskning kring arbetsrelaterad stress och dess hälsokonsekvenser, men den omfattar väsentligen somatisk ohälsa [345,346]. Den psykiska ohälsan kommer sannolikt att bli allt viktigare, att döma av data från Sverige, Holland och många andra länder [506]. Den arbetspsykologiska forskningen använder sig gärna av termen "burnout". Fenomenologin vid "burnout" har starka beröringspunkter med depression. På svenska har en arbetsgrupp inom Socialstyrelsen nyligen föreslagit att termen utmattningssyndrom ska användas för tillstånd av kronisk stressrelaterad psykisk ohälsa som inte fyller kriterier för depression. För en fördjupad diskussion av problematiken hänvisas till Socialstyrelsens kunskapsöversikt i ämnet [625].

Socioekonomiska faktorer

Socioekonomiska problem och lågt socioekonomiskt status (SES) har sedan länge förknippats med psykisk ohälsa. Lorant och medarbetare visar i en metaanalys av 51 studier en signifikant ökad risk för depression hos individer med låg SES (OR 1,81) [358]. En mycket stor studie [432], omfattande drygt 18 000 patienter från husläkarmottagningar i Hampshire visade t ex att arbetslöshet och att vara bosatt i ett socialt underprivilegerat område var för sig predicerade förekomst av depression (mätt med frågeformuläret HAD, [617]).

Missbruk

Alkohol

Att människor med alkoholproblem ofta nog har depressiva symtom är välkänt för kliniskt verksamma psykiatrer och alkoholläkare och även belagt i empirisk forskning [437]. Det finns också ett statistiskt samband mellan alkoholism och depressionsdiagnos, som tydligt framgår ur de stora epidemiologiska studier som beskrivits tidigare. Vad som inte framgår ur punktstudier är orsakssambanden. Leder alkoholberoende till

ökad risk för depression, eller leder kanske depression till ökad risk för alkoholproblem? Den uppföljning efter 1 år som gjordes av ECA-studien gjorde det möjligt att belysa den frågan genom att undersöka risken att nyinsjukna i depression respektive alkoholrelaterad sjukdom om man diagnostiserats med den andra sjukdomen vid första undersökningstillfället [480]. Resultaten visar en signifikant överrisk att utveckla depression för olika nivåer (låg, medium, hög) av alkoholrelaterade symtom (1,66, 3,98 respektive 4,32 för kvinnor; 1,19, 2,49 och 2,12 för män) [215]. Det starkare sambandet för kvinnor visades också i en annan prospektiv populationsstudie från Kanada [576].

Cannabis

Att cannabisbruk är förknippat med ökad risk för psykos, speciellt schizofreni, har bekräftats i upprepade studier från Sverige [16,616] och andra länder [575]. På senare tid har det också kommit rapporter om att cannabisbruk är en riskfaktor för depression och ångest hos ungdomar [475].

Den stora frågan som dessa studier ger upphov till är om cannabisbruket ska uppfattas som ett försök till självmedicinering, eller om det faktiskt ger upphov till psykopatologi. Den frågan har belysts i en studie av Bovasso, som använde sig av data från the Epidemiological Catchment Area study (ECA-studien) och identifierade alla i Baltimoredelen av ECA som aldrig varit deprimerade (N=849) och alla som aldrig missbrukat cannabis (N=1 837) vid den första undersökningen 1980 [82]. I uppföljningen (1994 och 1996) visade sig de som tagit cannabis ha en fyrfaldig ökning av risken för depression, medan det inte förelåg någon överrisk för senare cannabismissbruk för dem som var deprimerade vid basundersökningen. Således fann man inga som helst stöd för självmedicineringshypotesen, utan data stöder antingen att cannabis förorsakade depressionen, eller också att det fanns gemensamma underliggande faktorer som först gav upphov till cannabisbruket och därefter till depression. Samma fråga belystes av Patton och medarbetare, som kom till samma resultat i en australiensisk kohortstudie av ungdomar som undersöktes vid sju olika tillfällen [441].

MDMA (Ecstasy)

3,4-metylendioxymetamfetamin (MDMA), vanligen kallat ecstasy, är en så kallad partydrog, som ger upphov till känslor av välbefinnande, ökad känsla av kontakt och empati med andra och ökad energi. Det har föreslagits att MDMA ska föras till en ny klass av kemiska substanser som ska kallas "entactogener", vilket är en grekisk ordnybildning som syftar på att "bli berörd på insidan" [415]. MDMA tömmer ut serotonin ur hjärnans serotoninneuron, vilket troligen svarar för den akuta berusningseffekten, men åstadkommer sedan toxiska effekter på serotoninneuronen, som kan registreras såväl på försöksdjur som på människor [471]. Några dagar efter intag av MDMA blir många användare dysforiska och får ökade depressionssymtom (speciellt kvinnor) och ökad aggressivitet och irritabilitet (båda könen) [588]. Effekterna på serotoninssystemet tycks kunna kvarstå så länge som 1 år efter sista intag av MDMA [209] och lätta depressionssymtom har också beskrivits en längre tid efter sista MDMA-intag [364]. Med all reservation för att det kan vara svårt att få reliabla uppgifter från droganvändare, som sällan håller sig till ett enda medel (cannabis t ex kan ju också ge upphov till depressionssymtom), så är uppgifterna ändå rätt alarmerande och behöver följas upp. En bestående svaghet i serotoninssystemet kan kanske utgöra en faktor som påverkar motståndskraften i framtida stressituationer.

Kroppsliga påfrestningar

Skallskador hos män medför en ökad risk för depression visade en studie av veteraner från andra världskriget (oddskvot 1,54). Ju svårare skallskadan var, desto större var depressionsrisken under de kommande 50 åren [183].

Många kliniker har uppfattningen att influensa och andra virusinfektioner ofta ger upphov till depression i efterförloppet. Den vetenskapliga litteraturen på området är dock begränsad [97,519].

Diet

Att dieten skulle kunna vara av betydelse för humöret och även för uppkomsten av depressionstillstånd är en urgammal tanke, som återfinns såväl hos Hippokrates som i icke-västerländsk medicin (indisk

Ayurvedisk medicin, traditionell kinesisk medicin). På senare tid har det börjat komma vetenskapliga rapporter som antyder att dieten kan ha betydelse för emotionaliteten, både hos människor och djur. Även om omfattningen av denna forskning ännu är liten, är intresset uppenbarligen stigande, bland annat pga de terapeutiska möjligheterna [444]. Det är framför allt två aspekter som tilldragit sig intresse: fetter, framför allt fleromättade fettsyror, och socker.

Fetter

Mot slutet av 1900-talet publicerades ett antal rapporter som antydde att den reduktion av fettintaget som allmänt rekommenderades och som syftade till att minska dödligheten bl a i hjärt-kärlsjukdomar, också kunde ha ogynnsamma effekter i form av en ökad suicidalitet [403]. Flera epidemiologiska studier talar också för att låga kolesterol-nivåer kan vara förenade med ökad suiciddödlighet [350,620] eller med ökade depressionssymtom [266,542].

Även om sambandet med suicidalitet inte kunnat säkerställas [404], så väckte iakttagelserna ändå ett intresse för betydelsen för hur beteendet kunde påverkas av en fettreducerad diet. I apförsök visade sig en fettreducerad kost ge signifikant ökad aggressivitet [287], möjligen beroende på effekter på serotoninssystemet [402]. I ett mycket välkontrollerat experiment med fettreducerad (25 procent av energiinnehållet) respektive fettrik (41 procent av energiinnehållet) kost visade sig friska frivilliga försökspersoner uppleva en signifikant ökning av ilska och fientlighet efter 1 månad på fettfattig kost [585].

År 1998 beskrev Hibbeln [250] ett starkt omvänt lineärt samband mellan depressionsförekomst (med data hämtade ur en multinationell epidemiologisk studie av Weissman och medarbetare [581] och fiskkonsumtion (dvs de länder där man äter mycket fisk hade lägre förekomst av depression). Hibbeln, som intresserat sig för betydelsen av fria fettsyror för neurotransmission och beteende, tolkade fyndet som relaterat till den högre tillgängligheten av omega-3-fettsyror hos fiskätare. Senare kunde Tanskanen och medarbetare i en epidemiologisk studie med 3 204 finländare visa att de som sällan (mindre än 1 gång i veckan) åt fisk hade signifikant ökad risk att ha depressiva symtom (oddskvot 1,31) [558].

Socker

Westover och Marangell använde en liknande teknik som Hibbeln i undersökningen av fiskkonsumtion och depressionsförekomst [591]. De jämförde konsumtionen av raffinerat socker i sex länder med depressionsförekomsten, återigen på grundval av Weissmans data [581], och fann en häpnadsväckande korrelation på 0,95 (dvs hög depressionsförekomst i länder med hög sockerkonsumtion), ett resultat som ännu inte syns varken ha kommenterats eller reproducerats i forskningslitteraturen.

Läkemedel

Det finns många fallbeskrivningar av depressioner som sannolikt utlösts av läkemedel som givits för andra sjukdomar. Men det finns inte mycket epidemiologisk forskning kring dessa frågor. Litteraturen kring depression som biverkan av läkemedelsbehandling har sammanfattats av Long och Kathol [357]. De studier som ligger till grund för deras översikt har vanligen undersökt depressiva symtom, i bästa fall med hjälp av skattningsskalor, men mer sällan använt diagnostiska instrument.

Blodtryckssänkande läkemedel

Behandling med det blodtryckssänkande och psykosdämpande läkemedlet *reserpin* gav ibland upphov till djupa depressioner, som ibland kunde leda till självmordsförsök. Den depressiögen effekten av reserpin är väl belagd och förefaller vara dosberoende [221].

Det finns enligt Long och Kathol stöd för att *betablockerare* (propranolol) kan ge upphov till depressionsliknande tillstånd, medan beläggen för depression vid annan antihypertensiv behandling är mer osäkra [357].

Hormoner

Depression är en väl känd biverkan vid behandling med *glukokortikoider*. I likhet med ACTH kan de ge upphov till såväl depression som hypomani och psykotiska tillstånd. *Anabola steroider* har beskrivits ge depression i ett visst antal fall även om andra biverkningar tycks vara vanligare. Det saknas enligt Long och Kathol säkra belägg för att *p-piller* skulle ge upphov till depressiva syndrom.

Östrogenreceptorblockeraren *tamoxifen*, som används vid bröstcancer, har misstänkts kunna ge depression som biverkan. En mycket välgjord prospektiv dubbelblind, placebokontrollerad studie kunde dock inte visa någon ökad depressionsgrad (mätt med CES-D) hos de tamoxifen-behandlade kvinnorna under de 5 år studien pågick [137].

Övriga läkemedel

Bland de övriga läkemedel som eventuellt kan ge depression som biverkan har nämnts *H₂-receptorblockerare*, där dokumentationen är svag. Samma gäller *antikonvulsiva läkemedel*, där den aktuella biverkan snarare torde vara sedation än depression. *Levodopa* misstänks kunna ge upphov till depression vid parkinsonbehandling, något som är svårt att belägga mot bakgrund av hur vanligt det är med depression vid Parkinsons sjukdom.

Isotretinoin (Roaccutan[®]) som används vid svår acne, har associerats med såväl depression som självmordsförsök. Några säkra belägg för sambandet finns ännu inte, däremot ett antal fallbeskrivningar.

Läkemedelsbehandling hos gamla

Som redan nämnts, är det ont om epidemiologiska studier av depression som läkemedelsbiverkan. Det finns dock en grupp människor där en sådan populationsstudie genomförts och det är gamla människor, som ju dels har fler sjukdomar och tar fler mediciner, och även har en förhöjd risk att drabbas av så kallad minor depression. Dhondt och medarbetare [145] analyserade data från LASA-studien (the Longitudinal Aging Study Amsterdam), som omfattar 2 646 mycket välundersökta äldre personer där depressionsgrad mätts med CES-D [467] och läkemedelskonsumtionen undersökts vid hembesök och intervju. Efter korrektion för andra faktorer som kan vara associerade med depression hos gamla (t ex kön, kroppslig ohälsa, socioekonomiskt status, socialt stöd, och personlighet) befanns åtta grupper av läkemedel ha ett statistiskt signifikant samband med depression. Bland dessa finns oselektiva betablockerare, där associationen finns kvar och är stark även efter att patienter med hjärtsjukdom (som ju kan öka depressionsrisken) har uteslutits. Också kalciumantagonister, kortikosteroider och bensodiazepiner fanns på denna lista. Däremot försvann associationen med ACE-hämmare och

med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) efter korrektion för andra faktorer som kan framkalla depression.

Skyddsfaktorer

Fysisk aktivitet

Att fysisk aktivitet skulle kunna ha en gynnsam effekt på depressioner har man misstänkt mycket länge och vetenskaplig forskning på området har bedrivits i flera decennier. Trots detta fann en nyligen publicerad översikt och metaanalys av Lawlor och medarbetare att den eventuella antidepressiva effekten av fysisk träning ännu inte kan anses vara vetenskapligt belagd, mest beroende på metodologiska svagheter i de publicerade studierna [335].

Huruvida fysisk träning skulle kunna ha en skyddande effekt gentemot depression är inte heller känt. Det tycks dock vara helt klart att fysisk träning medför en tillfällig höjning av stämningsläget [330,331]. Effekten tycks kunna bli bestående under en längre tid [150]. En finsk populationsstudie [246] omfattande 3 403 personer visade att de som tränade 2–3 gånger i veckan hade färre depressionssymtom, mätta med Beckskalan [48,52]. Detta skulle möjligen kunna tolkas som stöd för en depressionsförebyggande effekt.

Socialt stöd

Socialt stöd – definierat som det mått av emotionell uppbackning, konkret hjälp och tillgång till information som en människa kan påräkna från sitt sociala nätverk – är en faktor vars betydelse för depressioner man började uppmärksamma på 1970-talet [443]. Socialt stöd är på många sätt förknippat med social stress och omvälvande livshändelser. Separationer och dödsfall innebär ofta att det sociala nätverket försvagas eller trasas sönder vilket inte bara är en påfrestning i sig utan också minskar tillgången till socialt stöd. En av de hypoteser som lanserats för hur socialt stöd kan påverka psykisk ohälsa gäller just stödets funktion som buffert vid traumatiska händelser eller situationer [565]. En alterna-

tiv hypotes antar att brist på socialt stöd har en direkt sjukdomsalstrande effekt i sig, även i frånvaro av andra stressfaktorer [22].

Det finns könsskillnader i socialt stöd. Kvinnor upplever oftare än män att de får ett dåligt socialt stöd under en depressionsperiod. Kvinnor är ofta mer vana vid att ge socialt stöd än att ta emot det och när de får socialt stöd kommer det mindre ofta från en make eller partner, utan snarare från vänner och arbetskamrater [524].

De studier som beskriver sambandet mellan dåligt socialt stöd och depression, i befolkningen och i grupper av patienter, har sammanfattats av Paykel [443]. De ger ett starkt stöd för att ett samband finns, som troligen till större delen är direkt och mer handlar om hur vederbörande uppfattar det sociala stödet än hur det egentligen varit i praktiken. Det finns endast ett fåtal studier av bipolära patienter, men det finns belägg för att de som har ett sämre socialt stöd i mindre utsträckning når full remission mellan episoderna [282].

Känsla av sammanhang (Sense of coherence)

”Känsla av sammanhang” (”sense of coherence”, SOC) är ett begrepp som skapades av Antonovsky i syfte att beskriva och förklara det han kallar för ”salutogenes”, dvs varför vissa människor förblir friska och harmoniska trots vidriga omständigheter [33]. Antonovsky uppfattar SOC som en egenskap som utvecklas successivt under ungdomen och som inte förändras särskilt mycket efter 30-årsåldern. De väsentliga komponenterna i SOC är begriplighet, hanterbarhet och meningsfullhet. En individ med en stark känsla av sammanhang uppfattar alltså omvärlden som förståelig och förutsägbar, som möjlig att hantera och ingripa i, och som meningsfull och angelägen. De tre dimensionerna är mycket högt korrelerade. SOC mäts vanligen med hjälp av frågeformulär [34]. Den svenska versionen går under namnet KASAM och har använts i ganska stor utsträckning inom omvårdnadsforskningen [333]. Hög KASAM antas medföra motståndskraft mot olika typer av ohälsa och mot depressiva symtom.

De studier som mätt korrelationer mellan SOC och depression finner genomgående höga negativa korrelationer [210]. De flesta av dessa studier avser inte patienter med klinisk depression, men det finns undantag, t ex en studie av patienter med egentlig depression, där korrelationen mellan SOC och Becks depressionsskala var hög [106]. Studerar man ordalydelsen i SOC-formulären finner man att de mycket påminner om sådana upplevelser som de flesta deprimerade patienter känner igen, fastän med omvända förtecken – upplevelsen av meningslöshet, den egna oförmågan att hantera omvärldens krav, och oförmågan att mobilisera något intresse för den. Detta leder naturligt till frågan om SOC och de olika depressionsskalorna kanske mäter samma dimension, snarare än som man trott att låg SOC skulle predicera depression. Det finns flera sätt att undersöka detta. Ett är att som Schnyder och medarbetare undersöka stabiliteten av SOC under längre tid [509]. Deras undersökning visade att även om SOC var relativt stabil under en period av 6–12 månader, så kunde en livshotande olyckshändelse medföra förändringar. En annan är att undersöka om hög SOC skyddar mot depression i en svår psykosocial situation. En sådan empirisk studie gjordes av Amirkhan och Greaves [13] och gav visst stöd för att hög SOC förutsa lägre depressionsgrad (mätt med CES-D [467]). Den mest kritiska studien, nämligen om en effektiv behandling av depression med läkemedel eller elbehandling också höjer SOC, tycks ännu inte ha genomförts.

Robusthet (hardiness) och självförtroende (self-efficacy)

Känsla av sammanhang är besläktat med flera andra begrepp från personlighets- och socialpsykologin, t ex begreppet ”hardiness” (ungefärligen ”tuffhet”, motståndskraft). Kobasa beskriver fyra komponenter av ”hardiness”, nämligen stark självkänsla, en upplevelse av meningsfullhet, en attityd av att omgivningen är påverkbar, och en intern ”locus-of-control”, egenskaper som onekligen påminner mycket om Antonovskys tre dimensioner [316]. En högre grad av ”hardiness” har i empiriska undersökningar visat sig medföra lägre grad av ohälsa, både mental och kroppslig, i anslutning till påfrestningar [317,514].

Ett annat besläktat begrepp är Banduras ”self-efficacy”, som väl närmast kan översättas som ”självförtroende”, och som avser en övertygelse

om att man har förmågan att klara av en påfrestning eller uppnå sina mål [40]. Enligt Bandura kan en låg "self-efficacy" leda till känslor av depression och förtvivlan, och det finns ett antal empiriska undersökningar som talar för ett samband [41]. En mycket intressant och mer dynamisk bild av hur detta samband kan se ut ges av Maciejewski och medarbetare, som har gjort en så kallad "path analysis" av data från 2 858 individer som undersökts vid två tillfällen med bl a mått på "self-efficacy", negativa livshändelser och depression [363]. Den bild som framtonar är en ond cirkel, som börjar med en negativ livshändelse, som hos en individ som har en låg "self-efficacy" leder till en depression. Denna första depression medför sedan att individen blir mer sårbar för upplevelsen av framtida negativa livshändelser, som i sin tur ytterligare underminerar självförtroendet. Detta kan så småningom medföra ytterligare depressioner och så fortsätter den onda cirkeln.

Religiositet

Det finns vissa belägg för en hälsofrämjande effekt av ett religiöst engagemang, och det har också hävdats att religiositet kan ha en skyddande effekt mot depression [372]. Det finns belägg för att detta kan vara sant, men bara i vissa sammanhang. I ett europeiskt samarbetsprojekt visades att bland äldre romersk-katolska kvinnor var kyrksamhet förknippad med lägre frekvens av depression [87]. Men saken är långt mer komplicerad än så. Om man går i kyrkan eller inte är bara en aspekt av religiositet och i flera översiktsartiklar från senare tid framhävs behovet av mer nyanserade studier av olika aspekter av religiöst engagemang [322,378]. De fåtal sådana studier som genomförts antyder att ett socialt religiöst liv kan vara depressionsförebyggande, medan vissa andra typer av religiositet kan vara depressiögena. Privatreligiositet tycks vara mindre relevant i depressionssammanhang [37,378].

Hur komplicerade samband det kan röra sig om framgår av Miller och medarbetares uppföljning av deprimerade barn med friska kontrollbarn [395]. För de kvinnor som inte varit deprimerade som barn innebar ett personligt religiöst engagemang ett skydd mot depression i vuxen ålder, medan samma typ av engagemang kraftigt ökade risken för vuxen-depression för de kvinnor som varit deprimerade som barn. För män

som varit deprimerade som barn var risken att bli deprimerad som vuxen signifikant mindre för dem som var katoliker jämfört med protestanter, medan detta saknade betydelse för dem som inte varit deprimerade som barn. Uppenbarligen krävs det fler och mer ingående undersökningar innan några mer definitiva slutsatser kan dras om religiositetens eventuella depressionsförebyggande effekt. Sådana undersökningar bör givetvis också inkludera andra religioner än de kristna och andra typer av socialt och ideellt engagemang än det religiösa.

Placeboeffekter i depressionsbehandling

För några år sedan utbröt en hetsig diskussion i den amerikanska psykologföreningens internettidskrift *Prevention*, där två psykologer, Kirsch och Sapirstein, publicerat ett försök att uppskatta den relativa storleksordningen mellan effekter av det naturliga sjukdomsförloppet, den antidepressiva effekten av olika läkemedel och placeboeffekten vid depression [313]. Som den efterföljande diskussionen på nätet visade, fanns många metodologiska frågetecken i författarnas metaanalys av 19 kliniska placebokontrollerade prövningar, där skattningen av förloppseffektens storlek gjordes på basen av andra kontrollerade prövningar av psykoterapi vid depression. Resultaten av Kirsch och Sapirsteins sammanställning var emellertid minst sagt uppseendeväckande: medan antidepressiva och det naturliga förloppet svarade för vardera en fjärdedel av effekten, förklarade placeboeffekten inte mindre än hälften av förbättringen. "Can placebo be the cure?" var rubriken på en kommenterande artikel kring frågan i *Science* året därpå [172].

Andrews tog upp frågan i en ledare i *British Journal of Psychiatry*, och kunde visa att placeboeffekterna just vid depression var utomordentligt stora, som framgår av Tabell 7 [18].

Tabell 7 Effektstorlekar (standarddeviationsenheter) av placebo och aktiv läkemedelsbehandling vid några psykiatriska tillstånd.

Diagnos	Placebo, effektstorlek	Aktiv behandling, effektstorlek	Placeboeffekt, procent av behandlingseffekt
Depression	0,93	1,54	60
Generaliserad ångest	0,71	1,32	53
Agorafobi	0,35	1,5	23
Tvångssyndrom	0,23	1,08	21
Schizofreni	0	0,89	

Andrews [18].

Placeboeffekter av denna storleksordning väcker onekligen många frågor. En fråga är naturligtvis hur det kan komma sig att en sjukdom där man så lätt kan få positiva resultat med placebo samtidigt är så invalidiserande och ger upphov till så stora mått av lidande, dysfunktion och sociala konsekvenser inte bara för individen själv utan också för anhöriga, kanske framför allt barnen. Är det möjligen så att det som mäts i kliniska prövningar, som ju vanligen är symtomförbättring under mycket begränsad tid, helt enkelt inte är ett relevant mått på depressionsjukdomen? Eller är det så att det som ter sig som en placeboförbättring till stor del är ett resultat av ett naturligt fluktuerande förlopp? Om den vanliga durationen av en depression är 3 månader och patienterna inte kommer till behandling omedelbart, förefaller det sannolikt att många spontana remissioner hinner inträffa under en prövning som pågår minst 6 veckor. Kanske det vore rimligare att uppskatta storleksordningen av behandlingseffekten på betydligt längre sikt än vad som idag är fallet, för att ha en möjlighet att se hur stora effekterna av själva behandlingen egentligen är, antingen det rör sig om läkemedel eller om psykoterapi.

En andra fråga är om placeboeffektens storlek varierar mellan prövningar, och kanske mellan olika typer av depressioner. Så tycks definitivt vara fallet. Walsh och medarbetare har gått igenom 75 kliniska prövningar av antidepressiva med placebokontroller publicerade mellan åren 1981 och 2000 och fann att andelen patienter som svarade på placebo tilltog med åren och ökade med ungefär 7 procent för varje decennium [573a]. Khan och medarbetare undersökte placeboeffekterna i Förenta Staternas Food and Drug Administrations databas, som innehåller såväl prövningar som visar effekt av nya läkemedel (som har större chans att bli publicerade i vetenskapliga tidskrifter) som sådana som inte visar någon skillnad (som har mycket mindre utsikt att bli publicerade) [308, 309]. De fann att skillnaden mellan placebo och aktivt läkemedel var avsevärt mycket större i sådana prövningar som inkluderade patienter med djup depression. Ju högre svårighetsgrad, desto mindre var placebo-reaktionen. Dessa undersökningar är mycket betydelsefulla i den diskussion som fortfarande pågår om det är etiskt acceptabelt att använda placebo som jämförelsesubstans i prövningen av nya läkemedel. Om placeboeffekten är så variabel, så är det omöjligt att dra korrekta slutsatser om ett nytt medels eventuella effekt innan det har jämförts med placebo i en randomiserad prövning [326]. Om man i ett sådant läge förlitar sig på historiska kontroller, kan man råka ut för att godkänna läkemedel som är både ineffektiva och dyrbara, men riskerar att ges till mycket stora grupper av människor, vilket ter sig närmast mer oetiskt än att fördröja effektiv behandling för en liten grupp människor som inkluderas i en prövning och som har givit sitt informerade samtycke. Man kan också riskera att förkasta läkemedel som kanske är effektiva, men bara i en mindre subgrupp (t ex de svårare depressioner där placeboeffekten är som minst).

En tredje fråga är vad som egentligen händer, psykologiskt och fysiologiskt, när en patient förbättras på placebo. Intill helt nyligen har detta inte ansetts vara någon särskilt viktig fråga för forskningen, men eftersom placeboeffekter är en så viktig aspekt i all medicinsk behandling förefaller det högeligen angeläget att utreda den närmare. Nya "imaging"-tekniker har gjort det möjligt. Funktionella och neuroanatomiska underlag för placeboeffekter har visats, t ex vid smärta [450] och vid Parkinsons sjukdom [140]. En PET-studie som mäter

blodflöde vid placebo eller fluoxetinbehandling av unipolärt deprimerade, sjukhusvårdade män har publicerats [376]. Den visar att patienter som förbättrats i sin depression, oavsett om det skett med fluoxetinbehandling eller placebo (som i detta fall också inkluderade 6 veckors vistelse i en terapeutisk miljö och gruppterapi), hade likartade flödesförändringar i vissa hjärnregioner (ökning framför allt i prefrontal hjärnbark och bakre cingulum, minskning i subgenual cingulum) medan de fluoxetinbehandlade som förbättrades hade ytterligare förändringar (ökning regionalt i hjärnstammen och minskning i striatum, hippocampus och främre insula). Studien var liten och måste upprepas men är onekligen mycket intressant.

Prevention

Att depressioner är så vanliga och så jämförelsevis sällan kommer till behandling, talar för att mycket vore att vinna med prevention. Såväl i Förenta Staterna som i Storbritannien och även i Finland och nu också Danmark, har man genomfört sådana preventionsprogram som framför allt syftat till att öka medvetenheten om depression, om riskerna men också om behandlingsbarheten. Dessa program har i allmänhet ej fått någon vetenskaplig utvärdering men har ändå oftast uppfattats som framgångsrika. Upplägg och resultat har sammanfattats av Agerberg i en bilaga till den svenska nationella folkhälsokommitténs rapport om psykisk ohälsa [7]. Vissa av programmen, t ex det engelska, har framför allt riktats mot primärvårdens läkare och följer därmed ett intressant svenskt exempel, nämligen den utbildningssatsning som genomfördes på Gotland under några år på 1980-talet [494] och som bl a medförde en nedgång av antalet suicid på ön [493].

Depressioner debuterar ofta i unga år och det lilla fåtal program som utvärderats vetenskapligt riktar sig i allmänhet till barn eller ungdomar, även om det finns undantag. Vanligen har man först försökt isolera högriskgrupper, snarare än att gå ut med prevention till alla. Det finns uppenbara ekonomiska skäl till att rikta preventionsprogrammen och sådana riktade program är också lättare att utvärdera vetenskapligt. En diskussion av för- och nackdelar med de båda typerna av prevention för barn finns hos Offord och medarbetare [422].

Ett litet antal framgångsrika program har redovisats. Clarke och medarbetare [115] fann ett minskat antal depressionssymtom och minskat antal depressionsepisoder, hos barn till affektivt sjuka föräldrar som randomiserats till ett preventionsprogram jämfört med dem som fick sedvanlig behandling, och Gladstone och Beardslee [217] arbetade, likaledes framgångsrikt, med en likartad grupp. Seligman prövade ett kognitivt preventionsprogram hos collegestudenter som på grundval av frågeformulär ansågs vara i riskzonen för depression och fann en minskning av antalet medelsvåra depressioner, däremot inte av djupa depressioner (som var ovanliga) [513]. Seligmans forskargrupp har också genomfört preventionsprogram med barn från olika kulturer med växlande framgång [100,615]. Andrews och medarbetare sammanfattar sammanlagt nio studier av prevention för barn och ungdomar och konkluderar att de beskrivna programmen i allmänhet fungerar [17]. Problemet är inte så mycket att konstruera fungerande program, som att få dem implementerade i större skala. Det finns ett stort behov av att skapa preventionsstrategier som kan användas i stora grupper och utan tillgång till högkvalificerad personal. Experiment med internetbaserade strategier är angelägna, liksom utbildning av lekmän som kan leda preventionsprogram, och försök med prevention av arbetsrelaterade depressioner genom intervention på arbetsplatsen [464].

Kanske finns det också anledning att göra preventionsförsök som är avsedda inte så mycket att undvika depression, som att höja den allmänna livskvaliteten. I detta kapitel som inleddes med en diskussion av den psykologiska forskningen kring vad som kan göra människor nedstämda och olyckliga, kan det kanske finnas skäl att avsluta med att påminna att det också finns en psykologisk forskning kring vilka faktorer som gör människor lyckliga. Seligman, mannen bakom begreppet inlärld hjälplöshet, har ägnat de senaste åren av sin forskarbana åt att försöka skapa en "positiv psykologi", som belyser just dessa frågor med vetenskaplig metodik [512].

Det faktum att tidig vanvård, övergrepp och otrygg anknytning tycks predisponera för depression visar på en ännu tidigare möjlighet för prevention. För att citera psykoterapiforskaren och psykoanalytikern Peter Fonagy: "Vi tror kanske inte att en trygg anknytning kan ge ett

säkert skydd, men blotta misstanken om att en otrygg anknytning kan skapa en sårbarhet, och det faktum att det är orealistiskt att tro att vi ska kunna skydda våra barn från alla sociala svårigheter, medför att det krävs av oss som ett civiliserat samhälle att vi gör allt vi kan för att undvika en situation där våra barn har otillräckliga psykologiska resurser för att hantera de svårigheter som de oundgängligen kommer att möta” [187]. Med andra ord, allt som görs för att barn inte ska utsättas för vanvård och övergrepp och för att de ska få en trygg anknytning till sina föräldrar, bör löna sig också i termer av färre depressioner när de blir vuxna, vilket i sin tur kan ge ännu färre depressioner i nästa generation.

De flesta av de modeller för hur depressioner uppkommer som diskuterats i detta kapitel visar på ett samspel mellan olika orsaker, som förorsakar onda cirklar. Exakt hur dessa cirklar ser ut vet vi ännu inte, men att de finns talar starkt för att det inte bara finns en enda behandling som är effektiv mot depression och inte heller en enda preventionsmodell. Hur det förhåller sig med var och en av de olika behandlingarnas effektivitet är ämnet för resten av denna bok.

Referenser

1. Aalto-Setälä T, Marttunen M, Tuulio-Henriksson A, Poikolainen K, Lonnqvist J. One-month prevalence of depression and other DSM-IV disorders among young adults. *Psychol Med*. 2001;31:791-801.
2. Abraham K. Versuch einer Entwicklungsgeschichte der Libido auf Grund der Psychoanalyse seelischer Störungen. Leipzig: Internationaler Psychoanalytischer Verlag; 1927.
3. Adams KB. Depressive symptoms, depletion, or developmental change? Withdrawal, apathy, and lack of vigor in the Geriatric Depression Scale. *Gerontologist*. 2001;41:768-77.
4. Agargün M, Kara H, Solmaz M. Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997;58:249-51.
5. Agargün M, Kara H, Solmaz M. Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*. 1997;31:377-81.
6. Agerberg M. Ut ur mörkret, en bok om depressioner. Stockholm: Norstedts Förlag; 1998.
7. Agerberg M. Kampanjer som räddar liv. Folkhälsokampanjer om depressioner – en internationell översikt. Stockholm: Nationella folkhälsokommittén, underlagsrapport nr 10, Psykisk ohälsa; 1999.
8. Ahlberg AC, Ljung T, Rosmond R, McEwen B, Holm G, Akesson HO, Björntorp P. Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men. *Psychiatry Res*. 2002;112:101-10.
9. Ainsworth MS, Blehar MC, Waters E, Wall S. Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum; 1978.
10. Alexopoulos GS, Buckwalter K, Olin J, Martinez R, Wainscott C, Krishnan KR. Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment. *Biol Psychiatry*. 2002;52:543-58.
11. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-22.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.
13. Amirkhan JH, Greaves H. Sense of coherence and stress: The mechanics of a healthy disposition. *Psychology & Health*. 2003;18:31-62.
14. Andersson E, Forslund K, Gustavsson P, Åsberg M. Symptoms in Borderline Personality Disorder – a new self-rating scale. Manuskript, 2003.
15. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*. 2002;37:316-25.
16. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987;2:1483-6.

17. Andrews B, Qian M, Valentine JD. Predicting depressive symptoms with a new measure of shame: The Experience of Shame Scale. *Br J Clin Psychol.* 2002;41: 29-42.
18. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *Br J Psychiatry.* 2001;178:192-4.
19. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ.* 2001;322: 419-21.
20. Andrews G, Issakidis C, Carter G. Shortfall in mental health service utilisation. *Br J Psychiatry.* 2001;179:417-25.
21. Andrews G, Peters L. The psychometric properties of the Composite International Diagnostic Interview. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998;33:80-8.
22. Aneshensel CS, Stone JD. Stress and depression: a test of the buffering model of social support. *Arch Gen Psychiatry.* 1982; 39:1392-6.
23. Angold A, Costello EJ, Worthman CM. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med.* 1998;28:51-61.
24. Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Berlin: Springer; 1966.
25. Angst J. The epidemiology of depressive disorders. *European Neuropsychopharmacology.* 1995;5:95-98.
26. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of Affective Disorders.* 1998;50: 143-51.
27. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders.* 2001;67:3-19.
28. Angst J, Merikangas KR. Multi-dimensional criteria for the diagnosis of depression. *J Affect Disord.* 2001;62:7-15.
29. Angst J, Perris C. The nosology of endogenous depression: Comparison of the results of two studies. *International Journal of Mental Health.* 1972;1:145-58.
30. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1995;146:5-16.
31. Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1995;146:17-23.
32. Angst J, Sellaro R, Merikangas K. Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry.* 2000;41:39-47.
33. Antonovsky A. Unraveling the mystery of health. San Francisco: Jossey-Bass; 1987.
34. Antonovsky A. The structure and properties of the Sense of Coherence scale. *Social Science & Medicine.* 1993;36: 725-33.
35. Austin MP, Lumley J. Antenatal screening for postnatal depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107:10-7.
36. Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V,

- Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry*. 2001;179:308-16.
37. Baetz M, Larson DB, Marcoux G, Bowen R, Griffin R. Canadian psychiatric inpatient religious commitment: an association with mental health. *Can J Psychiatry*. 2002;47:159-66.
38. Bagedahl-Strindlund M, Monsen Borjesson K. Postnatal depression: a hidden illness. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98:272-5.
39. Bagedahl-Strindlund M, Ruppert S. Parapartum mental illness: a long-term follow-Up study. *Psychopathology*. 1998;31:250-9.
40. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*. 1977;84:191-215.
41. Bandura A. Self-efficacy: the exercise of control. New York: Freeman; 1997.
42. Barrick CB, Taylor D, Correa EI. Color sensitivity and mood disorders: biology or metaphor? *J Affect Disord*. 2002;68:67-71.
43. Beardslee WR, Versage EM, Gladstone TR. Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:1134-41.
44. Beatson J, Taryan S. Predisposition to depression: the role of attachment. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37:219-25.
45. Bech P. The Cronholm-Ottosson Depression Scale: the first depression scale designed to rate changes during treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84:439-45.
46. Bech P. The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106:252-64.
47. Bech P, Stage KB, Nair NP, Larsen JK, Kragh-Sorensen P, Gjerris A. The Major Depression Rating Scale (MDS). Inter-rater reliability and validity across different settings in randomized moclobemide trials. Danish University Antidepressant Group. *J Affect Disord*. 1997;42:39-48.
48. Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat*. 1961;4:561-71.
49. Beck AT. Thinking and depression: I. Idiosyncratic content and cognitive distortions. *Arch Gen Psychiat*. 1963;9:324-33.
50. Beck AT. Thinking and depression: II. Theory and therapy. *Arch Gen Psychiat*. 1964;10:561-71.
51. Beck AT. Cognitive therapy of depression: new perspectives. In: P. Clayton and J. Barrett, editors. *Treatment of depression: old controversies and new approaches*. New York: Raven Press; 1983.
52. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: The depression inventory. In: P. Pichot, editor. *Psychological Measurements in Psychopharmacology*; 1974. p. 151-69.
53. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford; 1979.

54. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *Journal of Clinical Psychology*. 1984;40:1365-67.
55. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry*. 1999;174:307-11.
56. Beekman AT, Deeg DJ, Braam AW, Smit JH, Van Tilburg W. Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization. *Psychol Med*. 1997;27:1397-409.
57. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, Bryant-Comstock L. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:483-95.
58. Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, DeBattista C, Baulieu EE, Schold C, Schatzberg AF. An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 2002;52:386-92.
59. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2001;178:399-405.
60. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:651-68; discussion 69-70.
61. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia – focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992;22:607-15.
62. Ben-Porath D. Stigmatization of individuals who receive psychotherapy: An interaction between help-seeking behavior and the presence of depression. *J Soc Clin Psychol*. 2002;21:400-13.
63. Bernazzani O, Saucier JF, David H, Borgeat F. Psychosocial predictors of depressive symptomatology level in postpartum women. *J Affect Disord*. 1997;46:39-49.
64. Bernet CZ, Stein MB. Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. *Depress Anxiety*. 1999;9:169-74.
65. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1132-6.
66. Berto P, D'Ilario D, Ruffo P, Di Virgilio R, Rizzo F. Depression: cost-of-illness studies in the international literature, a review. *J Ment Health Policy Econ*. 2000;3:3-10.
67. Beskow J. Suicide and mental disorder in Swedish men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1979;1-138.
68. Bieling PJ, MacQueen GM, Marriot MJ, Robb JC, Begin H, Joffe RT, Young LT. Longitudinal outcome in patients with bipolar disorder assessed by life-charting is influenced by DSM-IV personality disorder symptoms. *Bipolar Disord*. 2003;5:14-21.
69. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc*

- Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1998;33: 587-95.
70. Bijl RV, van Zessen G, Ravelli A, de Rijk C, Langendoen Y. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS): objectives and design. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1998; 33:581-6.
71. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. 2002;52:69-77.
72. Blair-West G, Mellsop G, Eyeson-Annan M. Down-rating lifetime suicide risk in major depression. 1997;95:259-63.
73. Bland RC. Investigations of the prevalence of psychiatric disorders. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1988;338:7-16.
74. Blaney PH. Affect and memory: a review. Psychol Bull. 1986;99:229-46.
75. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003;58:249-65.
76. Blazer DG, Burchett BB, Fillenbaum GG. APOE epsilon4 and low cholesterol as risks for depression in a biracial elderly community sample. Am J Geriatr Psychiatry. 2002;10:515-20.
77. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. Am J Psychiatry. 1994;151:979-86.
78. Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. Compr Psychiatry. 2003;44:234-46.
79. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. Am J Psychiatry. 2000;157:924-30.
80. Bolton P, Neugebauer R, Ndogoni L. Prevalence of depression in rural Rwanda based on symptom and functional criteria. Journal of Nervous & Mental Disease. 2002;190:631-37.
81. Bonicatto SC, Dew MA, Zaratiegui R, Lorenzo L, Pecina P. Adult outpatients with depression: Worse quality of life than in other chronic medical diseases in Argentina. Social Science & Medicine. 2001;52:911-19.
82. Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. Am J Psychiatry. 2001;158:2033-7.
83. Bowlby J. Attachment and Loss: Volume 1 Attachment. London: Penguin education; 1981 (1969).
84. Bowlby J. Attachment and Loss, Volume 2 Separation: anxiety and anger. London: Penguin education; 1981 (1973).
85. Bowlby J. Attachment and Loss, Volume 3 Loss: Sadness and depression. London: Penguin education; 1981 (1980).
86. Boyce P, Hadzi-Pavlovic D. Issues in classification: I. Some historical aspects. In: G. Parker and D. Hadzi-Pavlovic,

- editors. *Melancholia, a disorder of movement and mood*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 9-19.
87. Braam AW, Van den Eeden P, Prince MJ, Beekman AT, Kivela SL, Lawlor BA, et al. Religion as a cross-cultural determinant of depression in elderly Europeans: results from the EURODEP collaboration. *Psychol Med*. 2001;31:803-14.
 88. Brady EU, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychol Bull*. 1992;111:244-55.
 89. Brady LS, Whitfield HJ, Jr., Fox RJ, Gold PW, Herkenham M. Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications. *J Clin Invest*. 1991;87:831-7.
 90. Brooks-Gunn J, Warren MP. Biological and social contributions to negative affect in young adolescent girls. *Child Dev*. 1989; 60:40-55.
 91. Brostedt EM, Pedersen NL. Stressful life events and affective illness. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:208-15.
 92. Brown GW. Emotion and clinical depression: an environmental view. In: M. Lewis and J. M. Haviland-Jones, editors. *Handbook of emotions*. 2 ed. London & New York: The Guilford Press; 2000. p. 75-90.
 93. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:525-34.
 94. Brown SA, Inaba RK, Gillin JC, Schuckit MA, et al. Alcoholism and affective disorder: Clinical course of depressive symptoms. *Am J Psychiatry*. 1995;152: 45-52.
 95. Bunney WE, Jr., Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;13:483-94.
 96. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, Fauerbach JA. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88:337-41.
 97. Cadie M, Nye FJ, Storey P. Anxiety and depression after infectious mononucleosis. *Br J Psychiatry*. 1976;128:559-61.
 98. Cadoret RJ. Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psychiatry*. 1978;135:463-6.
 99. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun*. 2003;17 Suppl 1: S119-24.
 100. Cardemil EV, Reivich KJ, Seligman MEP. The prevention of depressive symptoms in low-income minority middle school students. *Prevention & Treatment*. 2002;5, article 8.
 101. Carney MWP, Roth M, Garside RF. The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of E.C.T. response. 1965;3: 659-74.
 102. Carpenter K, Hasin D, Allison D, Faith M. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts:

- results from a general population study. *Am J Publ Health*. 2000;90:251-7.
103. Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:292-304.
 104. Carroll BJ, Fielding JM, Blashki TG. Depression rating scales. A critical review. *Arch Gen Psychiatr*. 1973;28:361-66.
 105. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, Sharpe M. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000;356:122-6.
 106. Carstens JA, Spangenberg JJ. Major depression: a breakdown in sense of coherence? *Psychol Rep*. 1997;80:1211-20.
 107. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002;297:851-4.
 108. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301:386-89.
 109. Cassidy F, Ahearn E, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode. *Psychol Med*. 2000;30:403-11.
 110. Chakrabarti S, Gill S. Coping and its correlates among caregivers of patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Bipolar Disord*. 2002;4:50-60.
 111. Chakrabarti S, Kulhara P, Verma SK. Extent and determinants of burden among families of patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;86:247-52.
 112. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:453-60.
 113. Chang W. A cross-cultural study of depressive symptomatology. *Cult Med Psychiatry*. 1985;9:295-317.
 114. Clark LA, Watson D, Mineka S. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*. 1994;103:103-16.
 115. Clarke GN, Hornbrook M, Lynch F, Polen M, Gale J, Beardslee W, et al. A randomized trial of a group cognitive intervention for preventing depression in adolescent offspring of depressed parents. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:1127-34.
 116. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:573-88.
 117. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Trestman RL, Gabriel SM, Cooper TB, Siever LJ. Serotonin function in human subjects: intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatry Res*. 1997;73:1-14.
 118. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1147-56.
 119. Cole-Detke H, Kobak R. Attachment processes in eating disorder and depression. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*. 1996;64:282-90.
 120. Cooper JE, Kendell R, Gurland B, Sharpe L, Copeland J. *Psychiatric diagnosis in New York and London: A comparison*

tive study of mental hospital admissions. London: Oxford University Press; 1972.

121. Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA, Owens MJ, Friedman S, Gorman JM, Nemeroff CB. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93:1619-23.

122. Coplan JD, Smith EL, Altemus M, Scharf BA, Owens MJ, Nemeroff CB, et al. Variable foraging demand rearing: sustained elevations in cisternal cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in adult primates. *Biol Psychiatry*. 2001;50:200-4.

123. Correa H, Duval F, Mokrani M, Bailey P, Treméau F, Staner L, et al. Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res*. 2000;93:189-99.

124. Cox JL. Depression after childbirth. In: E. S. Paykel, editor. *Handbook of affective disorders*, second edition. 2nd edition ed. New York: The Guilford Press; 1992. p. 569-83.

125. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987; 150:782-6.

126. Critchley H. Emotion and its disorders. *British Medical Bulletin*. 2003;65: 35-47.

127. Cronholm B, Ottosson J-O. Experimental studies of the mode of action

of electroconvulsive therapy. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1960;35:

128. Cronholm B, Ottosson J-O. Memory functions in endogenous depression: Before and after electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiat*. 1961;5:193-99.

129. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443-54.

130. Cyranowski J, Frank E, Young E, Shear K. Adolescent onset of gender difference in lifetime rates of major depression. A theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:21-7.

131. Damasio AR. *Känslan av att leva* (original title: *The feeling of what happens*). Stockholm: Natur och Kultur; 2002, (1999).

132. Damasio AR. *Looking for Spinoza: Joy, sorrow and the feeling brain*. Orlando, FL: Harcourt, Inc; 2003.

133. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*. 2003;65:347-56.

134. Darwin C, Ekman P. *The expression of the emotions in man and animals* (3rd ed.): (1872, reprinted 1998). xxxvi, 472pp.; 1872.

135. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation - a possible prelude to violence. *Science*. 2000;289: 591-4.

136. Davies AD, Davies C, Delpo MC. Depression and anxiety in patients undergoing diagnostic investigations for head

- and neck cancers. *Br J Psychiatry*. 1986; 149:491-3.
137. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) Randomized Study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1615-23.
138. De Graaf R, Bijl RV, Ravelli A, Smit F, Vollebergh WA. Predictors of first incidence of DSM-III-R psychiatric disorders in the general population: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106:303-13.
139. de Groot M, Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63:619-30.
140. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001;293:1164-6.
141. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:411-8.
142. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Heninger GR, Gelenberg AJ, Charney DS. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull*. 1993; 29:389-96.
143. Denton WH, Golden RN, Walsh SR. Depression, marital discord and couple therapy. *Current Opinion in Psychiatry*. 2003;16:29-34.
144. Derogatis LR, et al. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. *Behavioral Science*. 1974;19:1-15.
145. Dhondt TD, Beekman AT, Deeg DJ, Van Tilburg W. Iatrogenic depression in the elderly. Results from a community-based study in the Netherlands. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37: 393-8.
146. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature*. 2003;423:599-602.
147. Dickens C, Jackson J, Tomenson B, Hay E, Creed F. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics*. 2003;44:209-15.
148. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*. 2002;64:52-60.
149. Dickens C, McGowan L, Dale S. Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*. 2003;65:369-75.
150. DiLorenzo TM, Bargman EP, Stucky-Ropp R, Brassington GS, Frensch PA, LaFontaine T. Long-term effects of aerobic exercise on psychological outcomes. *Preventive Medicine*. 1999;28: 75-85.
151. Dolan RJ. Emotion, cognition, and behavior. *Science*. 2002;298:1191-4.

152. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS. Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. *Psychol Med*. 1994;24:849-57.
153. Dowrick C, Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dunn G, Dalgard OS, Lehtinen V, et al. From epidemiology to intervention for depressive disorders in the general population: the ODIN study. *World Psychiatry*. 2002;1: 169-74.
154. Draguns J, Tanaka-Matsumi J. Assessment of psychopathology across and within cultures: issues and findings. *Behaviour Research & Therapy*. 2003;41: 755-76.
155. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000; 48:813-29.
156. Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:420-44.
157. Driessen M, Meier S, Hill A, Wetterling T, Lange W, Junghanns K. The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol & Alcoholism*. 2001;36:249-55.
158. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54:597-606.
159. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. Rapid cycling manic depressive patients. *Comprehensive Psychiatry*. 1977;18: 561-66.
160. Ekelund V. Bön (Dithyramber i aftonglans). In: Vilhelm Ekelund Dikter. Stockholm: Albert Bonnier; 1951/1906.
161. Ekelöf G. Korollarium till skymningen, i diktsamlingen Sent på jorden. In: R. Ekner, editor. Gunnar Ekelöfs Skrifter I. Stockholm: Albert Bonniers förlag; 1932 (1991).
162. Ekman P. An argument for basic emotions. *Cognition & Emotion*. 1992;6: 169-200.
163. Ekselius L, Bengtsson F, von Knorring L. Non-compliance with pharmacotherapy of depression is associated with a sensation seeking personality. *International Clinical Psychopharmacology*. 2000;15:273-78.
164. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46: 971-82; discussion 83.
165. Elliot R. The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*. 1998;2:447-54.
166. Elliott R, Sahakian BJ, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:74-82.
167. Elliott R, Sahakian BJ, Michael A, Paykel ES, Dolan RJ. Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med*. 1998;28:559-71.

168. Emmanuel J, Simmonds S, Tyrer P. Systematic review of the outcome of anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;35-41.
169. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Rintelmann JW, Roffwarg HP. Children with major depression show reduced rapid eye movement latencies. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:119-24.
170. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiat.* 1978;35:837-44.
171. Enns MW, Cox BJ. Personality dimensions and depression: Review and commentary. *Canadian Journal of Psychiatry – Revue Canadienne de Psychiatrie.* 1997;42:274-84.
172. Enserink M. Can the placebo be the cure? *Science.* 1999;284:238-40.
173. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics.* 1999;40:57-63.
174. Fadden G, Bebbington P, Kuipers L. The burden of care: the impact of functional psychiatric illness on the patient's family. *Br J Psychiatry.* 1987;150:285-92.
175. Fadden G, Bebbington P, Kuipers L. Caring and its burdens. A study of the spouses of depressed patients. *Br J Psychiatry.* 1987;151:660-7.
176. Fairbanks LA, Melega WP, Jorgensen MJ, Kaplan JR, McGuire MT. Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vervet monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24:370-78.
177. Faith MS, Matz PE, Jorge MA. Obesity-depression associations in the population. *J Psychosom Res.* 2002;53:935-42.
178. Farmer A, Redman K, Harris T, Mahmood A, Sadler S, Pickering A, McGuffin P. Neuroticism, extraversion, life events and depression. The Cardiff Depression Study. *Br J Psychiatry.* 2002;181:118-22.
179. Farrin L, Hull L, Unwin C, Wykes T, David A. Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:98-104.
180. Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, Clark DC, Young MA, Hedeker D, Gibbons R. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1990;147:1189-94.
181. Feeney JA, Noller P, Hanrahan M. Assessing adult attachment. In: Sperling, Michael B. (Ed); Berman, William H. (Ed). (1994). *Attachment in adults: Clinical and developmental perspectives.* (pp. 128-152). xxi, 360pp.; 1994.
182. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr., Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;26:57-63.
183. Fergusson DM, Woodward LJ. Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depres-

- sion. Arch Gen Psychiatry. 2002;59:225-31.
184. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, Calabrese JR. Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. Bipolar Disord. 2001;3:202-10.
185. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID). New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research; 1995.
186. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. Clinical Journal of Pain. 1997;13:116-37.
187. Fonagy P. Prevention, the appropriate target of infant psychotherapy, plenarföredrag. In: Sixth World Congress of the World Association for Infant Mental Health; 1996; Tampere, Finland; 1996.
188. Fonagy P, Leigh T, Steele M, Steele H, Kennedy R, Mattoon G, et al. The relation of attachment status, psychiatric classification, and response to psychotherapy. Journal of Consulting & Clinical Psychology. 1996;64:22-31.
189. Forsell Y. Predictors for Depression, Anxiety and psychotic symptoms in a very elderly population: data from a 3-year follow-up study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2000;35:259-63.
190. Forsell Y, Corder EH, Basun H, Lannfelt L, Viitanen M, Winblad B. Depression and dementia in relation to apolipoprotein E polymorphism in a population sample age 75+. Biol Psychiatry. 1997;42:898-903.
191. Forsell Y, Lundberg I, Damström Thakker K, Wicks S, Hällström T. Prevalence of psychiatric disorders in an adult population in Stockholm, Sweden. Results from the PART-study. Submitted for publication, 2003.
192. Forsell Y, Winblad B. Major depression in a population of demented and nondemented older people: prevalence and correlates. J Am Geriatr Soc. 1998;46:27-30.
193. Forsell Y, Winblad B. Incidence of major depression in a very elderly population. Int J Geriatr Psychiatry. 1999;14:368-72.
194. Frank E, Anderson B, Reynolds CI, Ritenour A, Kupfer D. Life events and the research diagnostic criteria endogenous subtype: a confirmation of the distinction using the Bedford College methods. Arch Gen Psychiatr. 1994;51:519-24.
195. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatry. 1991;48:851-5.
196. Fris I, Litin EM, Pearson JS. Comparison of psychiatric symptoms in carcinoma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. Am J Psychiatry. 1967;123:1553-62.
197. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:627-36.

198. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*. 1993;270:1819-25.
199. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:999-1005.
200. Freud S. Sorg och melankoli. In: C. Crafoord, L. Sjögren and B. Warren, editors. *Metapsykologi*. Stockholm: Natur och Kultur; 2003. p. 215-33.
201. Fu CH, Reed LJ, Meyer JH, Kennedy S, Houle S, Eisfeld BS, Brown GM. Noradrenergic dysfunction in the prefrontal cortex in depression: an [15O] H₂O PET study of the neuromodulatory effects of clonidine. *Biol Psychiatry*. 2001;49:317-25.
202. Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K. Time to recovery of an inception cohort with hitherto untreated unipolar major depressive episodes. *Br J Psychiatry*. 2000;177:331-5.
203. Gabbard GO, Gunderson JG, Fonagy P. The place of psychoanalytic treatments within psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:505-10.
204. Ganguli M, Dodge HH, Mulsant BH. Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:1046-52.
205. Garvey MJ, Tuason VB, Lumry AE, Hoffmann NG. Occurrence of depression in the postpartum state. *J Affect Disord*. 1983;5:97-101.
206. Gatz M, Pedersen NL, Plomin R, Nesselrode JR, McClearn GE. Importance of shared genes and shared environments for symptoms of depression in older adults. *J Abnorm Psychol*. 1992; 101:701-8.
207. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care*. 1993;16:1167-78.
208. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, Simoneau TL, Taylor DO. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disord*. 2003;5:115-22.
209. Gerra G, Zaimovic A, Ferri M, Zambelli U, Timpano M, Neri E, et al. Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry*. 2000;47:127-36.
210. Geyer S. Some conceptual considerations on the sense of coherence. *Social Science & Medicine*. 1997;44:1771-79.
211. Gilbert P, Allan S. The role of defeat and entrapment (arrested flight) in depression: An exploration of an evolutionary view. *Psychol Med*. 1998;28:585-98.
212. Giles DE, Kupfer DJ, Rush AJ, Roffwarg HP. Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 1998;155:192-9.
213. Giles DE, Roffwarg HP, Schlessler MA, Rush AJ. Which endogenous depressive symptoms relate to REM

- latency reduction? *Biol Psychiatry*. 1986; 21:473-82.
214. Gillespie R. Clinical differentiation of different types of depression. *Guy Hospital Reports*. 1929;79:306-44.
215. Gilman SE, Abraham HD. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression. *Drug & Alcohol Dependence*. 2001;63:277-86.
216. Gilman SE, Kawachi I, Fitzmaurice GM, Buka SL. Family disruption in childhood and risk of adult depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160:939-46.
217. Gladstone TRG, Beardslee WR. The prevention of depression in at-risk adolescents: Current and future directions. *Journal of Cognitive Psychotherapy*. 2000; 14:9-23.
218. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7:254-75.
219. Goldberg DP, Blackwell B. Psychiatric illness in general practice: A detailed study using a new method of case identification. *BMJ*. 1970;2:439-43.
220. Goldfried MR. Cognitive-behavior therapy: Reflections on the evolution of a therapeutic orientation. *Cognitive Therapy & Research*. 2003;27:53-69.
221. Goodwin FK, Bunney WE, Jr. Depressions following reserpine: a reevaluation. *Semin Psychiatry*. 1971;3:435-48.
222. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York, Oxford: Oxford University Press; 1990.
223. Goodyer IM. Depression in childhood and adolescence. In: E. S. Paykel, editor. *Handbook of affective disorders*, second edition. 2nd edition ed. New York: The Guilford Press; 1992. p. 585-600.
224. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:405-18.
225. Grigoriu-Serbanescu M, Christodorescu D, Jipescu I, Totoescu A, Marinescu E, Ardelean V. Psychopathology in children aged 10–17 of bipolar parents: psychopathology rate and correlates of the severity of the psychopathology. *J Affect Disord*. 1989;16:167-79.
226. Gullestad S. The Adult Attachment Interview and psychoanalytic outcome studies. *International Journal of Psychoanalysis*. 2003;84:651-68.
227. Gunnar MR, Brodersen L, Nachmias M, Buss K, Rigatuso J. Stress reactivity and attachment security. *Developmental Psychobiology*. 1996;29: 191-204.
228. Gustavsson J, Jönsson E, Linder J, Weinryb R. The HP5 inventory: definition and assessment of five healthrelevant personality traits from a five-factor model perspective. *Personality & Individual Differences*. 2003;35:69-89.
229. Gut E. Den sunda depressionen. Möjligheter och svårigheter i dess förlopp. Stockholm: Wahlström & Widstrand; 1990.
230. Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1970;117:437-38.

231. Haarasilta L, Marttunen M, Kaprio J, Aro H. The 12-month prevalence and characteristics of major depressive episode in a representative nationwide sample of adolescents and young adults. *Psychol Med.* 2001;31:1169-79.
232. Hagekull B, Bohlin G. Early temperament and attachment as predictors of the Five Factor Model of personality. *Attachment & Human Development.* 2003;5:2-18.
233. Hagnell O, Essen-Möller E, Lanke J, Öjesjö L, Rorsman B. The incidence of mental illness over a quarter of a century. Stockholm: Almqvist & Wiksell; 1990.
234. Hagnell O, Lanke J, Rorsman B, Ojesjö L. Are we entering an age of melancholy? Depressive illnesses in a prospective epidemiological study over 25 years: the Lundby Study, Sweden. *Psychol Med.* 1982;12:279-89.
235. Hagnell O, Öjesjö L, Otterbeck L. Prevalence of mental disorders, personality traits and mental complaints in the Lundby study. *Scand J of Soc Med.* 1994; Suppl 50:1-77.
236. Hagström E. *Dikter i urval.* Stockholm: LTs förlag; 1957.
237. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ.* 2003;326:1008.
238. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
239. Hammen C, Brennan PA. Severity, chronicity, and timing of maternal depression and risk for adolescent offspring diagnoses in a community sample. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:253-8.
240. Hansen PE, Wang AG, Stage KB, Kragh-Sorensen P. Comorbid personality disorder predicts suicide after major depression: a 10-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107:436-40.
241. Harkness KL, Monroe SM. Childhood adversity and the endogenous versus nonendogenous distinction in women with major depression. *Am J Psychiatry.* 2002;159:387-93.
242. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry.* 1998;173:11-53.
243. Hartlage S, Alloy LB, Vazquez C, Dykman B. Automatic and effortful processing in depression. *Psychol Bull.* 1993;113:247-78.
244. Hasin DS, Grant BF. Major depression in 6050 former drinkers: Association with past alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatr.* 2002;59:794-800.
245. Hasin DS, Tsai W-Y, Endicott J, Mueller TI. The effects of major depression on alcoholism: Five-year course. *American Journal on Addictions.* 1996;5:144-55.
246. Hassmen P, Koivula N, Uutela A. Physical exercise and psychological well-being: A population study in Finland. *Preventive Medicine.* 2000;30:17-25.
247. Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD, Rogers W, Spritzer K. Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:11-9.

248. Heilig M, Thorsell A. Brain neuropeptide Y (NPY) in stress and alcohol dependence. *Rev Neurosci*. 2002;13:85-94.
249. Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A, Ehnavall A. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *J Psychiatr Res*. 2003;in press:
250. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet*. 1998;351:1213.
251. Higley JD, Mehlman PT, Poland RE, Taub DM. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biological Psychiatry*. 1996;40:1067-82.
252. Hill J, Pickles A, Burnside E, Byatt M, Rollinson L, Davis R, Harvey K. Child sexual abuse, poor parental care and adult depression: evidence for different mechanisms. *Br J Psychiatry*. 2001;179:104-9.
253. Hintikka J, Honkalampi K, Lehtonen J, Viinamaeki H. Are alexithymia and depression distinct or overlapping constructs?: A study in a general population. *Comprehensive Psychiatry*. 2001;42:234-39.
254. Hirschfeld RM. Personality disorders and depression: comorbidity. *Depress Anxiety*. 1999;10:142-6.
255. Hirschfeld RM, et al. Dependency - self-esteem - clinical depression. *Journal of the American Academy of Psychoanalysis*. 1976;4:373-88.
256. Hirschfeld RM, Klerman GL, Andreasen NC, Clayton PJ, Keller MB. Psycho-social predictors of chronicity in depressed patients. *Br J Psychiatry*. 1986;148:648-54.
257. Hirschfeld RM, Klerman GL, Gough HG, Barrett J, Korchin SJ, Chodoff P. A measure of interpersonal dependency. *J Pers Assess*. 1977;41:610-8.
258. Hirschfeld RM, Klerman GL, Lavori P, Keller MB, Griffith P, Coryell W. Premorbid personality assessments of first onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:345-50.
259. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Moller HJ, et al. Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:268-75.
260. Hirschfeld RMA, Shea MT, Holzer CE, III. Personality dysfunction and depression. In: Honig, Adriaan (Ed); van Praag, Herman M. (Ed). (1997). *Depression: Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Wiley series on clinical and neurobiological advances in psychiatry, Vol. 3. (pp. 327-341). xiv, 658pp.; 1997.
261. Hjern A, Lindblad F, Vinnerljung B. Suicide, psychiatric illness, and social maladjustment in intercountry adoptees in Sweden: a cohort study. *Lancet*. 2002;360:443-48.
262. Holland JC, Korzun AH, Tross S, Silberfarb P, Perry M, Comis R, Oster M. Comparative psychological disturbance in patients with pancreatic and gastric cancer. *Am J Psychiatry*. 1986;143:982-6.
263. Hollon SD, Beck AT. Cognitive and cognitive-behavioral therapies. In: A. E. Bergin and S. L. Garfield, editors.

- Handbook of psychotherapy and behavior change, Fourth ed. New York: John Wiley & Sons; 1994.
264. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:477-501.
265. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*. 2001;62:77-91.
266. Horsten M, Wamala SP, Vingerhoets A, Orth-Gomer K. Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women. *Psychosom Med*. 1997;59:521-8.
267. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke*. 2001;32:696-701.
268. Houston TK, Cooper LA, Ford DE. Internet support groups for depression: A 1-year prospective cohort study. *Am J Psychiatry*. 2002;159:2062-68.
269. Høyer EH, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry*. 2000;176:76-82.
270. Isacsson G. Prevention av självmord har räddat 2 500 liv på tio år. *Läkartidningen*. 2003;100:1160-61.
271. Isacsson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *Journal of Affective Disorders*. 1996;41:1-8.
272. Isacsson G, Holmgren P, Druid H, Bergman U. The utilization of antidepressants – a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992-1994. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997;96:94-100.
273. Isometsä E, Aro S, Aro H. Depression in Finland: a computer assisted telephone interview study. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96:122-8.
274. Isometsä ET, Henriksson MM, Aro HM, Heikkinen ME, et al. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry*. 1994;151:530-36.
275. Jackson SW. Melancholia and depression from Hippocratic times to modern times. New Haven and London: Yale University Press; 1986.
276. Jamison KR. Touched with fire. Manic-depressive illness and the artistic temperament. New York: The Free Press, Macmillan Inc.; 1993.
277. Janowsky DS, Overstreet DH. The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. In: F. Bloom and D. Kupfer, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven; 1995. p. 945-56.
278. Jansson M, Gatz M, Berg S, Johansson B, Malmberg B, McClearn GE, et al. Association between depressed mood in the elderly and a 5-HT_{2A} gene variant. *Am J Med Genet*. 2003;120B:79-84.
279. Jenkins R, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, Lewis G, et al. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain – strategy and methods. *Psychol Med*. 1997;27:765-74.

280. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, Meltzer H. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain – initial findings from the household survey. *Psychol Med*. 1997;27:775-89.
281. Joffe RT, Rubinow DR, Denicoff KD, Maher M, Sindelar WF. Depression and carcinoma of the pancreas. *Gen Hosp Psychiatry*. 1986;8:241-5.
282. Johnson L, Lundstrom O, Aberg-Wistedt A, Mathe AA. Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disord*. 2003;5: 129-37.
283. Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med*. 2000;62:463-71.
284. Josefsson A, Angelsiö L, Berg G, Ekström CM, Gunnervik C, Nordin C, Sydsjö G. Obstetric, somatic, and demographic risk factors for postpartum depressive symptoms. *Obstet Gynecol*. 2002;99: 223-8.
285. Josefsson A, Berg G, Nordin C, Sydsjö G. Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80: 251-5.
286. Kaplan JR, Manuck SB, Fontenot MB, Mann JJ. Central nervous system monoamine correlates of social dominance in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Neuropsychopharmacology*. 2002;26: 431-43.
287. Kaplan JR, Manuck SB, Shively C. The effects of fat and cholesterol on social behavior in monkeys. *Psychosom Med*. 1991;53:634-42.
288. Karp DA. Speaking of sadness: Depression, disconnection, and the meanings of illness. New York: Oxford University Press; 1997.
289. Keller MB, Hirschfeld RMA, Hanks D. Double depression: A distinctive subtype of unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*. 1997;45:65-73.
290. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49: 809-16.
291. Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW, Wolfe N. Recovery in major depressive disorder: analysis with the life table and regression models. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39:905-10.
292. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry*. 1987;150:662-73.
293. Kendell REK. The Classification of Depression. London: Oxford University Press; 1968.
294. Kendler KS, Gardner CO, Jr. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. *Am J Psychiatry*. 1998;155:172-7.
295. Kendler KS, Heath AC, Neale MC, Kessler RC, et al. Alcoholism and major depression in women: A twin study of the causes of comorbidity. *Arch Gen Psychiat*. 1993;50:690-98.
296. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. Stressful life events, genetic

- liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry*. 1995;152:833-42.
297. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:853-62.
298. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:582-6.
299. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. *Psychol Med*. 2003;33:827-38.
300. Kernberg OF. Present challenges to psychoanalysis. In: M. Leuzinger-Bohleber and M. Target, editors. *Outcomes of psychoanalytic treatment: Perspectives for therapists and researchers*. London, England: Whurr Publishers, Ltd.; 2002. p. 323-31.
301. Kessing LV. The effect of comorbid alcoholism on recurrence in affective disorder: A case register study. *Journal of Affective Disorders*. 1999;53:49-55.
302. Kessler RC, Berglund PA, Foster CL, Saunders WB, Stang PE, Walters EE. Social consequences of psychiatric disorders, II: Teenage parenthood. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1405-11.
303. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:313-21.
304. Kessler RC, Foster CL, Saunders WB, Stang PE. Social consequences of psychiatric disorders, I: Educational attainment. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1026-32.
305. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
306. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;17-30.
307. Kessler RC, Walters EE, Forthofer MS. The social consequences of psychiatric disorders, III: probability of marital stability. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1092-6.
308. Khan A, Detke M, Khan SRF, Mallinckrodt C. Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2003;191:211-18.
309. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:40-5.
310. Kiloh L, Garside RF. The independence of neurotic depression and endogenous depression. *Br J Psychiatry*. 1963;109:451-63.

311. Kiloh LG, Andrews G, Neilson M. The long-term outcome of depressive illness. *Br J Psychiatry*. 1988;153:752-7.
312. Kirmayer LJ, Groleau D. Affective disorders in cultural context. *Psychiatr Clin North Am*. 2001;24:465-78, vii.
313. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment*, 1., *Prevention & Treatment*. 1998;1:Article 0002a.
314. Klein DN, Schwartz JE, Rose S, Leader JB. Five-year course and outcome of dysthymic disorder: A prospective, naturalistic follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:931-39.
315. Klerman GL, Weissman MM. Increasing rates of depression. *JAMA*. 1989;261:2229-35.
316. Kobasa SC. Stressful life events, personality, and health: An inquiry into hardiness. *Journal of Personality & Social Psychology*. 1979;37:1-11.
317. Kobasa SC, Maddi SR, Kahn S. Hardiness and health: A prospective study. *J Pers Soc Psychol*. 1982;42:168-77.
318. Kohen R, Neumaier JF, Hamblin MW, Edwards E. Congenitally learned helpless rats show abnormalities in intracellular signaling. *Biological Psychiatry*. 2003;53:520-29.
319. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998;281:1640-5.
320. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1091-8.
321. Krishnan KR, Delong M, Kraemer H, Carney R, Spiegel D, Gordon C, et al. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly. *Biol Psychiatry*. 2002;52:559-88.
322. Kroll J, Erickson P. Religion and psychiatry. *Current Opinion in Psychiatry*. 2002;15:549-54.
323. Kukopulos A, Caliri B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D, Tundo L. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Compr Psychiatry*. 1983;24:249-58.
324. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tundo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol*. 1980;13:156-67.
325. Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:7654-8.
326. Kupfer DJ, Frank E. Placebo in clinical trials for depression: complexity and necessity. *JAMA*. 2002;287:1853-4.
327. Kupfer DJ, Reynolds CF, 3rd, Ulrich RF, Shaw DH, Coble PA. EEG sleep, depression, and aging. *Neurobiol Aging*. 1982;3:351-60.
328. Kyes RC, Botchin MB, Kaplan JR, Manuck SB, Mann JJ. Aggression and

- brain serotonergic responsivity: response to slides in male macaques. *Physiol Behav.* 1995;57:205-8.
329. Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: Evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiat.* 2000;57:787-93.
330. Lane AM, Crone-Grant D, Lane H. Mood changes following exercise. *Perceptual & Motor Skills.* 2002;94:732-34.
331. Lane AM, Lovejoy DJ. The effects of exercise on mood changes: the moderating effect of depressed mood. *J Sports Med Phys Fitness.* 2001;41:539-45.
332. Lang PJ, Davis M, Öhman A. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord.* 2000;61:137-59.
333. Langius A, Bjoervell H, Antonovsky A. The sense of coherence concept and its relation to personality traits in Swedish samples. *Scandinavian Journal of Caring Sciences.* 1992;6:165-71.
334. Lapin I, Oxenkrug G. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet.* 1969;1:132-36.
335. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: Systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ (British Medical Journal).* 2001;322:763-66.
336. Leader JB, Klein DN. Social adjustment in dysthymia, double depression and episodic major depression. *Journal of Affective Disorders.* 1996;37:91-101.
337. LeDoux JE, Phelps EA. Emotional networks in the brain. In: M. Lewis and J. M. Haviland-Jones, editors. *Handbook of emotions* (2nd ed.). New York & London: The Guilford Press; 2000. p. 157-72.
338. Lee AS, Murray RM. The long-term outcome of Maudsley depressives. *Br J Psychiatry.* 1988;153:741-51.
339. Lehtinen V, Joukamaa M, Lahtela K, Raitasalo R, et al. Prevalence of mental disorders among adults in Finland: Basic results from the Mini Finland Health Survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1990;81:418-25.
340. Lehtinen V, Veijola J, Lindholm T, Moring J, et al. Incidence of mental disorders in the Finnish UKKI study. *Br J Psychiatry.* 1996;168:672-78.
341. Leighton D, Harding J, Macklin D, MacMillan A, Leighton AH. The character of danger: psychiatric symptoms in selected communities. New York: Basic Books; 1963.
342. Leonhard K. *Aufteilung der Endogenen Psychosen.* Berlin: Akademie-Verlag; 1957.
343. Lepine JP. Epidemiology, burden, and disability in depression and anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 13:4-10; discussion 11-2.
344. Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: The first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *International Clinical Psychopharmacology.* 1997;12:19-29.

345. Levi L. Guidance on work-related stress. Spice of life or kiss of death? Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2000.
346. Levi L, Bartley M, Marmot M, Karasek R, Theorell T, Siegrist J, et al. Stressors at the workplace: Theoretical models. *Occup. Med.-State Art Rev.* 2000; 15:69-105.
347. Lewis A. 'Psychogenic': a word and its mutations. *Psychol Med.* 1972;2:209-15.
348. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: A standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med.* 1992;22: 465-86.
349. Liappas J, Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Christodoulou G. Impact of alcohol detoxification on anxiety and depressive symptoms. *Drug & Alcohol Dependence.* 2002;68:215-20.
350. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA. Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *BMJ.* 1992; 305:277-9.
351. Lindblad K, Nylander PO, De bruyn A, Sourey D, Zander C, Engstrom C, et al. Detection of expanded CAG repeats in bipolar affective disorder using the repeat expansion detection (RED) method. *Neurobiology of Disease.* 1995;2:55-62.
352. Lindblad K, Nylander PO, Zander C, Yuan QP, Stahle L, Engstrom C, et al. Two commonly expanded CAG/CTG repeat loci: involvement in affective disorders? *Molecular Psychiatry.* 1998;3:405-10.
353. Lindeman S, Hamalainen J, Isometsa E, Kaprio J, Poikolainen K, Heikkinen M, Aro H. The 12-month prevalence and risk factors for major depressive episode in Finland: representative sample of 5993 adults. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102:178-84.
354. Link BG, Phelan JC. The labeling theory of mental disorder (II): The consequences of labeling. In: Horwitz, Allan V. (Ed); Scheid, Teresa L. (Ed). (1999). A handbook for the study of mental health: Social contexts, theories, and systems. (pp. 361-376). xvii, 676pp.; 1999.
355. Linton S. Psykologiska faktorer betydelse. In: E. Jonsson and A. Nachemson, editors. *Ont i ryggen, ont i nacken. En evidensbaserad kunskapssammanställning1.* Stockholm: SBU – Statens Beredning för medicinsk utvärdering; 2000.
356. Lloyd C. Life events and depressive disorder reviewed: I. Events as predisposing factors. *Arch Gen Psychiat.* 1980;37: 529-39.
357. Long TD, Kathol RG. Critical review of data supporting affective disorder caused by nonpsychotropic medication. *Ann Clin Psychiatry.* 1993;5:259-70.
358. Lorant V, Deliege D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2003;157: 98-112.
359. Luby JL, Heffelfinger AK, Mrakotsky C, Brown KM, Hessler MJ, Wallis JM, Spitznagel EL. The clinical picture of depression in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42:340-8.

360. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000;23:934-42.
361. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE. The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997;19:138-43.
362. Lyketsos CG, Nestadt G, Cwi J, Heithoff K, et al. The Life Chart Interview: A standardized method to describe the course of psychopathology. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 1994;4:143-55.
363. Maciejewski PK, Prigerson HG, Mazure CM. Self-efficacy as a mediator between stressful life events and depressive symptoms. Differences based on history of prior depression. *Br J Psychiatry*. 2000; 176:373-8.
364. MacInnes N, Handley SL, Harding GF. Former chronic methylenedioxymethamphetamine (MDMA or ecstasy) users report mild depressive symptoms. *J Psychopharmacol*. 2001;15:181-6.
365. Maes M, Meltzer H. The serotonergic hypothesis of depression. In: F. Bloom and D. Kupfer, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven; 1995. p. 921-32.
366. Main M, Goldwyn R. Adult attachment scoring and classification system, unpublished manuscript. In: Department of Psychology, University of California, Berkeley; 1998.
367. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*. 2001;7:541-7.
368. Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24:467-77.
369. Mark D, Barber J, Crits-Christoph P. Supportive-expressive therapy for chronic depression. Under tryckning. 2003;
370. Marsella AJ. Depressive experience and disorder across cultures. In: H. Triandis and J. Draguns, editors. *Handbook of cross cultural psychology*. Boston: Allyn and Bacon; 1980. p. 233-62.
371. Martin CJ, Brown GW, Goldberg DP, Brockington IF. Psycho-social stress and puerperal depression. *J Affect Disord*. 1989;16:283-93.
372. Matthews DA, McCullough ME, Larson DB, Koenig HG, Swyers JP, Milano MG. Religious commitment and health status: a review of the research and implications for family medicine. *Arch Fam Med*. 1998;7:118-24.
373. Mattila-Evenden M, Svanborg P, Gustavsson P, Asberg M. Determinants of self-rating and expert rating concordance in psychiatric out-patients, using the affective subscales of the CPRS. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94:386-96.
374. Matussek N, Ackenheil M, Hippus H, Muller F, Schroder HT, Schultes H, Wasilewski B. Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiatry Res*. 1980;2:25-36.
375. Mayberg H. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised

- treatment. *British Medical Bulletin*. 2003; 65:193–207.
376. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*. 2002;159:728-37.
377. McCrae RR, Costa PT, Jr. A Five-Factor theory of personality. In: Pervin, Lawrence A. (Ed); John, Oliver P. (Ed). (1999). *Handbook of personality: Theory and research* (2nd ed.). (pp. 139-153). xiii, 738pp.; 1999.
378. McCullough ME, Larson DB. Religion and depression: a review of the literature. *Twin Res*. 1999;2:126-36.
379. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:89-99.
380. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:497-502.
381. McInnis MG, Lan TH, Willour VL, McMahon FJ, Simpson SG, Addington AM, et al. Genome-wide scan of bipolar disorder in 65 pedigrees: supportive evidence for linkage at 8q24, 18q22, 4q32, 2p12, and 13q12. *Mol Psychiatry*. 2003;8: 288-98.
382. McMahon FJ, Simpson SG, McInnis MG, Badner JA, MacKinnon DF, DePaulo JR. Linkage of bipolar disorder to chromosome 18q and the validity of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:1025-31.
383. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24: 1161-92.
384. Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. *Bulletin of the Menninger Clinic*. 1975;39:295-307.
385. Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:126-34.
386. Meltzer HY, Perline R, Tricou BJ, Lowy M, Robertson A. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. II. Relation to suicide, psychosis, and depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:379-87.
387. Mendelson M. *Psychoanalytic concepts of depression*. 2nd ed. New York: Spectrum Publications; 1974.
388. Mendelson M. Psychodynamics. In: E. S. Paykel, editor. *Handbook of affective disorders*. New York: The Guilford Press; 1992.
389. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic–depressive illness. *Nature*. 1977; 268:327-9.
390. Menninger KA. *Man against himself*. reprint 1992 ed. San Diego New York London: Harcourt Brace Jovanovich; 1938.
391. Merikangas KR, Angst J, Eaton W, Canino G, Rubio-Stipec M, Wacker H, et al. Comorbidity and boundaries of

- affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: results of an international task force. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996;58-67.
392. Merikangas KR, Chakravarti A, Moldin SO, Araj H, Blangero JC, Burmeister M, et al. Future of genetics of mood disorders research. *Biol Psychiatry.* 2002;52:457-77.
393. Merikangas KR, Risch NJ, Weissman MM. Comorbidity and co-transmission of alcoholism, anxiety and depression. *Psychol Med.* 1994;24:69-80.
394. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53:117-28.
395. Miller L, Weissman M, Gur M, Greenwald S. Adult religiousness and history of childhood depression: eleven-year follow-up study. *J Nerv Ment Dis.* 2002; 190:86-93.
396. Mojtabai R, Olfson M, Mechanic D. Perceived need and help-seeking in adults with mood, anxiety, or substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59: 77-84.
397. Mollica RF, McInnes K, Sarajlic N, Lavelle J, Sarajlic I, Massagli MP. Disability associated with psychiatric comorbidity and health status in Bosnian refugees living in Croatia. *JAMA.* 1999; 282:433-9.
398. Mollica RF, Sarajlic N, Chernoff M, Lavelle J, Vukovic IS, Massagli MP. Longitudinal study of psychiatric symptoms, disability, mortality, and emigration among Bosnian refugees. *JAMA.* 2001; 286:546-54.
399. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive for change. *Brit J Psychiatr.* 1979;134:382-289.
400. Mueller TI, Keller MB, Leon AC, Solomon DA, Shea MT, Coryell W, Endicott J. Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53:794-9.
401. Mulder RT, Joyce PR, Luty SE. The relationship of personality disorders to treatment outcome in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2003;64:259-64.
402. Muldoon MF, Kaplan JR, Manuck SB, Mann JJ. Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsivity in cynomolgus monkeys. *Biol Psychiatry.* 1992;31:739-42.
403. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ.* 1990;301:309-14.
404. Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2001;322:11-5.
405. Muller N, Ackenheil M. Psycho-neuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998;22:1-33.
406. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Sobol AM, et al. Affective

- disorders and mortality: A general population study. *Arch Gen Psychiatr*. 1987;44:473-80.
407. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
408. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
409. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1252-7.
410. National IoMH. Research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:871-8.
411. Nease DE, Jr., Maloin JM. Depression screening: a practical strategy. *J Fam Pract*. 2003;52:118-24.
412. Nemiah JC, Sifneos PE. Psychosomatic illness: a problem in communication. *Psychother Psychosom*. 1970;18:154-60.
413. Nesse RM. Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:14-20.
414. Nestler EJ, Gould E, Manji H, Buncan M, Duman RS, Greshenfeld HK, et al. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry*. 2002;52:503-28.
415. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18:305-13.
416. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Affective disorders in neurological diseases: a case register-based study. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:41-50.
417. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Asberg M, Tomson T. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia*. 2002;43:644-51.
418. Norcross JC. Foreword. In: M. Hubble, B. Duncan and S. Miller, editors. *The heart and soul of change—what works in therapy*. Washington, DC: American Psychological Association; 1999.
419. Nordström P, Samuelsson M, Åsberg M, Träskman-Bendz L, Åberg-Wistedt A, Nordin C, Bertilsson L. CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide & Life-Threatening Behavior*. 1994;24:1-9.
420. Nöthen MM, Cichon S, Rohleder H, Hemmer S, Franzek E, Fritze J, et al. Evaluation of linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 in a sample of 57 German families. *Mol Psychiatry*. 1999;4:76-84.
421. Oddone Paolucci E, Genuis ML, Violato C. A meta-analysis of the published research on the effects of child sexual abuse. *Journal of Psychology*. 2001;135:17-36.
422. Offord DR, Kraemer HC, Kazdin AE, Jensen PS, Harrington R. Lowering the burden of suffering from child psychiatric disorder: trade-offs among clinical, targeted, and universal

- interventions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:686-94.
423. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Wright EJ. Prospective study of postpartum blues. Biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:801-6.
424. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression - A meta-analysis. *International Review of Psychiatry*. 1996;8:37-54.
425. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:39-47.
426. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *Journal of Rheumatology*. 2000;27:212-9.
427. Olsson G, von Knorring AL. Beck's Depression Inventory as a screening instrument for adolescent depression in Sweden: Gender differences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997;95:277-82.
428. Olsson G, von Knorring AL. Depression among Swedish adolescents measured by the self-rating scale Center for Epidemiology Studies-Depression Child (CES-DC). *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;6:81-87.
429. Oren D, Rosenthal N. Seasonal affective disorders. In: E. S. Paykel, editor. *Handbook of affective disorders*, second edition. 2nd edition ed. New York: The Guilford Press; 1992.
430. Ormel J, VonKorff M, Ustun TB, Pini S, Korten A, Oldehinkel T. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *JAMA*. 1994;272:1741-8.
431. Orn H, Newman SC, Bland RC. Design and field methods of the Edmonton survey of psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1988;338:17-23.
432. Ostler K, Thompson C, Kinmonth AL, Peveler RC, Stevens L, Stevens A. Influence of socio-economic deprivation on the prevalence and outcome of depression in primary care: the Hampshire Depression Project. *Br J Psychiatry*. 2001;178:12-7.
433. Overstreet DH, Daws LC, Yadid G, Friedman E, Mathe AA, Janowsky DS. Comment on "preclinical models: status of basic research in depression". *Biol Psychiatry*. 2003;53:268-70.
434. Page S. Effects of the mental illness label in attempts to obtain accommodation. *Canadian Journal of Behavioural Science*. 1977;9:85-90.
435. Panksepp J. Emotions as natural kinds within the mammalian brain. In: M. Lewis and J. M. Haviland-Jones, editors. *Handbook of emotions* (2nd ed.). New York & London: The Guilford Press; 2000. p. 137-56.
436. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Grasso MG, Lubich S. Poststroke depression and its role in rehabilitation of inpatients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:985-90.
437. Parker DA, Parker ES, Harford TC, Farmer GC. Alcohol use and depression symptoms among employed men and

- women. *Am J Public Health*. 1987;77: 704-7.
438. Parker G, Cheah YC, Roy K. Do the Chinese somatize depression? A cross-cultural study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001;36:287-93.
439. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. *Melancholia, a disorder of movement and mood*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
440. Parker G, Manicavasagar V. Childhood bereavement circumstances associated with adult depression. *British Journal of Medical Psychology*. 1986;59: 387-91.
441. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*. 2002;325: 1195-8.
442. Paykel ES. Contribution of life events to causation of psychiatric illness. *Psychol Med*. 1978;8:245-53.
443. Paykel ES, Cooper Z. Life events and social stress. In: E. S. Paykel, editor. *Handbook of affective disorders*, second edition. 2nd edition ed. New York: The Guilford Press; 1992.
444. Peet M. Essential fatty acids: theoretical aspects and treatment implications for schizophrenia and depression. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2002;8:223-29.
445. Penninx B, Beekman A, Honig A, Deeg A, Schoevers R, Van Tilburg W. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:221-7.
446. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:889-95.
447. Perlick DA, Rosenheck RA, Clarkin JF, Sirey JA, Salahi J, Struening EL, Link BG. Stigma as a barrier to recovery: Adverse effects of perceived stigma on social adaptation of persons diagnosed with bipolar affective disorder. *Psychiatr Serv*. 2001;52:1627-32.
448. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1966;42:
449. Perris C, Eisemann M, von Knorring L, Perris H. Personality traits in former depressed patients and in healthy subjects without past history of depression. *Psychopathology*. 1984;17:178-86.
450. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295:1737-40.
451. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. *Br J Psychiatry*. 2000;177:486-92.
452. Pickering A, Farmer A, Harris T, Redman K, Mahmood A, Sadler S, McGuffin P. A sib-pair study of psychoticism, life events and depression. *Personality & Individual Differences*. 2003;34:613-23.

453. Pincus T, Burton AK, Vogel S, Field AP. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*. 2002;27:E109-20.
454. Pitt B. "Maternity blues." *Br J Psychiatry*. 1973;122:431-33.
455. Platz C, Kendell RE. A matched-control follow-up and family study of 'puerperal psychoses'. *Br J Psychiatry*. 1988;153:90-4.
456. Plomin R, Lichtenstein P, Pedersen NL, McClearn GE, Nesselroade JR. Genetic influence on life events during the last half of the life span. *Psychol Aging*. 1990;5:25-30.
457. Plotsky P, Owens MJ, Nemeroff C. Neuropeptide alterations in mood disorders. In: F. Bloom and D. Kupfer, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven; 1995. p. 971-81.
458. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppavuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. *European Journal of Neurology*. 2001;8:315-9.
459. Porsolt RD. Animal model of depression. *Biomedicine*. 1979;30:139-40.
460. Porsolt RD. Animal models of depression: utility for transgenic research. *Rev Neurosci*. 2000;11:53-8.
461. Post RM. Sensitization and kindling perspectives for the course of affective illness: toward a new treatment with the anticonvulsant carbamazepine. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23:3-17.
462. Prange AJ. The pharmacology and biochemistry of depression. *Diseases of the Nervous System*. 1964;25:217-21.
463. Price S. The dominance hierarchy and the evolution of mental illness. *Lancet*. 1967;2:243-46.
464. Proudfoot J, Goldberg D, Mann A, Everitt B, Marks I, Gray JA. Computerized, interactive, multimedia cognitive-behavioural program for anxiety and depression in general practice. *Psychol Med*. 2003;33:217-27.
465. Putnam FW. Ten-year research update review: Child sexual abuse. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003;42:269-78.
466. Pålsson SP, Ostling S, Skoog I. The incidence of first-onset depression in a population followed from the age of 70 to 85. *Psychol Med*. 2001;31:1159-68.
467. Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1:385-401.
468. Raleigh MJ, McGuire MT, Brammer GL, Pollack DB, Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Res*. 1991;559:181-90.
469. Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, Quirion R. The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:615-24.
470. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental

- disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-8.
471. Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, et al. Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet*. 2001;358:1864-9.
472. Resnick PJ. Child murder by parents: A psychiatric review of filicide. *Am J Psychiatry*. 1969;126:325-34.
473. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1219-33.
474. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:2-19.
475. Rey JM, Sawyer MG, Raphael B, Patton GC, Lynskey M. Mental health of teenagers who use cannabis. Results of an Australian survey. *Br J Psychiatry*. 2002;180:216-21.
476. Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. *Sleep*. 1987;10:199-215.
477. Rihmer Z. Can better recognition and treatment of depression reduce suicide rates? A brief review. *Eur Psychiatry*. 2001;16:406-9.
478. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1970;126:983-7.
479. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38:381-9.
480. Robins LN, Regier D, editors. *Psychiatric disorders in America – The epidemiologic catchment area study*. New York: The Free Press; 1991.
481. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:1069-77.
482. Robinson RG. Treatment issues in poststroke depression. *Depress Anxiety*. 1998;8 Suppl 1:85-90.
483. Rohde P. The relevance of hierarchies, territories, defeat for depression in humans: hypotheses and clinical predictions. *J Affect Disord*. 2001;65:221-30.
484. Rorsman B, Grasbeck A, Hagnell O, Lanke J, Ohman R, Ojesjo L, Otterbeck L. A prospective study of first-incidence depression. The Lundby study, 1957-72. *Br J Psychiatry*. 1990;156:336-42.
485. Rorsman B, Hagnell O, Lanke J. Mortality and hidden mental disorder in the Lundby Study. Age-standardized death rates among mentally ill 'non-patients' in a total population observed during a 25-year period. *Neuropsychobiology*. 1983;10:83-9.
486. Rosenman SJ, Levings CT, Korten AE. Clinical utility and patient acceptance of the computerized Composite International Diagnostic Interview. *Psychiatr Serv*. 1997;48:815-20.

487. Rosmond R, Lapidus L, Marin P, Bjorntorp P. Mental distress, obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Obes Res.* 1996;4:245-52.
488. Roth M, Gurney C, Mountjoy CQ. The Newcastle rating scales. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1983;310:42-54.
489. Runeson B. Mental disorder in youth suicide. DSM-III-R Axes I and II. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1989;79:490-7.
490. Rupniak NM. New insights into the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology.* 2002;80:489-94.
491. Rush AJ, Giles DE, Roffwarg HP, Parker CR. Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in outpatients with unipolar major depressive disorders. *Biol Psychiatry.* 1982;17:327-41.
492. Rutter M, Tizard J, Yule W, Graham P, Whitmore K. Research report: Isle of Wight Studies, 1964-1974. *Psychol Med.* 1976;6:313-32.
493. Rutz W, von Knorring L, Wålinder J. Frequency of suicide on Gotland after systematic postgraduate education of general practitioners. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1989;82:399-403.
494. Rutz W, Wålinder J, Eberhard G, Holmberg G, von Knorring A-L, von Knorring L, et al. An educational program on depressive disorders for general practitioners on Gotland: background and evaluation. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1989;79:19-26.
495. Ryder AG, Bagby RM. Diagnostic viability of depressive personality disorder: Theoretical and conceptual issues. *Journal of Personality Disorders.* 1999;13:99-117.
496. Saarijarvi S, Salminen JK, Toikka TB. Alexithymia and depression: a 1-year follow-up study in outpatients with major depression. *J Psychosom Res.* 2001;51:729-33.
497. Sabo E, Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ, Berman SR. Sleep, depression, and suicide. *Psychiatry Res.* 1991;36:265-77.
498. Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28:19-24.
499. Salloum IM, Cornelius JR, Mezzich JE, Kirisci L. Impact of concurrent alcohol misuse on symptom presentation of acute mania at initial evaluation. *Bipolar Disord.* 2002;4:418-21.
500. Salzberg MR, Vajda FJ. Epilepsy, depression and antidepressant drugs. *J Clin Neurosci.* 2001;8:209-15.
501. Sanathara V, Gardner C, Prescott C, Kendler K. Interpersonal dependence and major depression: aetiological inter-relationship and gender differences. *Psychol Med.* 2003;33:927-31.
502. Sandanger I, Nygard JF, Ingebrigtsen G, Sorensen T, Dalgard OS. Prevalence, incidence and age at onset of psychiatric disorders in Norway. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1999;34:570-9.
503. Sartorius N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 15:8-11.
504. Sayar K, Kirmayer LJ, Taillefer SS. Predictors of somatic symptoms in depres-

- sive disorder. *General Hospital Psychiatry*. 2003;25:108-14.
505. Schatzberg AF, Schildkraut J. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: F. Bloom and D. Kupfer, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven; 1995. p. 911-20.
506. Schaufeli W, Enzmann D. *The Burn-out Companion to Study and Practice: A Critical Analysis*. London: Taylor & Francis; 1998.
507. Scheff TJ. *Being mentally ill: A sociological theory* (3rd ed.): (1984). xiv, 220pp.; 1984.
508. Schildkraut J. The catecholamine hypothesis of affective disorder: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122:509-22.
509. Schnyder U, Buechi S, Sensky T, Klaghofer R. Antonovsky's Sense of Coherence: Trait or state? *Psychotherapy & Psychosomatics*. 2000;69:296-302.
510. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse*. New York: Guilford Press; 2002.
511. Seligman M, Sf M. Failure to escape traumatic shock. *Journal of Experimental Psychology*. 1967;74:1-9.
512. Seligman MEP. *Authentic happiness: Using the new positive psychology to realize your potential for lasting fulfillment*. New York, NY, US: Free Press; 2002.
513. Seligman MEP, Schulman P, DeRubeis RJ, Hollon SD. The prevention of depression and anxiety. *Prevention & Treatment*. 1999;2:
514. Sharpley CF, Yardley P. The relationship between cognitive hardiness, explanatory style, and depression-happiness in postretirement men and women. *Aust Psychol*. 1999;34:198-203.
515. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
516. Sifneos PE. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom*. 1973;22:255-62.
517. Simon G, von Korff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med*. 1999;341:1329-35.
518. Simon GE, VonKorff M. Suicide mortality among patients treated for depression in an insured population. *American Journal of Epidemiology*. 1998;147:155-60.
519. Sinanan K, Hillary I. Post-influenzal depression. *Br J Psychiatry*. 1981;138:131-3.
520. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, Perlick DA, Friedman SJ, Meyers BS. Stigma as a barrier to recovery: Perceived stigma and patient-rated severity of illness as predictors of antidepressant drug adherence. *Psychiatric Services*. 2001;52:1615-20.

521. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, Perlick DA, Raue P, Friedman SJ, Meyers BS. Perceived stigma as a predictor of treatment discontinuation in young and older outpatients with depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:479-81.
522. Sjöbring H. Personality: Structure and development. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1973;
523. Skodol AE, Stout RL, McGlashan TH, Grilo CM, Gunderson JG, Shea MT, et al. Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS). *Depress Anxiety*. 1999;10:175-82.
524. Skärsäter I, Dencker K, Bergbom I, Häggström L, Fridlund B. Women's conceptions of coping with major depression in daily life: A qualitative, salutogenic approach. *Issues in Mental Health Nursing*. 2003;24:419-39.
525. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991;35:298-306.
526. Snaith RP, Taylor CM. Rating scales for depression and anxiety: a current perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19 Suppl 1:17S-20S.
527. Socialstyrelsen. *Folkhälsorapport 2001*. Stockholm: Socialstyrelsen; 2001.
528. Solantaus-Simula T, Punamäki R-L, Beardslee WR. Children's responses to low parental mood. I: Balancing between active empathy, overinvolvement, indifference and avoidance. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41:278-86.
529. Solantaus-Simula T, Punamäki RL, Beardslee WR. Children's responses to low parental mood. II: Associations with family perceptions of parenting styles and child distress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:287-95.
530. Soloff P, George A, Nathan R, Schulz P, Perel J. Paradoxical effects of amitriptyline on borderline patients. *Am J Psychiatry*. 1986;143:1603-05.
531. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:1001-6.
532. Spaner D, Bland RC, Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;376:7-15.
533. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA. Care utilization and outcome of DSM-III-R major depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104:19-24.
534. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103:122-30.
535. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from

- The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002;181:208-13.
536. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:773-82.
537. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*. 1999;282:1737-44.
538. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First M. Structured clinical interview for DSM-III-R. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990.
539. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, deGruy FV, 3rd, Hahn SR, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA*. 1994;272:1749-56.
540. Srole L, Langner T, Michael S, Opler M, Rennie T. Mental health in the metropolis. New York: McGraw-Hill; 1962.
541. Staner L, Duval F, Haba J, Mokrani MC, Macher JP. Disturbances in hypothalamo pituitary adrenal and thyroid axis identify different sleep EEG patterns in major depressed patients. *J Psychiatr Res*. 2003;37:1-8.
542. Steegmans PH, Hoes AW, Bak AA, van der Does E, Grobbee DE. Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels. *Psychosom Med*. 2000;62:205-11.
543. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:601-7.
544. Stevens A, Price J. Evolutionary psychiatry. London: Routledge; 1996.
545. Stordal E, Bjartveit Kruger M, Dahl NH, Kruger O, Mykletun A, Dahl AA. Depression in relation to age and gender in the general population: the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104:210-6.
546. Stordal E, Mykletun A, Dahl AA. The association between age and depression in the general population: A multivariate examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;107:132-41.
547. Strodl E, Noller P. The relationship of adult attachment dimensions to depression and agoraphobia. *Personal Relationships*. 2003;10:171-85.
548. Struening EL, Perlick DA, Link BG, Hellman F, Herman D, Sirey JA. Stigma as a barrier to recovery: The extent to which caregivers believe most people devalue consumers and their families. *Psychiatr Serv*. 2001;52:1633-8.
549. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-62.
550. Suomi SJ, Harlow HF, McKinney WT, Jr. Monkey psychiatrists. *Am J Psychiatry*. 1972;128:927-32.
551. Suomi SJ, Seaman SF, Lewis JK, DeLizio RD, McKinney WT, Jr. Effects

- of imipramine treatment of separation-induced social disorders in rhesus monkeys. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:321-5.
552. Svanborg P, Asberg M. A new self-rating scale for depression and anxiety states based on the Comprehensive Psychopathological Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89:21-8.
553. Svanborg P, Asberg M. A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Affect Disord*. 2001;64:203-16.
554. Svanborg P, Gustavsson PJ, Mattila-Evendén M, Åsberg M. Assessment of maladaptiveness: A core issue in the diagnosing of personality disorders. *Journal of Personality Disorders*. 1999;13:241-56.
555. Swendsen JD, Merikangas KR, Canino GJ, Kessler RC, Rubio-Stipec M, Angst J. The comorbidity of alcoholism with anxiety and depressive disorders in four geographic communities. *Comprehensive Psychiatry*. 1998;39:176-84.
556. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2000;23:1556-62.
557. Tannock C, Katona C. Minor depression in the aged. Concepts, prevalence and optimal management. *Drugs Aging*. 1995;6:278-92.
558. Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, Uutela A, Haukka A, Viinamäki H, et al. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv*. 2001;52:529-31.
559. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. The Revised Toronto Alexithymia Scale – Some Reliability, Validity, and Normative Data. *Psychother Psychosom*. 1992;57:34-41.
560. Taylor S, McLean P. Outcome profiles in the treatment of unipolar depression. *Behaviour Research & Therapy*. 1993;31:325-30.
561. Teasdale JD, Barnard PJ. Affect, cognition, and change: Re-modelling depressive thought: (1993). xv, 285pp.; 1993.
562. Teasdale JD, Moore RG, Hayhurst H, Pope M, Williams S, Segal ZV. Metacognitive awareness and prevention of relapse in depression: empirical evidence. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70:275-87.
563. Tegner E. Mjältsjukan. In: B. Håkansson, editor. *Levande svensk poesi. Dikter från 600 år*. Stockholm: Natur och Kultur; 1996 (1825).
564. Tennant C. Work-related stress and depressive disorders. *J Psychosom Res*. 2001;51:697-704.
565. Thoits PA. Conceptual, methodological, and theoretical problems in studying social support as a buffer against life stress. *J Health Soc Behav*. 1982;23:145-59.
566. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalra RN, Perry RH. Ischemic basis for deep white

- matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:785-92.
567. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry*. 2001;179:450-5.
568. Träskman L, Åsberg M, Bertilsson L, Sjöstrand L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatr*. 1981;38:631-6.
569. Tyrer P. The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis. *Br J Psychiatry*. 2001;179:191-3.
570. Tyrer P, Seivewright H, Simmonds S, Johnson T. Prospective studies of cothymia (mixed anxiety-depression): how do they inform clinical practice? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251 Suppl 2:II53-6.
571. Waern M. Suicide in late life. Gothenburg: University of Gothenburg; 2000.
572. Vallee M, Mayo W, Dellu F, Le Moal M, Simon H, Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *Journal of Neuroscience*. 1997;17:2626-36.
- 573a. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*. 2002;287:1840-7.
- 573b. van den Berg MD, Oldehinkel AJ, Bouhuys AL, Brilman EI, Beekman AT, Ormel J. Depression in later life: Three etiologically different subgroups. *J Affect Disord*. 2001;65:19-26.
574. van Grootheest DS, Beekman AT, Broese van Groenou MI, Deeg DJ. Sex differences in depression after widowhood. Do men suffer more? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1999;34:391-8.
575. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:319-27.
576. Wang J, Patten SB. Prospective study of frequent heavy alcohol use and the risk of major depression in the canadian general population. *Depress Anxiety*. 2002;15:42-5.
577. Vastag B. Decade of work shows depression is physical. *JAMA*. 2002;287:1787-8.
578. Waters E, Merrick S, Treboux D, Crowell J, Albersheim L. Attachment security in infancy and early adulthood: A twenty-year longitudinal study. *Child Development*. 2000;71:684-89.
579. Watson D. Mood and temperament. New York: Guilford Press; 2000.
580. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry*. 1988;145:179-84.
581. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276:293-9.

582. Weissman MM, Klerman GL. Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34: 98-111.
583. Weissman MM, Markowitz JC, Klerman GL. Comprehensive guide to interpersonal psychotherapy. New York: Basic books; 2000.
584. Weissman MM, Warner V, Wickramaratne P, Moreau D, Olfson M. Offspring of depressed parents: 10 years later. *Arch Gen Psychiatr*. 1997;54:932-40.
585. Wells AS, Read NW, Laugharne JD, Ahluwalia NS. Alterations in mood after changing to a low-fat diet. *Br J Nutr*. 1998;79:23-30.
586. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989; 262:914-9.
587. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:923-9.
588. Verheyden SL, Hadfield J, Calin T, Curran HV. Sub-acute effects of MDMA (+/-3,4-methylenedioxymethamphetamine, "ecstasy") on mood: evidence of gender differences. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161:23-31.
589. Verkerk G, Pop V, Van Son M, Van Heck GL. Prediction of depression in the postpartum period: a longitudinal follow-up study in high-risk and low-risk women. *J Affect Disord*. 2003;in press:
590. Westergaard GC, Suomi SJ, Chavanne TJ, Houser L, Hurley A, Cleveland A, et al. Physiological correlates of aggression and impulsivity in free-ranging female primates. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1045-55.
591. Westover AN, Marangell LB. A cross-national relationship between sugar consumption and major depression? *Depress Anxiety*. 2002;16:118-20.
592. Wetherell JL, Gatz M, Johansson B, Pedersen NL. History of depression and other psychiatric illness as risk factors for Alzheimer disease in a twin sample. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13: 47-52.
593. WHO. The World Health Report. Geneva: World Health Organisation; 1997.
594. Widerlov E, Lindstrom LH, Wahlestedt C, Ekman R. Neuropeptide Y and peptide YY as possible cerebrospinal fluid markers for major depression and schizophrenia, respectively. *J Psychiatr Res*. 1988;22:69-79.
595. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord*. 2001;3:253-8.
596. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In: F. Bloom and D. Kupfer, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven; 1995. p. 921-32.
597. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 134:319-29.

598. Wing J, Sartorius N, Ustun TB. Diagnosis and clinical measurement in psychiatry. A reference manual for SCAN/PSE 10. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
599. Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R, et al. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. Arch Gen Psychiatry. 1990;47:589-93.
600. Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. Measurement and classification of psychiatric symptoms; An instruction manual for the PSE and Catego program: (1974). x, 233pp.; 1974.
601. Winokur G. All roads lead to depression: Clinically homogeneous, etiologically heterogeneous. Journal of Affective Disorders. 1997;45:97-108.
602. Wisner KL, Peindl K, Hanusa BH. Symptomatology of affective and psychotic illnesses related to childbearing. J Affect Disord. 1994;30:77-87.
603. Visscher PM, Yazdi MH, Jackson AD, Schalling M, Lindblad K, Yuan QP, et al. Genetic survival analysis of age-at-onset of bipolar disorder: evidence for anticipation or cohort effect in families. Psychiatric Genetics. 2001;11:129-37.
604. Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO - Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. J Psychiatr Res. 1994;28: 57-84.
605. von Knorring AL, Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. An adoption study of depressive disorders and substance abuse. Arch Gen Psychiatry. 1983;40: 943-50.
606. von Knorring L. The expression of pain in depressed patients: A clinical and experimental study. Neuropsychobiology. 1975;1:155-65.
607. Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:325-30.
608. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. Nat Rev Neurosci. 2001;2:343-51.
609. World Health Organization. Composite International Diagnostic Interview, version 2.1. Geneva: WHO; 1997.
610. Wulsin L, Vaillant G, Wells W. A systematic review of the mortality of depression. Psychosom Med. 1999;61:6-17.
611. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. Psychosom Med. 2003;65:201-10.
612. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. Am J Psychiatry. 2002;159: 2072-80.
613. Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, Scarrow G, Lam RW, Adam MJ, et al. Brain serotonin-sub-2 receptors in major

- depression: A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatr*. 2000;57: 850-58.
614. Üstün TB, Kessler RC. Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry*. 2002;181:181-3.
615. Yu DL, Seligman MEP. Preventing depressive symptoms in Chinese children. *Prevention & Treatment*. 2002;5:article 9. <http://journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050009a.html>
616. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325:1199.
617. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
618. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res*. 2000;34: 171-81.
619. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, Spoor E, Marin DB, Farlow MR, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2003;160:857-66.
620. Zureik M, Courbon D, Ducimetiere P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I. *BMJ*. 1996;313:649-51.
621. Åberg-Wistedt A, Hasselmark L, Stain-Malmgren R, Aperia B, Kjellman BF, Mathe AA. Serotonergic 'vulnerability' in affective disorder: a study of the tryptophan depletion test and relationships between peripheral and central serotonin indexes in citalopram-responders. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97:374-80.
622. Ågren H. Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid: II. Suicide. *Psychiatry Res*. 1980;3:225-36.
623. Ågren H, Terenius L. Hallucinations in patients with major depression. Interactions between CSF monoaminergic and endorphinergic indices. *J Affect Disord*. 1985;9:25-34.
624. Åsberg M. Neurotransmitters and suicidal behaviour. The evidence from cerebrospinal fluid studies. In: D. M. Stoff and J. J. Mann, editors. *The neurobiology of suicide from the bench to the clinic*. New York, New York; 1997. p. 158-81.
625. Åsberg M, Glise K, Herlofson J, Jacobsson L, Krakau I, Nygren Å, et al. Utmattningsyndrom – en kunskapsöversikt om stressrelaterad psykisk ohälsa. Stockholm: Socialstyrelsen; 2003.
626. Åsberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1978;5-27.
627. Åsberg M, Nygren Å, Rylander G, Rydmark I. Stress och utmattningsdepression. In: R. Ekman and B. Arnetz, editors. *Stress: Samhället – individen – molekylerna*. Stockholm: Liber förlag; 2002. p. 224-32.
628. Åsberg M, Träskman L, Thorén P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A

biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiat. 1976;33:1193-7.

629. Åsgård U. Suicide among Swedish women [M D]: Karolinska institute; 1990.

630. Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry. 2001;58: 844-50.

2. Antidepressiva läkemedels effekt vid depressionsbehandling i akut fas

Slutsatser

Det finns starkt stöd för att antidepressiva läkemedel har en effekt som är överlägsen placebo (Evidensstyrka 1).

Det finns stöd för att skillnaden mellan effekt av läkemedel och placebo ökar med svårighetsgraden i depressionen, och omvänt att effekten av antidepressiva medel är mycket liten eller obefintlig vid lätta egentliga depressioner (Evidensstyrka 2).

Det finns begränsat, men entydigt stöd för att läkemedelsbehandling har effekt vid dystymi (Evidensstyrka 2).

Det finns stöd för att amitriptylin och klomipramin har en något större effekt än övriga antidepressiva vid behandling av djupa depressioner på sjukhusvårdade patienter (Evidensstyrka 2). Den kliniska betydelsen av denna skillnad är dock osäker.

Vid behandling av patienter i öppenvård saknas belägg för betydelsefulla skillnader i effekt mellan olika antidepressiva.

Biverkningars natur och svårighetsgrad skiljer sig mellan läkemedel med olika verkningsmekanismer. Andelen patienter som avbryter behandlingen med SSRI-preparat pga biverkningar är cirka 10 procent lägre än för de som behandlas med tricykliska antidepressiva (Evidensstyrka 1).

Kunskaperna om hur en depression som del i ett bipolärt syndrom ska behandlas är mycket begränsade.

Många kliniskt väsentliga frågor är fortfarande obesvarade, trots det stora antalet studier. Centralt är bl a hur länge effekten av en påbörjad behandling ska inväntas innan dosen ändras eller byte görs till annat läkemedel. Det vore också angeläget att utröna mellan vilka preparat-typer som ett byte kan medföra behandlingsvinst samt hur lång tid behandlingen måste pågå innan flertalet patienter uppnår symtomfrihet.

Inledning

Det var på 1950-talet som man upptäckte att två helt olika grupper av kemiska substanser hade en specifik antidepressiv effekt. Den schweiziske psykiatern Roland Kuhn publicerade 1957 en artikel där han redogjorde för den positiva effekten av imipramin på deprimerade patienter, särskilt på ”typiska, endogena depressioner” [129]. Imipramin som är kemiskt nära släkt med fentiazinerna, vilkas antipsykotiska effekt upptäckts tidigare under 1950-talet, var den första substansen i en lång rad medel hörande till gruppen tricykliska antidepressiva (TCA = Tricyclic Antidepressant). Kuhn hade redan tidigt uppfattningen att imipramin var ett antidepressivum och inte ett euforiframkallande medel. Den andra upptäckten, att några läkemedel som användes i behandlingen av tuberkulos, och som hörde till den kemiska gruppen hydraziner, också hade antidepressiva effekter, kom mer stegvis [107]. Redan 1952 rapporterade Delay och några andra franska psykiatrer [55] om positiva effekter av isoniazid på deprimerade patienter och 1953 beskrev Saltzer och Lurie [217] effekter av isoniazid på ångest- och depressionstillstånd. Det är dock amerikanske psykiatern Nathan Kline som tillskrivs upptäckten av den antidepressiva effekten hos de så kallade MAO-hämmarna (MAO = Monoamine Oxidase) [107].

De båda ursprungliga grupperna av antidepressiva medel antas utöva sin antidepressiva effekt via påverkan på monoaminerga neurotransmittersystem i hjärnan, framför allt serotonin- och noradrenalinssystemen. De tidiga medlen har dock effekter på flera andra signalsubstanssystem och ger upphov till en rad olika biverkningar som kan hänföras till påverkan på dessa system. Då serotonin- och noradrenalin- och viss mån även dopaminsystemen ansetts vara de viktiga att påverka för att uppnå antidepressiv effekt har man i den fortsatta utvecklingen strävat efter

att hitta substanser som så selektivt som möjligt påverkar dessa system, antingen vart och ett, eller i kombination [257]. Man har också försökt hitta de specifika receptorer alternativt mekanismer inom transmissionsystemen som är kopplade till den depressiva patofysiologin för att "skraddarsy" lämpliga molekyler – potentiella läkemedel – och därigenom maximera den terapeutiska effekten och minimera bieffekterna. Vad gäller den tid det tar för ett antidepressivt medel att få effekt så finns det ännu inget som säkert talar för att man kommit längre än vad imipramin kan erbjuda och detsamma gäller den andel av patienter med egentlig depression som svarar på behandling. Däremot har de nyare och mer selektivt verkande medlen en annorlunda och oftast mer fördragbar biverkningsprofil. De är också mindre farliga för såväl känsliga, oftast äldre och somatiskt sjuka patienter, som vid överdosering i självmordssyfte. Den bättre fördragbarheten liksom den starka effekten på serotoninsystemet hos de så kallade SSRI-preparaten (SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) med utvidgade indikationsområden som följd, är två av sannolikt flera förklaringar till att försäljningen av antidepressiva medel i Sverige sexdubblats under de senaste 15 åren.

Metod

Urval av substanser

Syftet med denna genomgång har varit att kartlägga den publicerade dokumentationen av klinisk antidepressiv effekt som finns för de i Sverige godkända läkemedel som ingår i ATC-systemets grupp Antidepressiva medel (No6A) (Tabell 1). Gruppen antidepressiva medel innehåller 18 substanser och de olika substanserna ingår i några olika undergrupper som numera är karakteriserade utifrån verkningsmekanism.

- Icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare (imipramin, klomipramin, trimipramin, amitriptylin, nortriptylin, maprotilin)
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (fluoxetin, citalopram, escitalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin)
- MAO-hämmare, selektiva typ A-hämmare (moklobemid)

- Övriga antidepressiva medel
 - Alfa₂-receptor-antagonister (mianserin, mirtazapin)
 - Selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (venlafaxin)
 - Selektiva noradrenalinåterupptagshämmare (reboxetin).

Urval av studier

Studier publicerade på engelska, tyska, franska och italienska har sökts i databaserna Medline och EmBase fram t o m juni 2002. Då mycket av dokumentationen för de äldre läkemedlen är publicerad före den tid databaserna täcker, eller innan vissa tidskrifter indexerats i databas-systemen, har ett omfattande handsökningsarbete skett med hjälp av referenslistor i både original- och översiktsartiklar. Samtliga läkemedels-firmor i Sverige som tillhandahåller antidepressiva medel (No6A) har tillskrivits med önskemål om att få ta del av både publicerad och icke publicerad dokumentation. Opublicerat material har i några fall lämnats ut, rapporter som dock senare publicerats.

Vid sökning i Medline har följande sökord använts: "Depression", "depressive disorder", "mood disorder", "randomized controlled trial" (RCT), "controlled clinical trial", "meta-analysis" i kombination med de 17 substansnamnen och "placebo". Vid sökning i EmBase har använts: "Depression", "randomized controlled trial", "controlled study", "major clinical study" i kombination med de olika substansnamnen.

Endast publicerade randomiserade kontrollerade studier har tagits med i denna granskning av antidepressiv effekt. Urvalet av studier med avseende på vilken typ av deprimerade patienter som ingår har varit mindre rigorös, särskilt för de äldre medlen. Detta har att göra med att vedertagna kriteriebaserade diagnossystem såsom Feighner [80], RDC (Research Diagnostic Criteria) [230], DSM (Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders) [3] inte har använts mer än under de senaste 25 åren. Urvalet har då riktat sig mot vad som uppfattats som primära depressiva syndrom, det som motsvarar egentlig depression (major depression) enligt DSM-systemet. Att göra ett konsistent urval över tid är svårt med tanke på hur diagnostiken växlat, samtidigt som det sannolikt finns en hygglig överensstämmelse mellan innehållet i

patientgrupper där etiketten växlat. Det har också bedömts ha ett värde i sig att åskådliggöra den samlade dokumentationen för de olika antidepressiva substanserna. I en del fall har jämförelser mellan ett godkänt och ett i Sverige ej godkänt medel kommit med pga att placebo också funnits med som ett alternativ i studien. Dessa studier har då huvudsakligen betraktats som placebojämförelser för det godkända medlet. Däremot har inga jämförelser enbart mellan ett godkänt och ett icke godkänt läkemedel tagits med. Under arbetets gång har tre medel avregistrerats – protriptylin, nefazodon och lofepramin – och är därför inte medtagna i rapporten.

I urvalet av studier har en annan princip varit att använda ett visst patientmaterial endast en gång. I fall där samma studie har rapporterats i flera publikationer (Sammanställning, se Tabell 2), har endast en och vanligen den första tagits med. Om en mer fullständig rapport publicerats senare har denna tagits med istället. Vid multicenterstudier har den samlade rapporten tagits med, om det finns en sådan. I annat fall har rapporterna från de olika ingående centra använts med undvikande av överlappning. Kongressrapporter (abstracts) har inte tagits med. Det kan betyda att en del av de studier som efterlyses i genomgången redan har utförts men ännu inte publicerats. Urvalet har också begränsat sig till studier med en behandlingstid upp till 13 veckor. Vissa studier innefattar både en akut behandlingsperiod och en fortsättningsperiod. Denna akuta delen redovisas i detta kapitel och den fortsatta behandlingsperioden i ett särskilt kapitel (Farmakologisk långtidsbehandling av unipolära depressioner).

Frågeställningar

Har de antidepressiva medlen en väldokumenterad effekt vid behandling av egentlig depression?

Finns det skillnader i klinisk effekt mellan olika antidepressiva medel vid behandling av egentlig depression?

Finns det skillnader i effekt mellan olika antidepressiva medel vid behandling av svåra depressioner?

Finns det skillnader i biverkningsprofil och vilken klinisk betydelse har detta?

Vilka brister finns i dokumentationen av effekt för antidepressiva medel?

Resultat

I det breda sökningsarbetet har flera tusen studier varit aktuella för bedömning, men endast 488 har hittats som uppfyller kriterierna att vara randomiserade och dubbelblinda och som är korttidsstudier (≤ 13 veckor). Samtliga av dessa studier har kvalitetsbedömts och presenteras kort i bifogade tabeller för respektive substans (Tabell 3–20). För imipramin presenteras i en separat tabell endast de studier som gjorts mot placebo eller mot placebo och en icke godkänd substans. Alla andra studier där imipramin ingår finns presenterade i tabellen för respektive jämförelse-substans. Detsamma gäller för studier av amitriptylin med tillägget att jämförelser med imipramin också finns med i den separata amitriptylin-tabellen. För övrigt gäller att studier där två eller flera substanser har jämförts finns studierna upptagna i tabellen för varje ingående substans. Jämförelser av effekt i tabellerna hänför sig till jämförelser av minskning i depressionsgrad mätt med en depressionsskattningsskala, vanligen HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) [106] eller MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) [166].

För de nya antidepressiva läkemedlen har det varit betydligt lättare att få tag på en mer fullständig dokumentation, främst pga att studierna är publicerade under senare tid, men också pga att det vanligen finns färre studier publicerade. Var i världen vissa substanser prövats i tidig fas förefaller ha haft betydelse för hur resultaten publicerats och därmed möjligheten att få tag på publikationerna. Många läkemedelsföretag, men inte alla, har visat ett stort och ibland spontant intresse att hjälpa till med att ta fram publicerat material. Endast några få läkemedelsföretag har efter förfrågan kunnat presentera en något så när fullständig lista för den kliniska dokumentationen av det egna preparatet. Att det föreligger problem i detta avseende för de allra äldsta substanserna, som oftast är övertagna från någon annan firma, är mindre svårt att förstå. Ett 30-tal identifierade studier har inte gått att få fram, pga att publikationerna

inte ens funnits att tillgå i de stora referensbiblioteken som British Library eller National Library of Medicine i USA, eller hos läkemedelsfirmorna själva. Ett annat skäl är att referensangivelserna för några artiklar varit felaktiga och artiklarna har då inte gått att spåra. Att ett fåtal artiklar inte gått att få tag på bedöms dock inte ha någon betydelse för det samlade resultatet av denna genomgång.

Det finns sannolikt också ett bortfall av sekundära jämförelser mellan de vanligaste "referenssubstanserna", imipramin, amitriptylin respektive klomipramin, och placebo, där referenssubstansen och placebo blivit jämförda med en i Sverige ej godkänd substans och där studien inte kommit fram vid databassökning. Det har av praktiska skäl inte varit möjligt att handsöka i referenslistor härrörande från studier av alla i världen förekommande eller tidigare förekommande antidepressiva substanser.

Ett vanligt mått på antidepressiv effekt i korttidsstudier, oftast benämnt som "response", är andelen patienter som får minst en 50-procentig sänkning av poängen på en depressionsskattningsskala. Detta mått anges dock inte i alla studier och i många studier presenteras inte data i form av siffror utan enbart grafiskt. I anslutning till en stor metaanalys av korttidsstudier som jämfört SSRI med tricykliska, har medelvärden på svarsfrekvenser, enligt kriterium ovan, räknats ut [249]. Placebo har en svarsfrekvens på 26 procent medan motsvarande siffror för SSRI är 58 procent och 61 procent för tricykliska medel. Dessa siffror stämmer väl med andra äldre översikter som gjorts [87]. Siffrorna från metaanalysen härrör från läkemedelsprövningar i syfte att studera SSRI-preparatens effekt och dessa studier är då av senare datum och oftast utförda på ett öppenvårdsmaterial [249]. Sammanhanget i vilken en studie görs, dvs valet av population, har betydelse för storleken på svaret, både för placebo och aktiv substans. Vid bedömning av svarsfrekvenser för ett enskilt medel är det alltid viktigt att jämföra med motsvarande svarsfrekvens för placebobehandlade patienter. Det kan finnas systematiska skillnader i hur studier utförts på olika medel men det förefaller som att skillnaden i svarsfrekvens mellan aktiv substans och placebo är av samma storleksordning i de flesta fall. Ett mått som tar hänsyn till placebosvaret är effektstorlek (effect-size). Det vanligaste sättet att

beräkna effektstorlek är att ta skillnaden i effekt mellan aktiv behandling och kontrollbehandling och dividera med den poolade spridningen (standarddeviationen). Dessutom, med längre studietid tenderar svarsfrekvenserna att bli högre.

Imipramin (Tofranil)

Eftersom imipramin är det äldsta medlet i gruppen tricykliska antidepressiva, med de första rapporterna publicerade 1959, så finns i den tidiga dokumentationen många problem och ofullständigheter med avseende på både uppläggning av studier och rapportering. Heterogena patientmaterial, delvis sammanhängande med avsaknad av kriteriebase-erade diagnostiska klassifikationssystem, liksom bristen på allmänt accepterade och utarbetade skalor för skattning av effekt är några exempel.

Imipramin har som den vanligaste referenssubstansen jämte amitriptylin vid prövningar av nya antidepressiva fortlöpande testats och på så sätt kommit att bli mycket väl dokumenterat, både i jämförelse med placebo och med alla andra på marknaden förekommande aktiva substanser. Imipramin har även jämförts med så kallad aktiv placebo (antikolinerga substanser, framför allt atropin). Syftet har varit att öka blindningen genom att ge placeboalternativet liknande biverkningar som det aktiva medlet. En metaanalys där dessa studier ingår visar också en mindre effektstorlek jämfört med studier där man använt konventionell ”inert” placebomedicinering [154]. Samtliga av dessa studier daterar sig dock tillbaka till 1960-talet, med alla de problem som vidhåftar tidiga studier. Det är inte heller helt uteslutet att den antikolinerga funktionen kan ha viss antidepressiv effekt i sig [216].

Det finns således ett stort antal studier som visar att imipramin skiljer sig i effekt från placebo (Tabell 3). Det finns också enstaka studier som inte visar någon skillnad. Ingen placebokontrollerad studie med flera fixa doser av imipramin har hittats. Däremot finns det en studie där två olika doser av imipramin, 150 respektive 300 mg/dag, jämförts [223]. Studien visar en antydning till bättre effekt med 300 mg och ligger delvis till grund för de höga doser av imipramin som använts i många amerikanska jämförelser. Det fåtal studier där man funnit en skillnad i effekt

mellan imipramin och ett annat antidepressivum kommenteras under respektive medel som imipramin jämförts med.

Klomipramin (Anafranil, Anafranil Retard, Klomipramin NM Pharma)

Klomipramin syntetiserades redan 1958, som ett i raden av många tricykliska substanser, men har med tiden kommit att kliniskt bli allt intressantare i kraft av sin potenta serotoninåterupptagshämmande effekt. Som bas för föreliggande genomgång finns sammanlagt 61 olika studier (Tabell 4). Det finns förhållandevis få publicerade studier som primärt dokumenterar effekten hos klomipramin varför substansen har fått det mesta av sin dokumentation som referenssubstans. Det har endast gått att hitta sex jämförelser mot placebo, varav fyra också är jämförelser mot en eller två andra aktiva substanser. I tre av studierna, som samtliga är mycket små, skiljer sig inte klomipramin i effekt från placebo [130,193,206]. I en fjärde studie med rapporterad effektmätning efter endast 2 veckors behandling, skiljer sig klomipramin inte heller från placebo, i motsats till imipramin [96]. Först nyligen har det publicerats en studie med flera fixa doser av klomipramin, 25, 50, 75, 125 respektive 200 mg dagligen. Studien har genomförts av DUAG (Danish University Antidepressant Group) som en välplanerad randomiserad dubbelblind studie under 6 veckor men utan placeboarm [52]. Bortfallet var stort. Resultatet visar ett flackare dos-effektsamband än man tidigare trott, mer likt det man observerat för flera nya antidepressiva medel. Redan på 50–75 mg/dag uppvisar många patienter ett terapeutiskt svar under behandlingen, Endast marginellt fler patienter svarar på de högre doserna, men å andra sidan tycks svaret komma snabbare vid framför allt dosen 200 mg/dag. En annan viktig slutsats som kan dras från denna studie är att kurvorna för terapeutisk effekt och intolerabilitet överlappar varandra. Klomipramin har jämförts med andra tricykliska och maprotilin i 17 studier utan att någon skillnad framkommer. I två mycket små studier föreligger ingen statistisk beräkning.

I ett stort antal studier har klomipramin fungerat som referenssubstans för olika nyare medel av icke-tricyklisk typ. De flesta av dessa studier är små och saknar förutsättning att visa någon skillnad mellan medlen. Endast två studier innehåller mer än 100 patienter i vardera armen, dels

en jämförelse mot paroxetin i ett blandat öppen- och slutenvårdsmaterial av äldre patienter [139], dels en jämförelse mot paroxetin i allmänpraxis [207]. Inte i någon av dessa två studier skiljer sig klomipramin från paroxetin i effekt. Den senare studien innehöll ett ovanligt stort antal patienter, cirka 500 i vardera armen. Denna studie hade adekvata doser för båda läkemedlen och pågick i 12 veckor med ett för behandlingstiden måttligt och tämligen likartat bortfall av patienter. Ett problem är att man inte tillämpat någon kriteriebaserad diagnostisk inklusion, utan patienterna beskrivs ha ”depression with associated anxiety”. Dock användes en miniinklusionspoäng på MADRS ≥ 20 och medelvärdet innan behandlingen påbörjades låg på 29. Av beskrivningen att döma förefaller patienterna rätt väl motsvara den grupp av deprimerade patienter som behandlas med antidepressiva medel i allmänpraxis. Studien hade varit av ännu större intresse om den varit placebokontrollerad.

Det finns tre studier där klomipramin på ett någorlunda entydigt sätt faller ut som effektivare än jämförelsepreparatet; citalopram [49], paroxetin [50] respektive moklobemid [51]. Samtliga studier har utförts av DUAG på inneliggande patienter och med fixa doser av de ingående läkemedlen; klomipramin 150 mg, citalopram 40 mg, paroxetin 30 mg och moklobemid 400 mg. De tre studierna är mycket intressanta eftersom de i många stycken är metodologiskt välgjorda och utgör några av de få studier som verkligen visar en skillnad i effekt mellan olika antidepressiva medel, och dessutom i relativt små patientmaterial [261]. Kritik kan dock riktas även mot dessa studier. Fixdosering med för låga doser kan ge missvisande resultat. Dosen moklobemid 400 mg förefaller utifrån nuvarande kunskaper vara alltför låg. Vissa skillnader finns mellan jämförelsegrupperna i de olika studierna, som t ex i citalopramstudien med avseende på den aktuella episodens duration. Patienter som inte svarat tillräckligt bra togs ut ur studierna redan efter 4 veckors behandling, vilket kan missgynna medel med en långsammare effekt. Ett intressant faktum är att patienterna inte inkluderats med hjälp DSM-kriterier för egentlig depression, utan med hjälp av Newcastleskalor och poäng på flera skattningsskalor [40]. Man lade också stor vikt på interreliabiliteten för de skalor som användes. Detta förutom att patienterna var inneliggande kan ha bidragit till uppkomsten av selekterad patientgrupp för vilken klomipramin, och kanske fler

tricykliska läkemedel, faktiskt fungerar bättre. Tyvärr har det inte gjorts flera studier med likartad uppläggning för att på ett bra sätt ytterligare belysa frågan om skillnader i antidepressiv effekt mellan tricykliska och SSRI.

Trimipramin (Surmontil)

Trimipramin har en tricyklisk grundstruktur med kraftig antihistaminerg effekt, men har ingen påvisad återupptagshämmande effekt på varken serotonin- eller noradrenalinneuron. Fjorton publicerade studier har lokalisrats (Tabell 5), varav endast en studie innehåller en jämförelse mot placebo [210]. Studien innehåller också en jämförelse mot amitriptylin. De aktiva substanserna var båda effektivare än placebo. Av de övriga 13 studierna är 5 stycken jämförelser mot imipramin, 6 stycken jämförelser mot amitriptylin, 1 mot maprotilin och 1 mot fluoxetin. Samtliga studier är små och flera är av äldre datum. Två av de äldre studierna innehåller ingen statistisk bearbetning. I endast en jämförelse mot aktiv substans – amitriptylin – hittar man en statistiskt signifikant skillnad till trimipramins nackdel. Det rör sig om en mycket liten studie på öppenvårdspatienter [125]. Hela sex studier har utförts på inneliggande patienter. På grund av att samtliga studier är små och att det föreligger endast en jämförelse mot placebo, liksom avsaknaden av en placebokontrollerad flerdosstudie, måste den publicerade dokumentationen för trimipramin bedömas som något tunn. Endast en jämförelse med ett nyare icke-tricykliskt medel har hittats, något som sannolikt speglar att trimipramin betraktas som ett udda medel. Jämförelsen är dessutom primärt en sömnstudie.

Amitriptylin (Saroten, Tryptizol)

Amitriptylin, också ett tricykliskt medel, har funnits i stort sett lika länge som imipramin och har blivit det andra stora referensmedlet. Den omfattande dokumentationen finns dels i form av tidiga jämförelser mot placebo och mot imipramin (Tabell 6), dels i form av referens mot så gott som alla senare utvecklade medel. Jämförelserna mot placebo visar i de flesta fall att amitriptylin är bättre än placebo. I en mycket liten studie har två doser av amitriptylin, 75 respektive 150 mg/dag, jämförts med placebo [29]. I denna enda flerdosstudie med amitriptylin, en 4 veckor lång studie på enbart kvinnor, finner man att 75 mg/dag

inte skiljer sig i effekt från placebo till skillnad från den högre dosen. För amitriptylin liksom för många andra medel är dokumentationen av en minsta effektiv dos antingen bristfällig eller obefintlig.

I de allra flesta enskilda jämförelser med andra medel finner man inte någon statistiskt säkerställd bättre effekt med amitriptylin. I tre tidiga, relativt små, studier på inneliggande patienter skiljer sig amitriptylin och imipramin från varandra i effekt. I två studier är amitriptylin bättre än imipramin, i den ena studien är jämförelsemåttet andelen utskrivna patienter. I den tredje studien är imipramin bättre. Samtliga tre studier är utförda på kvinnor. I en mindre jämförelse med maprotilin, likaledes på inneliggande patienter, uppvisar amitriptylin en sämre effekt (se maprotilin). Det finns för amitriptylin förhållandevis många studier på inneliggande patienter, delvis beroende på att medlet är gammalt. Amitriptylin har i Sverige haft en stor användning, sannolikt i kraft av en klinisk upplevelse av pålitlig antidepressiv effekt. Den uttalade sederande antihistaminerga effekten, i jämförelse med många andra medel, har utnyttjats för att dämpa den depressiva ångesten och ge patienten en bättre sömn innan själva depressionen börjat påverkas. I en aktuell metaanalys av jämförelser mellan amitriptylin och andra antidepressiva medel, finner Barbui och Hotopf att amitriptylin har en statistiskt signifikant säkerställd bättre effekt (2,5 procent) [18].

Nortriptylin (Sensaval)

Nortriptylin, som är en metabolit till amitriptylin, har funnits i Sverige sedan 1965. Trots att nortriptylin globalt sett varit ett mycket använt tricykliskt medel och med den unika fördelen att ha ett etablerat plasmakoncentrations–effektsamband i form av ett terapeutiskt intervall, finns det förhållandevis få effektstudier publicerade, 14 stycken (Tabell 7). Tre av studierna är utförda på inneliggande patienter, två på ett blandat material och övriga på patienter i öppen vård eller på patienter som rekryterats genom annonsering. Fem stycken placebokontrollerade studier har gått att hitta, varav två är utförda på äldre patienter. I den ena studien av äldre har doseringen styrts med hjälp av plasmakoncentrationsmätning [119]. I fyra av placebojämförelserna visar nortriptylin en signifikant bättre effekt. I den femte, som är utförd på äldre, skiljer

sig varken nortriptylin eller moklobemid från placebo (se moklobemid) [175].

De flesta jämförelser mot andra medel är gjorda mot imipramin och amitriptylin. Endast tre studier innehåller en jämförelse mot SSRI, nämligen fluoxetin [74], sertralin [33] och paroxetin [168]. I två jämförelser mot annan aktiv substans finner man en skillnad i effekt, en till fördel för nortriptylin i förhållande till amitriptylin [134] och en till nackdel för nortriptylin i förhållande till sertralin [33]. I jämförelsen mot amitriptylin var doseringen plasmakoncentrationsstyrd. Det rörde sig om mycket få patienter i studien, sammanlagt 22 stycken och en kort studietid, 4 veckor, och vid jämförelse av de patienter som fullföljde studien framkom ingen skillnad. Jämförelsen med sertralin utfördes på patienter som var 60 år och äldre och pågick under 12 veckor. Plasmakoncentrationer mättes men utnyttjades inte för att styra nortriptylindosen. Medeldurationen av den aktuella depressionsepisoden var 3 år. Studien är hyggligt stor och i det totala materialet såg man ingen skillnad i effekt mellan medlen. Däremot i subgruppen patienter som var äldre än 70 år visade sig sertralin vara effektivare. Det är inte lätt att se någon enkel förklaring till detta; bortfallet var relativt stort i båda grupperna men skilde sig inte åt.

Maprotilin (Ludiomil, Maprotilin NM Pharma)

Maprotilin är kemiskt mycket nära släkt med de tricykliska medlen och verkar huvudsakligen noradrenalinåterupptagshämmande. Av de 68 studier som hittats, innehåller endast 5 jämförelser mot placebo (Tabell 8). I fyra av studierna skiljer sig inte maprotilin från placebo, vilket sannolikt kan förklaras av att studierna är mycket små. Det finns ingen publicerad studie med flera fixa doser av maprotilin. Nästan alla maprotilinstudier är mycket små vilket inskränker möjligheterna att finna en skillnad mot andra medel. Eftersom de flesta studier är gamla har oftast inget kriteriebaserat diagnossystem använts och studiernas duration är vanligen bara 4 veckor. Endast fyra studier har mer än 100 patienter i vardera armen. I en av dessa studier har maprotilin jämförts med imipramin på ett blandat patientmaterial [141]. I en annan studie har maprotilin jämförts med amitriptylin på inneliggande patienter [131]. I ett öppenvårdsmaterial har maprotilin jämförts med mianserin

[173] och i ett annan mycket stor studie på patienter i både allmänpraxis och psykiatrisk öppenvård har maprotilin jämförts med paroxetin [239] (se paroxetin). Jämförelsen mot SSRI-medlet är intressant eftersom maprotilin är så utpräglat noradrenalinåterupptagshämmande. Inte i någon av dessa fyra studier skiljer sig maprotilin i effekt från jämförelse-substansen.

I endast två studier uppvisar maprotilin en bättre effekt jämfört med en annan substans. Den ena studien, som är mycket liten, är en jämförelse med amitriptylin på endogent deprimerade inneliggande patienter [162]. Effekten är mätt med MADRS och signifikant bättre i maprotilin-gruppen. Vid 4 veckor är effekten av amitriptylin i stort sett identisk med effekten av maprotilin. Medan effekten av maprotilin fortsätter att förbättras fram till 6 veckor, avtar istället effekten av amitriptylin och en skillnad uppkommer. Det är svårt att finna en rimlig förklaring och författarens egen är att 150 mg amitriptylin är en för hög dos för de aktuella patienterna, vilket stöds av tagna plasmakoncentrationsprover. Den andra studien som är något större, är en jämförelse mellan maprotilin, 75 mg/dag, och moklobemid, 300 mg/dag [258]. Studien är bristfälligt beskriven och patientmaterialet är heterogent med många dystyma patienter.

Fluoxetin (Fontex, Fluoxetin Biochemie, Fluoxetin ratiopharm, Fluoxetin Selenia, Fluoxetin Stada, Seroscand)

Av de 92 fluoxetinstudier som hittats (Tabell 9) innehåller 22 en jämförelse mot placebo, antingen enbart (11 stycken) eller tillsammans med en annan aktiv substans (11 stycken). I några studier har fluoxetin i flera fixa doser jämförts med placebo. Resultaten kan sammanfattas med att fluoxetin är bättre än placebo ända ner på 5 mg-nivån (en studie) och vid 20 mg/dag och därovan tycks dos-respons-kurvan vara flack. I en fixdosstudie mot placebo har patientmaterialet stratifierats med avseende på ingångspoäng enligt HDRS (version ej angiven) [73]. I gruppen med HDRS-poäng >19 är alla tre doserna av fluoxetin, 20, 40 respektive 60 mg, effektivare än placebo, medan i gruppen med HDRS-poäng i intervallet 14–19 skiljer sig inte någon av fluoxetindoserna från placebo. Patientantalet i denna studie är litet. Resultatet bekräftas i en senare rapport som bara tittat på patienter i intervallet HDRS 14–19 poäng,

men med ett betydligt större antal i de olika dosgrupperna och i placebo-gruppen [60]. Detta är två av de få studier av antidepressiva som belyser effektiviteten vid lättare depression. Det går tyvärr inte att helt säkert utesluta att den mindre studien är en del av den större.

I en mycket stor studie, på patienter äldre än 60 år, finner man ingen signifikant skillnad mellan fluoxetin och placebo med avseende på sänkning i HDRS-poäng [247]. Däremot finner man för fluoxetin en signifikant högre andel patienter som uppvisar minst 50 procents sänkning i HDRS-poäng, liksom antal patienter som betraktas som återställda. De absoluta procenttalen är dock förhållandevis låga [248]. I en mindre placebokontrollerad studie som även innehåller en jämförelse med paroxetin, finner man inte heller något skillnad mot placebo, inte för någon av de aktiva medlen (se paroxetin) [75]. En annan placebokontrollerad fluoxetinstudie som bör nämnas är den studie som enbart inkluderat bipolära depressioner, en liten studie där fluoxetin jämförts med imipramin och placebo [46]. Både fluoxetin och imipramin visade sig vara bättre än placebo, möjligen med en viss fördel för fluoxetin. Bortfallet är dock mycket stort i alla tre jämförelsegrupperna.

Fluoxetin har jämförts i ett stort antal studier mot tricykliska. Endast i två mycket små studier mot imipramin framkommer en signifikant skillnad, till fluoxetins fördel. I den ena studien finns ingen angivelse om tidigare behandling liksom ovanligt höga förbättringspoäng på HDRS, framför allt för fluoxetin [35]. I den andra studien är doseringen för imipramin något oklart beskriven men förmodligen låg, 75 mg/dag [140]. Fluoxetin har kommit att bli referenssubstans vid utprovning av nya antidepressiva medel. Trettioålet sådana studier har hittats och flera omfattar tämligen stora patientmaterial. I två av dessa studier, en mot venlafaxin [44] och en mot mirtazapin [262], framkommer skillnader till fluoxetins nackdel (se mirtazapin respektive venlafaxin). Sammanfattningsvis finns det för fluoxetin en omfattande dokumentation i flera avseenden, dock finns det för få studier på enbart inläggande patienter och egentligen bara en som har ett något så när acceptabelt patientantal [245]. Studien är en jämförelse med paroxetin och det saknas således bra jämförelser med tricykliska i detta avseende.

Citalopram (Cipramil, Citalopram Arrow, Citalopram Biochemie, Citalopram CNSpharma, Citalopram GEA, Citalopram NM Pharma, Citalopram ratiopharm, Desital)

Citalopram, som utan jämförelse varit det mest använda antidepressiva läkemedlet i Sverige under flera år, har kunnat granskas i 20 publicerade studier (Tabell 10). Fem studier innehåller jämförelser mot placebo, varav två jämför flera fixa doser citalopram mot placebo [79,164]. En tredje studie är genomförd på äldre patienter där vissa patienter också hade diagnosen demens (22 procent), dock ej svår demens [181]. Tjugosex procent av patienterna fyllde inte heller kriterierna för egentlig depression enligt DSM. I de båda fix-dosstudierna skilde sig inte 20 mg citalopram från placebo, utan först på 40 mg-nivån. Däremot i de två övriga placebostudierna skilde sig citalopram från placebo i effekt. Det finns en studie på patienter i allmänpraxis där två dosintervall av citalopram jämförts med imipramin [212]. Det rör det sig om måttligt deprimerade patienter och antalet deltagare är förhållandevis stort. Studien visar att en medeldos av citalopram på 25 mg/dag, i det lägre intervallet, inte skiljer sig i effekt från en medeldos av 48 mg i det högre intervallet eller från 120 mg imipramin. Citalopram har i ytterligare fyra studier jämförts med tricykliska medel. Citalopram skilde sig inte från amitriptylin i två mycket små studier liksom i en stor studie på äldre patienter (65–90 år). I den fjärde studien däremot, DUAG-studien, i vilken citalopram jämfördes med klomipramin, i fixa doser på inneliggande patienter, visade sig klomipramin vara signifikant bättre (se klomipramin) [49]. Den flerdosstudie som rapporterats av Feighner och Overø [79] har reanalyserats av Bech och medarbetare [23] med fokus på de depressiva kärnsymtomen i HDRS och MADRS, varvid man finner att citalopram har effekt redan vid 10 mg/dag, men att 40 respektive 60 mg/dag har bättre effekt än både 10 och 20 mg/dag. Det finns således ett dos-responsförhållande, men som är relativt flackt.

Citalopram har också jämförts i sju studier mot icke-tricykliska medel, bl a i fem stora studier mot andra SSRI-medel inklusive escitalopram. I fem av dessa framkommer ingen skillnad i effekt. I den femte studien, en stor jämförelse mellan citalopram, sertralin och placebo på patienter i öppenvård finner man att båda SSRI-medlen är bättre än placebo [234]. Mätt med HDRS finner man ingen skillnad mellan citalopram

och sertralin men mätt med MADRS är citalopram signifikant bättre. Det är tveksamt om poängskillnaden har någon klinisk relevans. Medeldoserna i studien var höga – citalopram 57 mg respektive sertralin 143 mg – och upptitreringen snabb. Skillnad i tolerans för de båda medlen, vid snabb ökning av dosen, skulle kunna betinga studieresultatet. Det har även framkastats att patientpopulationen skulle ha betydelse för utfallet [232].

I en liten studie där jämförelsepreparatet är mianserin framstår citalopram signifikant sämre i subgruppen icke-endogena depressioner (se mianserin) [2]. Den i FASS rekommenderade normaldosen 20 mg tycks i den publicerade litteraturen ha ett något tveksamt stöd, annat än för måttligt deprimerade patienter i allmänpraxis. Många av citalopramstudierna innehåller ett blandat patientmaterial, både öppen- och slutenvårdspatienter. Det finns några studier med enbart ineliggande patienter, som är små, och det är bara DUAG-studien som är hyggligt stor [49].

Escitalopram (Cipralex)

Escitalopram är S-enantiomeren av citalopram. Citaloprammolekylen existerar i två spegelvända former, S- och R-enantiomeren. Farmakologiska studier har visat att den selektiva hämningen av serotoninupptag utövas av S-formen och det är denna form som nu kan renframställas och användas som ett separat läkemedel.

Tre korttidsstudier finns i publicerad form (Tabell 11). En av studierna är en jämförelse mellan escitalopram och placebo som visar att den aktiva substansen har signifikant bättre effekt [251]. En annan studie är en fyrarmad jämförelse mellan två doser av escitalopram, 10 respektive 20 mg/dag, citalopram 40 mg/dag och placebo [38]. Samtliga tre aktiva behandlingar visar sig vara bättre än placebo i den 8 veckor långa studien. Den tredje studien är en jämförelse mellan escitalopram 10–20 mg, citalopram 20–40 mg och placebo [136]. I denna 8 veckor långa flexdossstudie skiljer sig escitalopram men inte citalopram från placebo. Vad som förvånar är att det tar 8 veckor innan citalopram 40 mg skiljer sig från placebo i studien av Burke och medarbetare [38] och än mer att citalopram (28 mg/dag) inte skiljer sig alls i studien av Lepola och

medarbetare [136]. I en analys av sammanslagna data (1 321 patienter) från två av ovan nämnda studier [38,136] och en icke publicerad studie finner Gorman och medarbetare [97] att både escitalopram och citalopram skiljer sig signifikant från placebo efter 8 veckor. Escitalopram skiljer med 2,6 poäng och citalopram med 1,9 poäng på MADRS-skalan i en ITT-analys.

Alla tre studierna är stora och escitalopram ger upphov till en snabbt insättande effekt, redan efter 1–2 veckor. Skillnaden i anslagstid mellan escitalopram och citalopram härrör från så kallade head-to-head-jämförelser, men å andra sidan har Stahl och medarbetare i en översikt visat att även citalopram kan ha signifikant effekt efter 1–2 veckors behandling [235]. Det kan ha med doser att göra, men uppenbarligen behövs flera studier för att klargöra om escitalopram har effektmässiga fördelar jämfört med citalopram och övriga SSRI-medel, men även andra antidepressiva. En jämförelse med venlafaxin har presenterats men ännu inte publicerats.

Paroxetin (Seroxat, Euplix, Paroxetin Alpha, Paroxetin GEA, Paroxetin NM Pharma, Paroxetin ratiopharm)

För paroxetin, som är ett SSRI-medel, har 55 studier hittats (Tabell 12). Förhållandevis flest dubbelpublikationer har hittats för detta medel (Tabell 2). I 14 studier har paroxetin jämförts med placebo enbart eller tillsammans med imipramin, i ett fall tillsammans med fluoxetin. I en stor fix-dosstudie skiljer sig 20 och 30 mg/dag från placebo till skillnad från 10 och 40 mg [61]. Man får en klart sämre effekt av 10 mg medan effekten av 40 mg ligger alldeles i närheten av 20 och 30 mg. Studien antyder således en minsta effektiv dos, 20 mg, samt demonstrerar en flack dos-responskurva därovan. I tre små studier med mycket stora bortfall [64,153], varav en även innehåller en jämförelse med imipramin [226], skiljer sig inte paroxetin i effekt jämfört med placebo. I en fjärde, inte heller så stor studie, som också innehåller en jämförelse med fluoxetin, skiljer sig inget av de aktiva medlen i effekt från placebo och inte heller sins emellan [75]. Placebogrupperna innehåller enbart 19 patienter. I en något större studie, där imipramin också är med, visar sig effekten av paroxetin ligga mellan imipramin och placebo [196]. I övriga placebo-jämförelser skiljer sig paroxetin från placebo, bl a i en mycket stor studie

där även en annan form av paroxetin (controlled release) jämförs [95]. Ett stort antal jämförelser mot tricykliska finns publicerade – 25 stycken – några med stora patientantal men förutom den ovan nämnda studien [196] är det bara i ytterligare en studie som man kan påvisa en effektskillnad, nämligen den tidigare kommenterade DUAG-studien [50] där klomipramin visade sig vara effektivare än paroxetin (se klomipramin).

Paroxetin har också jämförts i flera studier med diverse andra medel. I en stor studie jämfördes paroxetin med maprotilin på patienter i allmänpraxis och öppen psykiatrisk vård, där patienterna fick starta med fixa doser under de 3 första veckorna, 20 respektive 100 mg/dag [25,239]. De patienter som inte svarade randomiserades på nytt till att antingen fortsätta på samma dos som förut, inom respektive läkemedelsgrupp, eller till en doshöjning, 40 respektive 150 mg/dag. De patienter som fick sin dos ökad svarade inte bättre jämfört med de som fick behålla den lägre dosen. Studien talar för att 20 mg är en tillräcklig dos för den aktuella patientgruppen och att det inte alltid är nödvändigt att höja dosen eftersom även tiden är en viktig faktor. I en jämförelse med sertralin på psykotiskt deprimerade patienter, visade sig paroxetin inte vara lika effektivt beroende på stort bortfall (se sertralin) [268]. Paroxetin har en god bredd i sin dokumentation och det finns flera studier med hyggliga patientantal som jämför paroxetin med tricykliska på inläggande patienter.

Sertralin (Zoloft)

Sertralin, som är en SSRI-substans, har kemiskt utvecklats från den tricykliska strukturen. Av de totalt 30 publicerade studierna som identifierats för sertralin (Tabell 13), innehåller 9 en jämförelse mot placebo och i 6 av dessa en jämförelse även mot ett annat antidepressivum. Det finns en fix-dosstudie som visar att både 50, 100 och 200 mg ger en signifikant bättre effekt än placebo och att dos-responskurvan är flack [72]. I tre av studierna skiljer sig inte sertralin från placebo. Den ena studien, som egentligen är en PET-studie (PET – Positron Emission Tomography), är mycket liten [37]. I den andra studien skiljer sig inte heller desipramin (tricyklikum) från placebo [208]. I den tredje jämförelsen där även citalopram ingår, skiljer sig dock sertralin från placebo om man räknar med de som fullföljde studien.

Sex jämförelser med amitriptylin, varav två placebokontrollerade med hyggligt stora patientmaterial, visar ingen skillnad i effekt. En av jämförelserna mot amitriptylin är en av de två studier som utförts på inneliggande patienter [171]. Denna studie är speciell så tillvida att medeldurationen för den aktuella depressionsepisoden är över 3 år. Sertralin har även jämförts med imipramin, klomipramin och nortriptylin, i öppen vård. I jämförelsen med nortriptylin, fann man för gruppen av patienter äldre än 70 år att effekten var bättre för sertralin (se nortriptylin) [82]. Beträffande två publicerade jämförelser mot imipramin, går det inte att utesluta att det i själva verket rör sig om en studie [85,86].

Det finns ett flertal jämförelser mot andra nya antidepressiva medel, varav 11 är jämförelser med andra SSRI-preparat. I två av dessa studier skiljer sig sertralin i effekt. Den ena är en jämförelse mot paroxetin på inneliggande patienter med egentlig depression med både stämningskongruenta och stämningsinkongruenta psykotiska symtom [268]. Skillnaden i effekt till fördel för sertralin betingas av det mycket olikformade bortfallet, 0 procent i sertralingruppen respektive 41 procent i paroxetingruppen. Det stora bortfallet berodde på att de patienter som fick paroxetin inte stod ut med den initialt ökade ångesten, medan de patienter som fick sertralin drabbades av gastrointestinala biverkningar i högre utsträckning vilket gick lättare att fördrå (Zanardi, personligt meddelande). Den andra studien där sertralin skiljer sig i effekt från ett annat SSRI är den tidigare nämnda jämförelsen där citalopram gav bättre resultat (se citalopram). En svaghet i dokumentationen för sertralin är den relativa bristen på specifika studier av inneliggande patienter. Förutom studien av Möller och medarbetare [171] och den speciella studien av Zanardi och medarbetare [268], förekommer ett fåtal inneliggande patienter i två studier med ett blandat patientmaterial [184,255].

Fluvoxamin (Fevarin)

För fluvoxamin, det SSRI-medel som funnits längst på europeiska marknader, har 36 studier hittats (Tabell 14). De flesta är små. I tio av studierna förekommer en jämförelse med placebo, varav åtta även innefattar en jämförelse med en annan aktiv substans, i sju av fallen imipramin. Det finns en fix-dosstudie med närmare hundratalet patien-

ter i vardera armen, en studie som ger fingervisning om lägsta effektiva dos [252]. Det är först vid dosen 100 mg/dag som effekten skiljer sig från placebo. I två mycket små studier [47,112] varav en på inneliggande patienter [47], skiljer sig inte fluvoxamin i effekt från placebo. En annan stor studie, med cirka 150 patienter i varje arm, innehåller en jämförelse mot såväl placebo som imipramin. Rapporteringen av denna multicenterstudie är omfattande och komplicerad med många publikationer. Den enda rapport av hela studien som finns är ett abstrakt från en konferens och som ett undantag har denna relativt fylliga sammanfattning medtagits i föreliggande genomgång [4]. Studien som helhet visar en skillnad i effekt mellan fluvoxamin och placebo liksom mellan imipramin och placebo och ingen skillnad mellan de aktiva medlen. I en delrapport från europeiska centra [180] inkluderande ganska få patienter, skiljer sig varken fluvoxamin eller imipramin från placebo, medan i en delrapport från amerikanska centra [116] skiljer sig fluvoxamin från placebo till skillnad från imipramin.

Det finns totalt ett stort antal jämförelser med de klassiska referenssubstanserna imipramin (14 stycken), amitriptylin (3 stycken) och klomipramin (5 stycken) men det är endast 2 av dessa studier som har mer än 50 patienter i vardera armen [102,116]. Det betyder att de flesta jämförelserna inte ger någon möjlighet att hitta en skillnad i effekt. I en studie av Guelfi och medarbetare, som är utförd på inneliggande patienter, hittar man inte någon skillnad i jämförelsen mot imipramin [103]. Fluvoxamin har även jämförts med icke-tricykliska medel i ett tiotal studier utan att någon skillnad i effekt framkommer. Endast i en mycket liten studie, en jämförelse med moklobemid på äldre inneliggande patienter med tämligen hög MADRS-poäng initialt, hittar man en skillnad, till fluvoxamins nackdel [30]. I en jämförelse mellan fluvoxamin och venlafaxin på patienter med egentlig depression med psykotiska symtom fann man ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt mellan medlen, men vid studiens slut efter 6 veckor var det en skillnad på HDRS₂₁ i storleksordningen 8 poäng till fluvoxamins fördel [269]. Antalet patienter var 14 i vardera gruppen och dosen för båda medlen var 300 mg/dag.

Moklobemid (Aurorix, Moklobemid NM Pharma)

Moklobemid är den enda representanten i Sverige för den grupp av antidepressiva medel som verkar genom att hämma aktiviteten av monoaminoxidas (MAO), ett av de enzymer som bryter ned transmittersubstanser av monoamintyp. Moklobemid med sin selektiva verkan på MAO-A är en produkt av senare tids utveckling och godkändes i Sverige 1989. Av de totalt 49 studier som hittats innehåller 8 stycken placebo (Tabell 15). En av de tre rena placebojämförelserna visar ingen skillnad [185]. Studien är relativt liten med kort duration – 4 veckor – stort bortfall och ett urval av lindrigt–måttligt deprimerade patienter utan melankoli. I tre av de fem placebostudierna som också innehåller en jämförelse med en aktiv substans, finner man ingen statistisk skillnad mellan moklobemid och placebo. Två av studierna är små och jämförelsesubstanserna, klomipramin i det ena fallet [130] och nortriptylin i det andra [175] skiljer sig inte heller från placebo. I den tredje studien, som är betydligt större, skiljer sig inte imipramin från placebo [51]. Svarssiffrorna för de aktiva medlen är jämförelsevis något låga i denna studie, medan motsvarande siffra för placebo är så hög som 51 procent. Förmodligen har dessa siffror att göra med urvalet av patienter. I den största av alla placebokontrollerade studier skiljer sig både moklobemid och imipramin från placebo [260]. Någon studie med flera fixa doser som skulle kunna etablera en minsta effektiv dos finns inte redovisad, vilket är beklagligt med tanke på den oklarhet som rått kring effekt och dosering av moklobemid.

Det finns 32 jämförelser mot tricykliska medel och maprotilin. De flesta studier är dock mycket små, en del så små att någon statistisk beräkning inte gjorts. Förutom två redan nämnda studier [51,260], så är det bara ytterligare två studier som har ett stort patientmaterial. I den ena studien, som har närmare 200 patienter i vardera armen, ser man ingen skillnad i jämförelse med imipramin [20]. I den andra studien, som är mindre och som även innehåller patienter med dystymi, ser man ingen skillnad mot klomipramin [133]. Dock finns det några studier där en skillnad kommer fram. Den ena studien är den redan nämnda DUAG-studien, där moklobemid jämförts med klomipramin (se klomipramin) [51]. Den andra är en jämförelse med maprotilin, i vilken moklobemid visar en signifikant bättre effekt, trots att studien är liten [258]. Ett

problem med denna studie är det heterogena patientmaterialet med olika typer av depression och att det föreligger en tydlig snedfördelning, så att de flesta egentliga depressioner finns i moklobemidgruppen, medan de flesta dystymier finns i maprotilingruppen. Båda medlen har doserats lågt, 300 mg respektive 75 mg/dag. Moklobemid har jämförts med fluoxetin i sju studier och sertralin i en utan att någon skillnad kommer fram. Däremot visar sig moklobemid vara bättre än fluvoxamin i en liten studie på äldre inneliggande patienter [30]. I två andra jämförelser med fluvoxamin syns ingen skillnad.

Mianserin (Tolvon, Mianserin NM Pharma)

Mianserin, som länge framstod som något udda pga relativ avsaknad av återupptags- och MAO-hämmande effekter, framstår inte längre så, nu när man vet mer om dess verkningsmekanismer. Det finns såväl en efterföljare, mirtazapin, som andra antidepressiva medel som riktar sig mer mot receptormekanismer i de monoaminerga transmittersystemen. Det har varit möjligt att hitta 52 olika studier (Tabell 16), av vilka 9 stycken innehåller en jämförelse med placebo, antingen enbart eller tillsammans med en annan aktiv substans. Två av de tre renodlade placebojämförelserna är små [146,224]. Den tredje studien är något större, och samtliga studier visar en bättre effekt av mianserin jämfört med placebo [149]. En av de tre studierna är intressant såtillvida att 10 mg doserat tre gånger om dagen skiljer sig inte från placebo medan 30 mg till natten gör det [146]. Även i de flesta övriga placebokontrollerade studier är mianserin bättre än placebo. I två mycket små studier skiljer sig inte mianserin från placebo, men det gör å andra sidan inte referenssubstansen imipramin heller [63,195].

Mianserin används i klinisk praxis världen över med ett stort doseringsintervall och tyvärr finns, som för många äldre medel, inga fix-dos-studier presenterade, som skulle kunna ge en fingervisning om minsta effektiva dos. I 48 studier har mianserin jämförts med andra i Sverige godkända antidepressiva medel, bl a i 16 studier mot amitriptylin. Det är bara i en enda studie som det framkommer en statistiskt signifikant skillnad och då till mianserinets fördel. I en liten jämförelse med citalopram på inneliggande patienter under relativt kort tid – 4 veckor – och med ett större bortfall för citalopram, visar sig mianserin vara

signifikant bättre i subgruppen icke-endogen depression avgränsad med Newcastleskalan [2]. Att det blev en skillnad i denna patientgrupp har sannolikt att göra med mianserinets sederande effekt. Det finns en hel del jämförelser på inneliggande patienter, alla med alldeles för litet patientantal för att man ska ha en chans att hitta en eventuell skillnad. Det finns över huvud taget bara en enda studie med mer än 100 patienter i varje arm, en jämförelse mellan mianserin och maprotilin [173].

Mirtazapin (Remeron, Remeron-S)

Mirtazapin, som har strukturell likhet med mianserin, har dokumenterats i 15 publikationer (Tabell 17), varav 6 innehåller jämförelser antingen enbart mot placebo eller mot placebo och en annan aktiv substans. I en finsk studie på inneliggande patienter hittar man ingen signifikant skillnad jämfört med placebo [256]. Studien redovisar stora bortfallsfrekvenser för både mirtazapin och placebo. För mirtazapin skulle detta kunna bero på en bristande antidepressiv effekt hos medlet, men det skulle också kunna bero på en alltför långsam dosupptrappning. I övriga studier som är utförda på i huvudsak öppenvårdspatienter är mirtazapin bättre än placebo. Någon publicerad studie där man försökt finna en minsta effektiv dos har inte hittats.

Mirtazapin har jämförts med imipramin, amitriptylin, klomipramin, fluoxetin, citalopram, paroxetin och venlafaxin. Tre av jämförelserna mot annan aktiv substans är värda att kommentera. I en jämförelse med imipramin på inneliggande patienter visade sig imipramin vara signifikant bättre [36]. Studien förefaller vara välgjord, delvis med DUAG-studierna som förebild, och är intressant bl a såtillvida som att de patienter som behandlats med imipramin har fått sin dosering individualiserad och optimerad med hjälp av plasmakoncentrationsmätningar. Detta var inte möjligt att göra med mirtazapin men man gav istället en hög dos, 76 mg/dag i medeltal, för att kompensera. Studien redovisar också ett ovanligt litet bortfall. Den andra studien som är värd att kommentera och som går litet i andra riktningen för mirtazapins del, är en 6 veckor lång jämförelse med fluoxetin [262]. Studien visar efter 6 veckor en tendens till bättre effekt för mirtazapin, en effekt som vid 5 veckor är signifikant. Det är möjligt att skillnaden finns där och skulle ha blivit tydligare med ett större patientantal, men förklaringen

kan också vara att fluoxetin är långsammare eller att mirtazapin pga sin sederande egenskap ser ut att ge ett snabbare anslag. En placeboarm hade varit av intresse. Den tredje studien är en 8 veckors jämförelse med venlafaxin utförd på inneliggande patienter med melankoli [101]. Medeldoserna var 49,5 mg respektive 255 mg. Det är ingen signifikant skillnad i effekt mellan de båda läkemedlen men en tendens till bättre effekt med mirtazapin kan anas. Dock var bortfallet under studien större i venlafaxingruppen vilket skulle kunna ligga bakom det något ofördelaktiga utfallet.

Venlafaxin (Efexor, Efexor depot, Efexor Orifarm)

Venlafaxin är ett antidepressivum med återupptagshämmande effekt på främst serotonin- men även på noradrenalinneuron. Medlet är inte av tricyklisk typ vilket har betydelse för biverkningsprofilens utseende. Totalt 27 publicerade studier med venlafaxin har hittats (Tabell 18). Det finns ett förhållandevis stort antal placebokontrollerade jämförelser, 12 stycken, av olika typ. I två studier skiljer sig inte venlafaxin från placebo, mätt med HDRS [142,215]. Den första studien är en 4-veckorsstudie med endast 12 patienter i vardera gruppen, medan den andra är en stor studie i vilken man även jämfört med fluoxetin. I denna studie skiljer sig inte fluoxetin från placebo. Venlafaxin skiljer sig inte heller från placebo när man mätt med HDRS, däremot med MADRS. En signifikant större andel patienter som fick venlafaxin (37 procent) uppnådde remission, definierat som mindre än totalt 8 poäng på HDRS, jämfört med de som fick fluoxetin (22 procent) respektive placebo (18 procent). Medeldosen för venlafaxin var 175 mg och för fluoxetin 47 mg/dag. En anmärkningsvärt hög andel av patienterna hade varit deprimerade mycket länge, en tredjedel hade en episodduration längre än 96 veckor.

Det har gjorts flera studier med antingen flera fixa doser eller dosintervall av venlafaxin, varvid man sammantaget tyckt sig finna en minsta effektiv dos men också en progressiv dos-responskurva. I en studie [150] skiljer sig inte 25 mg dagligen från placebo och i en annan studie [214] ger 300–375 mg en signifikant bättre effekt än 75 mg dagligen. I en nyligen publicerad, men liten studie, fann man ett samband mellan plasmakoncentration och effekt mätt med MADRS [42]. I fyra publice-

rade studier har även den nya beredningsformen ”extended-release – XR” (Efexor depot) jämförts med placebo och uppvisar i samtliga fall en signifikant bättre effekt. Venlafaxin har jämförts i sju studier med tricyklika och i nio studier med SSRI, varav i sex med fluoxetin. I en jämförelse med imipramin, och placebo, förefaller effekten av imipramin vara intermediär mellan venlafaxin och placebo [219]. Studien karakteriseras dock av ett större bortfall för imipramin. Det finns totalt få jämförelser med tricyklika, framför allt på inneliggande patienter. Däremot har venlafaxin jämförts mot mirtazapin på svårt deprimerade inneliggande patienter (se mirtazapin) [101].

Av de sex jämförelser mot fluoxetin som föreligger är en av särskilt intresse [44]. Studien har gjorts på inneliggande patienter med fixa doseringar, 200 mg venlafaxin respektive 40 mg fluoxetin, och man finner en signifikant bättre effekt med venlafaxin. En stor skillnad i bortfall föreligger dock till fluoxetins nackdel (35 respektive 18 procent), men den del av bortfallet som förklaras av bristande effekt är större för fluoxetin.

I en metaanalys av 32 publicerade och icke-publicerade jämförelser med andra antidepressiva medel, finner Smith och medarbetare att venlafaxin har en bättre antidepressiv effekt än SSRI-medlen och då egentligen främst fluoxetin som ingår i de flesta jämförelserna [225]. Hur det förhåller sig i jämförelse med andra medel är mer oklart pga fåtalet studier. Som så ofta vid metaanalyser finns det tvivelaktigheter i inklusionen av några studier, men å andra sidan har flera icke-publicerade studier tagits med. Venlafaxin tycks även ge upphov till en större andel patienter som vid studiens slut uppfyller kriterier för ”response” respektive ”remission”. Skillnaderna som uppkommer till venlafaxins fördel kan uttryckas som NNT 19 för ”response” och NNT 14 för remission. En mindre och tidigare analys av Thase och medarbetare, en analys i vilken man slagit samman data från flera studier, talar också för en större remissionsfrekvens vid venlafaxinbehandling [243]. Huvudförfattaren har dock sedermera redogjort för en del brister på vilken analysen vilar [242].

Flera av de enskilda studierna talar för att det är först vid högre dosering (>150 mg) som man eventuellt kan ha en effektmässig fördel med venlafaxin visavi SSRI-preparat. Detta stöds av en stor och förhållandevis

välgjord jämförelse på patienter i allmänpraxis, mellan venlafaxin i en dosering om 75 mg dagligen och fluoxetin 20 mg, där man inte finner någon signifikant skillnad i effekt [250]. I en annan stor jämförelse, på patienter i öppenvård, med fluoxetin och placebo, där måttliga doser venlafaxin använts (i medeltal 141 mg/dag vid studiens slut), finner man inte heller någon skillnad i antidepressiv effekt mellan venlafaxin och fluoxetin [221]. I metaanalysen av Smith och medarbetare finner man däremot sammantaget inget dos-effektsamband vad gäller den bättre effekten visavi SSRI-medlen, men frågan är med denna analys inte slutgiltigt besvarad [225]. Det finns anledning att här nämna en jämförelse med paroxetin på behandlingsrefraktära patienter, i vilken man fann en bättre effekt med venlafaxin mätt med vissa mått, och med en högre dosering, i medeltal 269 mg/dag [198]. Jämförelsen med paroxetin är också intressant såtillvida att för venlafaxin kunde man se en mer tydlig fördelning mellan de patienter som svarar mycket bra respektive dåligt eller inte alls [198]. Detta kan vara en förklaring till varför man i vissa studier inte hittar någon signifikant skillnad mellan två antidepressiva i minskning av poäng på en depressionsskala, medan en signifikant högre andel patienter för det ena medlet uppnår remission.

En annan studie av intresse är en jämförelse i allmänpraxis mellan venlafaxin, imipramin och placebo under 13 veckor [132]. Bortfallet är stort men likformigt och imipramin skiljer sig inte från placebo, medan venlafaxin gör det i vissa mått. Anmärkningsvärda är dock de höga svarssiffrorna för placebo, 50 procent vid 8 veckor och 63 procent vid 13 veckor. Motsvarande siffror för venlafaxin är 69 respektive 82 procent.

Sammanfattningsvis är venlafaxin av särskilt intresse bland nya antidepressiva medel med sin återupptagshämmande effekt på både serotonin- och noradrenalinneuron utan att vara tricykliskt. Effektmässiga fördelar förefaller finnas jämfört med mer selektivt verkande medel men har i flera enskilda studier framkommit först vid högre doser med en ökande biverkningspotential som följd. Av intresse är hur venlafaxin fungerar i jämförelse med tricykliska medel, effektmässigt som biverkningsmässigt, särskilt vid behandling av svårt deprimerade, ineliggande respektive på SSRI-refraktära patienter. I dessa avseenden är venlafaxin inte tillräckligt väl undersökt.

Reboxetin (Edronax)

Reboxetin är ett icke-tricykliskt medel med en selektiv noradrenalinåterupptagshämmande profil. Reboxetin godkändes i Sverige 1997. Endast sex studier har kunnat hittas (Tabell 19) och presentationen av den ena av de två studier där reboxetin jämförts med fluoxetin är något bristfällig [148]. I två studier har reboxetin jämförts med placebo, i den ena av studierna även med fluoxetin [148] och i den andra med desipramin [17]. Den förstnämnda studien som innefattar ett stort patientmaterial har ett stort bortfall, medan den sistnämnda studien som är mindre och utförd på inlaggande patienter har ett litet bortfall. Båda studierna visar en signifikant bättre effekt av reboxetin jämfört med placebo.

I två stora studier på ett blandat patientmaterial har reboxetin jämförts med imipramin. I den ena framkommer ingen skillnad i sänkning av HDRS-poäng, men en något större andel patienter får en mer än 50-procentig sänkning på Hamiltonskalan till reboxetins fördel [26]. I den andra studien som är utförd på patienter äldre än 65 år och som inkluderat både diagnosen egentlig depression och dystymi, finner man ingen skillnad i effekt i den första diagnosgruppen men däremot i den andra, till imipramins fördel [118]. I ett försök att hitta en speciell effektprofil för reboxetin som selektiv noradrenalinåterupptagshämmare, har man i flera studier använt sig av en särskild skala som inriktar sig på patientens sociala funktion. Skalan (Social Adaptation Self-evaluation Scale – SASS) mäter patientens sociala motivation och beteende och i en jämförelse mellan reboxetin och fluoxetin, ger reboxetin signifikant bättre effekt [34]. På grund av att den publicerade dokumentationen ännu så länge är mycket sparsam, är det svårt att bedöma reboxetin i förhållande till övriga antidepressiva medel.

Skillnader i effekt mellan antidepressiva medel och placebo

Det finns studier för varje enskilt medel som visar en signifikant bättre effekt jämfört med placebo (se tabeller). För vissa medel rör det sig endast om enstaka studier, medan för de vanligaste referensmedlen och för många nya medel rör det sig om ett flertal studier. Av tidigare nämnda siffror på den andel av patienterna som i publicerade korttidsstudier svarar enligt vanligen använda kriterier (placebo cirka 30 procent; tricykliska respektive SSRI cirka 60 procent) framgår dock att den

andel av effekten som kan hänföras till det aktiva läkemedlet är relativt modest.

I en studie från läkemedelsmyndigheten i Nederländerna (Medicines Evaluation Board of the Netherlands) har man utifrån så gott som samtliga registreringsstudier (1979–1991) innehållande en placeboarm, en tricykliska-arm och en arm för ett nyare läkemedel, gjort en metaanalys för att visa effekten av tricykliska [238]. Det framkommer att 31 procent av de som fick placebo svarade med 50 procent eller mer i sänkning på HDRS på 6 veckors behandling. Motsvarande siffra för tricykliska var 46 procent. Sextionio procent av studierna visade ingen skillnad mellan tricykliska och placebo. Skillnaden mellan detta material och de olika sammanställningar som publicerats tidigare, är att många icke-publicerade och ofta negativa studier finns med. Den modesta skillnad som kommer fram i publicerade studier är sannolikt ännu mer modest i det totala materialet av studier som gjorts. I ovan nämnda studie rapporterades inte effekten av de nyare medlen, men mycket tyder på att skillnaden mot placebo är av samma storleksordning. Det mått på terapeutiskt svar som användes i den nederländska analysen (≥ 50 procent på HDRS) representerar inte ett mått på ett fullständigt svar.

I en nätpublicerad metaanalys av Kirsch och Sapirstein innehållande 19 studier med enbart unipolärt deprimerade patienter och där författarna metodologiskt gått litet annorlunda tillväga än vad som är gängse, finner man att placebo svaret står för 75 procent av det totala svaret hos aktiva läkemedel [124]. Man har också försökt bestämma den del av det totala svaret som kan tänkas bero på spontanremission under behandlingens gång, genom att använda patienter som stått på väntelista i psykoterapistudier som jämförelse, och anger denna siffra till cirka 25 procent. Detta fenomen skulle således förklara en tredjedel av placebo svaret. Man finner också en stark korrelation mellan storleken på placebo svaret och svaret på aktivt läkemedel i de olika ingående studierna ($r = 0,90$). Författarna reser frågan om antidepressiva medel över huvud taget har någon specifik effekt. Kritik kan riktas mot att Kirsch och Sapirstein baserar sin analys på ett mycket litet urval av alla de studier som finns och där det då råkar komma med några som kan betraktas som udda. Å andra sidan visar detta att de flesta studier är så

bristfälligt rapporterade att man inte kan extrahera data eller innehåller alltför heterogena patientmaterial för mer ingående analyser. En annan invändning mot analysen är att man valt patienter som står på väntelista för att uppskatta frekvensen av spontanremission vid läkemedelsstudier. Det finns dessutom kritik mot analysen i flera andra metodologiska avseenden, men studien belyser ändå några mycket centrala frågor [201,202]. Hur pass stor är den rena farmakologiska effekten hos de antidepressiva medlen och hur pass ändamålsenlig är metodiken i effektstudier?

Skillnader i effekt mellan olika antidepressiva medel

Av det stora antal studier som tagits med i denna rapport, är det endast ett fåtal som visar en skillnad i effekt mellan två olika medel, och som är metodologiskt tillfredsställande. Något enskilt preparat kan knappast pekas ut som generellt bättre eller sämre än övriga genom att titta på enskilda studier. En fråga som dock ofta ställs, är om nya medel med mer selektiva angreppspunkter, framför allt SSRI, är lika effektiva som den sedan länge använda gruppen av tricykliska antidepressiva, men även nya medel med verkan på mer än ett signalsubstanssystem. Som framgår av föreliggande genomgång av enskilda medel är det främst de tre DUAG-studierna som talar för att det skulle finnas en fördel för tricykliska på inneliggande patienter och då specifikt för klomipramin [49–51]. Frågan om venlafaxin skiljer sig från SSRI är av intresse liksom frågan hur tricykliska och venlafaxin förhåller sig till varandra.

Många enskilda jämförelser är för små för att kunna ge ett mer entydigt svar på om det finns skillnader i effekt. Ett försök att komma runt detta är att sammanställa olika studier och göra metaanalyser. Mindre metaanalyser med några få ingående studier har gjorts specifikt för flera av de nya medlen. I en något större metaanalys baserad på 39 studier har paroxetin jämförts med olika tricykliska inklusive maprotilin och mianserin [158]. Vid analystillfället var 24 av studierna inte publicerade; data tillhandahölls av tillverkaren. Analysen finner ingen skillnad i effekt mellan paroxetin och tricykliska som grupp och inte heller mellan paroxetin och något enskilt tricyklikum.

Ett exempel på en något mindre metaanalys av intresse, som också bygger på data från tillverkaren, inbegriper RCT av fluoxetin, 16 stycken, slutförda och analyserade t o m utgången av 1992 [22]. Analysen visar en mycket måttlig skillnad mellan fluoxetin och placebo. Beroende på hur man räknar var det enbart 14–21 procent fler som svarade på fluoxetin jämfört med placebo. Som helhet var det ingen skillnad i procentandelen som svarade på fluoxetin jämfört med tricyklika, men när materialet splittrades upp, såg man en trend till bättre effekt för fluoxetin i studier genomförda i USA och en trend till bättre effekt för tricyklika i studier utanför USA. Den största metaanalysen för ett enskilt preparat är den där amitriptylin jämförts med andra antidepressiva som grupp [18]. Analysen visar att patienter som behandlas med amitriptylin svarar i statistiskt signifikant högre andel – 2,5 procent – men NNT blir i storleksordningen 40.

Ett flertal metaanalyser mellan tricyklika och SSRI som grupper har publicerats. Analyserna har jämfört antingen enbart antidepressiv effekt [6,8,91,115], enbart bortfall [9,110,159,160] eller både/och [167,228,237,249]. Metaanalysen av Steffens och medarbetare som innefattar det minsta antalet studier – 36 stycken – finner en signifikant bättre effekt för tricyklika om man räknar på patienter som fullföljt sitt deltagande i studierna (så kallade completers) [237]. Det görs ingen uppdelning av studierna beroende på om patienterna behandlats i öppen- eller slutenvård. Metaanalysen av Song och medarbetare som innefattar 63 studier, visar ingen skillnad i effekt mellan SSRI-preparat och ”tricykliska” preparat [228]. Man gör inte heller någon uppdelning mellan studier på öppenvårdspatienter och studier på inneliggande patienter. Till tricykliskagruppern har i denna metaanalys hänförts några medel av icke tricyklisk typ, bl a mianserin, trazodon och bupropion.

I en serie metaanalyser, varav den senaste publicerad 2000, har Anderson jämfört SSRI och tricyklika [6–8]. Det finns som helhet ingen skillnad i effekt mellan de två grupperna av antidepressiva medel baserat på de 102 studier som ingår i den sista analysen (sökningen avslutad i maj 1997). Vid uppdelning av patienterna i olika kategorier (exempelvis hög eller låg dos tricyklika, hög eller låg utgångspoäng på HDRS, behandling i allmänpraxis eller öppen respektive slutna psykiatrisk vård) är det

bara i ett avseende som det framkommer en skillnad. Vid behandling av inneliggande patienter har tricyklika en signifikant bättre effekt. Vid analys av enskilda antidepressiva medel, är det endast amitriptylin som faller ut som signifikant bättre.

En annan genomgång innehållande ett flertal metaanalyser som utförts av den kanadensiska motsvarigheten till SBU – Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) – är en av de två mest omfattande och genomarbetade som publicerats hittills [249]. Det totala antalet studier som tagits med är 117 (96 jämförelser mellan SSRI och tricyklika) och inklusionen sträcker sig till april 1996. Endast studier av medel på den kanadensiska marknaden vid tiden för analysen inkluderades, vilket bl a betyder att citalopram ej fanns med, till skillnad från analyserna av Anderson [6–8]. I metaanalysen från Kanada finner man ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt, varken mellan SSRI och tricyklika som helhet, eller vid uppdelning i öppenvårds- respektive inneliggande patienter. Eftersom det framkastats tankar om att doseringen av de ingående preparaten har betydelse för utfallet, har man gjort en rad separata analyser baserade på olika doser för både SSRI och tricyklika utan att finna några skillnader. Vissa jämförelser innehåller dock mycket få studier. Att CCOHTA och Anderson kommit till olika resultat beträffande effekter på inneliggande patienter beror på att urvalet av studier till metaanalyserna skiljer sig något. Skillnaden i urval beror inte på att någon har tagit med flera och senare studier, utan att det förefaller finnas svårigheter i att avgränsa begreppet ”inneliggande”.

Den andra mycket omfattande genomgången med många delanalyser har gjorts av Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) i USA [167]. Man har på basen av en mycket grundlig litteratursökning jämfört ett stort antal nyare antidepressiva medel med andra antidepressiva medel, nyare och äldre (tricyklika), liksom med placebo. Skillnader i biverkningar har belysts och man har även kartlagt förekomst av ovanliga och allvarliga biverkningar. En noggrann analys av bortfallsfrekvenser (dropouts) har gjorts. Litteratur från 1980 till augusti 1998 har granskats. Man finner att alla nya medel skiljer sig signifikant i effekt från placebo (åtminstone de som också är godkända i Sverige).

I genomsnitt svarade 51 procent av de patienter som fick aktiv behandling och 32 procent av de patienter som fick placebo. Man finner ingen signifikant skillnad i effekt mellan något av de nyare medlen, inklusive de olika SSRI-medlen, och tricykliska. Man har inte försökt svara på frågan om det finns skillnader i effekt vid svåra depressioner eller på inneliggande patienter.

En Cochrane-analys har också presenterats och tillför inte något utöver tidigare genomförda analyser [91]. Totalt ingick 98 jämförelser mellan SSRI-medel inklusive nefazodon och venlafaxin och tricykliska inklusive maprotilin, mianserin, moklobemid och trazodon. En delanalys av enbart SSRI mot tricykliska visar ingen signifikant skillnad i effekt. Ej heller får man fram någon signifikant skillnad mellan SSRI och tricykliska på gruppen inneliggande patienter.

Sammanfattningsvis har ett flertal metaanalyser gjorts bl a för att belysa frågan om SSRI-medlen är lika effektiva som de gamla tricykliska medlen. Trenden är att ju senare utförd analys desto fler studier har kunnat tas med, men utan att detta har förändrat huvudresultatet – ingen påvisbar skillnad i effekt. Däremot har en uppdelning i studier gjorda på öppen- respektive slutenvårdspatienter i några analyser visat en liten fördel för tricykliska i den senare gruppen. Det finns dock analyser som inte kunnat påvisa denna skillnad och vid jämförelse skiljer sig urvalet av studier något, sannolikt beroende på att begreppet inneliggande ("inpatients") inte är så väldefinierat som man i förstone kan tro.

Snabbare effekt

För ett flertal antidepressiva har det hävdats när de varit nya, att de skulle ge upphov till en snabbare antidepressiv effekt jämfört med redan befintliga medel. Fynden från enstaka eller tidiga studier har dock inte visat sig hålla streck. Frågan har återigen kommit upp vad gäller venlafaxin och mirtazapin. Ett snabbare anslag skulle kunna ha flera förklaringar, varav två principiellt viktiga är, antingen att ett antidepressivum har en annorlunda verkningmekanism eller att mekanismen är den vanliga men att det är möjligt med det nya preparatet att snabbt komma upp i en hög dos. Vid jämförelse mellan venlafaxin och SSRI-medel skulle den tidigare förklaringen kunna vara mest aktuell och den senare

vid jämförelser mellan venlafaxin och placebo liksom mellan venlafaxin och tricyklika.

I flera jämförelser av venlafaxin mot placebo har man sett en snabbare effekt vid forcerad upptitrering till doser över 200 mg/dag. Den dokumentation som finns, talar för att det kan vara möjligt att inducera ett snabbare anslag med venlafaxin, i kraft av möjligheten att snabbt gå upp i högre doser, men att fler studier som är designade för den specifika frågeställningen är nödvändiga för att säkert fastställa detta. Att en högre dos generellt kan ha snabbare effekt framkommer även i en fix-dosstudie av klomipramin, liksom i en studie där venlafaxindosen ökades till 375 mg och imipramindosen ökades till 200 mg inom loppet av 5 dagar [52]. I den senare studien fann man en snabbare effekt hos venlafaxin mätt med HDRS, men ej med MADRS [25].

I jämförelser mellan mirtazapin och SSRI-medel, fluoxetin [262], citalopram [135] respektive paroxetin [24], har man initialt kunnat notera en signifikant snabbare sänkning i depressionspoäng för mirtazapin, även om det senare under behandlingen inte finns någon säker skillnad i effekt. En annorlunda verkningsmekanism för mirtazapin skulle kunna vara förklaringen, men det faktum att mirtazapin har en antihistaminerg effekt som ger upphov till sedation och med detta en ospecifik effekt på flera symtom som framför allt sömn, ångest, agitation, kan inte från-ses som förklaring. I jämförelsen med fluoxetin skulle det också kunna vara en något långsammare insättande effekt hos fluoxetin som bidrar (se Skillnader mellan olika SSRI). Quitkin och medarbetare finner med så kallad "pattern analysis" att data talar för en snabbare insättande effekt [203]. Dock behövs ytterligare studier, av prospektiv typ, för att validera fyndet.

Även för citalopram och nu senast för escitalopram har en snabbare anslagstid hävdats [235]. För citalopram finns motsägende data och för escitalopram är dokumentationen ännu alltför mager. I allmänhet kan sägas att de flesta studier som anförs som bevis för en snabbare effekt inte har varit planerade för att belysa denna frågeställning.

Skillnader i biverkningar mellan olika antidepressiva

Att det finns skillnader i biverkningsprofil mellan olika grupper av antidepressiva medel och även mellan olika medel inom en grupp är mindre svår fångat än effektskillnader. Någon allmän genomgång av olika medels specifika biverkningar (se Tabell 20) görs inte, utan fokus kommer huvudsakligen att ligga på jämförelser mellan SSRI och tricykliska medel. I den kanadensiska metaanalysen finner man att SSRI-medlen oftare ger upphov till illamående, matleda, diarré, ångest, agitation, sömnsvårigheter och "nervousness" [249]. Med tricykliska medel å andra sidan är det vanligare med muntorrhet, förstoppning, ackommodationssvårigheter, svettningar och yrsel. Det betyder att SSRI-medlen är förknippade med ett något större antal särskiljande biverkningar. Mer sällsynta fenomen är inte jämförda. Det är också möjligt att de tricykliska medlen inte ska betraktas som en enhetlig grupp. Vissa medel inom gruppen förefaller ha en gynnsammare biverkningsprofil.

Venlafaxin är av intresse både i jämförelse med SSRI och med tricykliska medel. I flera jämförelser mellan venlafaxin och SSRI tycks illamående vara något vanligare hos venlafaxin vilket också stöds av en stor engelsk enkätstudie [144]. I jämförelser mellan venlafaxin och tricykliska tycks illamående vara vanligare hos venlafaxin, medan muntorrhet och i någon mån förstoppning är vanligare hos tricykliska. Venlafaxin kan ge upphov till både övergående och kvarstående förhöjning av det diastoliska blodtrycket i upprättstående. Denna risk är dosberoende och i en metaanalys av data från 3 744 deprimerade patienter som ingått i kliniska prövningar av venlafaxin, framkommer att 9 procent av patienterna får en kvarstående blodtrycksförhöjning under behandlingen [241]. Risken är ökad först i doser om 300 mg/dag eller mer, jämfört med imipramin och placebo. Över huvud taget är risken för olika biverkningar beroende av hur venlafaxin doseras.

I jämförelsen mellan mirtazapin och amitriptylin är antikolinerga biverkningar såsom muntorrhet, förstoppning och ackommodationsstörningar signifikant vanligare hos amitriptylin, liksom även tremor, yrsel och takykardi, medan ökad aptit och viktökning är vanligare hos mirtazapin [233]. Viktökning faller ut som signifikant vanligare hos mirtazapin i den enda jämförelsen med ett SSRI-preparat (fluoxetin), medan

några övriga statistiskt signifikanta skillnader i biverkningar inte visar sig. Mianserin har pga sitt släktskap med mirtazapin en mycket likartad biverkningsprofil. Det tycks dock inte finnas samma risk för blodbilds-påverkan med mirtazapin som med mianserin [28,151].

Dewan och Anand har på basen av studier gjort den mest omfattande jämförelsen av biverkningar mellan ett antal av de nyare medlen [58]. Denna jämförelse präglas dock av stora osäkerheter eftersom data i liten utsträckning bygger på direkta jämförelser, "head-to-head"-jämförelser. Frekvenserna kan variera mellan olika medel beroende på olikheter i patientgrupper, olikheter i sättet att mäta osv, vilket framkommer genom att frekvenserna vid placebobehandling varierar. Frekvenser säger inte heller mycket om olikhet i allvarlighetsgrad. Särskilt för frekvenser av olika sexuella dysfunktioner föreligger svårigheter att jämföra pga olikheter i hur man registrerat besvären.

Ett annat sätt att få information om skillnader i frekvensen av olika biverkningar, är uppföljningar av patienter anslutna till hälsovårds-system eller andra typer av eftermarknadsuppföljningar av kliniska material. I en forskrivningsundersökning [147] bland ett 1 000-tal engelska allmänpraktiker fann man en större skillnad i frekvensen behandlingsavbrott till SSRI-preparatens fördel jämfört med tricykliska (22 respektive 33 procent), än de små skillnader på några få procent som framkommit i de stora metaanalyserna [9,110,159,160,167,228,249]. Behandlingsavbrott har olika förklaringar varav en är bieffekter som inte kan tolereras av patienten, men även i detta avseende skilde sig SSRI-preparaten från tricykliska i studien av Martin och medarbetare [147]. En större fördragbarhet med SSRI jämfört med tricykliska i klinisk praxis stöds sannolikt också av den uppföljning av forskrivningsdata som sker i Jämtland [108,111]. I en naturalistisk studie inom ramen för en amerikansk primärvårdsorganisation slumpades deprimerade patienter till att behandlas med antingen fluoxetin, imipramin eller desipramin (tricykliskt medel avregistrerat i Sverige 1991) [222]. De patienter som fick fluoxetin rapporterade färre biverkningar och stod i klart ökad utsträckning kvar på den medicin de först fått, men över tid, 6 månader, fann man ingen skillnad vare sig i förbättringsgrad av depressionen eller livskvalitet hos de patienter som randomiserats till de tre olika

medlen. En viktig faktor i sammanhanget kan vara att den genomsnittliga poängen på Hamiltonskalan (HDRS₁₇) för patienterna i studien var endast 13 vid behandlingsstarten. I den enda prospektiva jämförelse av behandlingsföljksamhet som rapporterats från allmänläkarvård, mellan ett SSRI (fluoxetin) och ett tricykliska (dothiepin – ej godkänt i Sverige), finner man i vissa mått ingen skillnad och i andra en viss skillnad till fördel för fluoxetin [244].

Sammanfattningsvis, så förefaller kliniska uppföljningar tala för en något större behandlingsföljksamhet med SSRI i förhållande till tricykliska jämfört med data från läkemedelsstudier, men skillnaden tycks ändå inte vara så stor som man kanske tror.

Skillnader mellan olika SSRI

Medel inom SSRI-gruppen finns jämförda i 26 publicerade studier. Ytterligare ett antal studier har utförts och presenterats på symposier, men föreligger inte som publikationer. Av de publicerade jämförelserna är det bara i två studier man finner en skillnad i effekt, dels i jämförelsen mellan sertralin och paroxetin på deprimerade patienter med psykotiska symtom (se sertralin) [268], dels i den placebokontrollerade jämförelsen mellan citalopram och sertralin (se citalopram) [234].

I en metaanalys av 20 jämförelser mellan olika SSRI-preparat finner man ingen skillnad i effekt mellan de fem olika medlen, annat än att fluoxetin förefaller ha en långsammare insättande effekt än de övriga [62]. Av de totalt 26 publicerade studierna ingår 18 i metaanalysen. Övriga två i metaanalysen medtagna studier består av kongressrapporter kompletterade med ytterligare data.

För att man mer säkert ska kunna se några skillnader i frekvens av vanliga biverkningar måste det finnas flera jämförelser av varje kombination av SSRI-preparat. Det finns sju jämförande studier med kombinationen fluoxetin–paroxetin. För alla andra kombinationer är antalet jämförelser färre och för kombinationen citalopram–paroxetin finns ingen publicerad studie. Det finns en enda studie där man samtidigt jämfört tre SSRI, fluoxetin, paroxetin och sertralin, tyvärr med relativt få patienter i varje grupp [77]. I de åtta paroxetin–fluoxetinjämförelserna finns

ingen genomgående skillnad beträffande biverkningar och inte heller i de övriga jämförelserna. I flera olika jämförelsekompositioner uppvisar fluvoxamin en högre frekvens av gastrointestinala symtom. Det är också möjligt att fluoxetin i något högre utsträckning ger upphov till agitation/aktivering men i mindre utsträckning ger viktökning. Det är dock på basen av det fåtal studier av olika kombinationer som ännu finns publicerade, svårt att säkert tillskriva olika SSRI högre frekvens av vissa specifika biverkningar [54]. Detta kan bero på att studierna genomförts på olika sätt, exempelvis hur man valt att registrera biverkningar, hur man doserat de jämförda medlen, hur stora patientmaterialet varit.

I den tidigare nämnda metaanalysen av Edwards och Anderson kunde man också se en något högre frekvens av agitation vid behandling med fluoxetin [62]. Den enligt metaanalysen lägsta frekvensen av behandlingsavbrott beroende på biverkningar över huvud taget ses vid behandling med sertralin. Ovan redovisade jämförelser hänför sig till resultat från korttidsstudier och en viktig aspekt är vad som händer med olika biverkningar under fortsatt behandling. I anslutning till metaanalysen redovisas även resultat från en databas för rapporter av biverkningar (Committee on Safety of Medicines) och från ett system för uppföljning av biverkningar vid förskrivning hos allmänläkare (Prescription Event Monitoring) [62]. Resultat från den här typen undersökningar eller rapporteringar kan också var behäftade med olika felkällor, men i metaanalysen av Edwards och Anderson blir slutsatsen att paroxetin och fluvoxamin är kopplade till mer biverkningar än de övriga medlen [62]. I en annan mindre uppföljning från USA där enbart sertralin och fluoxetin jämförts med varandra, blir slutsatsen att sertralin uppvisar en högre frekvens av biverkningar jämfört med fluoxetin [84].

Flera typer av antidepressiva medel ger upphov till sexuell dysfunktion i olika former. Bland tricykliska tycks det vara vanligast vid behandling med klomipramin [155]. Att det är en vanlig biverkan förknippad med behandling med SSRI, men även med venlafaxin, har först sent omsider blivit uppmärksammat. Tidiga studier visade låga frekvenser, men detta har att göra med om man frågar patienterna, liksom vad och hur man frågar [43]. I en spansk studie där man belyst sexuell dysfunktion i en

prospektiv men öppen studie var den spontant rapporterade frekvensen 14 procent jämfört med 58 procent om man frågade aktivt [156]. Det framkommer i samma studie att besvären minskar i endast ringa utsträckning under 6 månaders behandling. Detta står i kontrast till de flesta övriga biverkningar orsakade av SSRI-medlen [65]. I bedömningen av sexuella biverkningar vid behandling med antidepressiva medel i korttidsstudier måste man ta hänsyn till att sexuella dysfunktioner också är förknippade med grundsjukdomen. I två undersökningar baserade på biverkningsrapportering beskrivs en något högre frekvens för paroxetin [1,200]. I studien av Montejo-González var det ingen större skillnad mellan fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin och sertralin förutom avseende fördröjd ejakulation/orgasm och impotens där paroxetin var något mer belastat [156]. Citalopram finns inte med i dessa jämförelser. I en stor aktuell amerikansk observationsstudie i primärvård fann man att de olika SSRI-medlen gav sexuella biverkningar i jämförbar utsträckning [43]. Även venlafaxin (extended release) och mirtazapin gav problem i samma storleksordning medan nefazodon (avregistrerat i Sverige 2003) visade en lägre frekvens. Genomsnittsfrekvensen för samtliga i studien undersökta medel var 37 procent.

Sammanfattningsvis kan sägas att SSRI-medlen i hög utsträckning ger upphov till sexuella dysfunktioner men att några större skillnader mellan medlen inte är att förvänta med tanke på att denna typ av biverkan hänger samman med en kraftfull påverkan av serotoninreceptorer. Smärre skillnader kan finnas beroende på andra specifika effekter än den serotoninåterupptagshämmande förmågan hos de olika medlen, men detta är ännu inte tillräckligt väl dokumenterat. Detta kan vara förklaringen till att nefazodon (avregistrerat i Sverige 2003) ger upphov till sexuella dysfunktioner i mindre utsträckning än SSRI-preparat [78]. Även medel som inte tillhör gruppen SSRI men med stark serotoninåterupptagshämmande effekt, såsom klomipramin och venlafaxin, ger också problem i det här avseendet.

Under loppet av två decennier har flera hundra miljoner patienter behandlats med medel tillhörande SSRI-gruppen. Det betyder en mycket omfattande klinisk erfarenhet. På senare tid har en ökad risk för blödningar i övre delen av mag-tarmkanalen beskrivits i

populationsbaserade studier [53,183]. I den senare studien är riskökningen 3,6 gånger om man enbart använder SSRI-medel och 12,2 om man samtidigt tar antiinflammatoriska medel av typen NSAID (Non-steroidal anti-inflammatory drugs). I den tidigare studien finner man också en klart förhöjd risk – 15,6 gånger – med kombinationen SSRI och NSAID. I båda studierna hamnar kombinationen SSRI och en lågdos av acetylsalicylsyra däremellan. Fenomenet gäller hela SSRI-gruppen, men går inte enbart att beskriva som betingat av påverkan på trombocyttaggregationen [183].

Utsättningssymtom eller utsättningssyndrom har kommit att förknippas med SSRI-medel, även om man tidigare vetat att också tricykliska kan ge upphov till symtom vid alltför snabbt avbrytande av medicineringen. Utsättningssymtom tycks dock mer påtagliga vid medicineringsmed SSRI-medel och venlafaxin och kan likna de initiala biverkningarna men också bestå i diffusa symtom som exempelvis allmän sjukdomskänsla eller känsla av yrsel. Det finns fler rapporter av utsättningssymtom vid behandling med paroxetin jämfört med övriga SSRI [31,62]. Utsättningssymtom, som kan härledas till att medlen utövat en kraftfull effekt på serotonerga bansystem och kanske givit sekundära effekter på andra system, kan ibland leda till svårigheter att avsluta medicineringen. Detta tillsammans med bl a återkomst av sjukdomssymtom kan förklara vad som kommit att betecknas som ett SSRI-betingat läkemedelsberoende. Termen läkemedelsberoende är generellt sett oegentlig i samband med antidepressiva, eftersom klassiska tecken som behov av dosökning, ruseffekter, olaga handel etc inte har beskrivits annat än i enstaka fall [104,186,254]. Dock finns det ett fåtal antidepressiva medel, ej godkända i Sverige, som förefaller ha viss missbrukspotential. Det rör sig om medel med en mer uttalad effekt på dopaminsystemet [186].

Antidepressiv effekt vid svår depression

Vad som innefattas i begreppet svår depression är oklart och någon enhetlig definition finns inte. Nedan presenteras några definitioner eller karakteristika som brukar användas [114]:

- Diagnos enligt kriterier (DSM-IV, ICD-10)
- Minimipoäng på en skattningsskala (t ex HDRS₁₇ ≥25 eller MADRS ≥30)
- Förekomst av melankoliska symtom
- Förekomst av psykotiska symtom (vanföreställningar)
- Förekomst av endogena drag enligt Newcastleleskalan
- Sjukhusvård
- Nedsatt funktionsförmåga mätt med en funktionsskattningsskala (t ex GAF <50).

Försöken att avgränsa en grupp patienter som har en svår depression kan vara av mer eller mindre dimensionell eller kategorisk art och hamnar i den ständigt pågående diskussionen om huruvida det finns specifika subtyper av depression [161]. Det har gjorts mycket få prospektiva behandlingsstudier där man riktat sig mot svår depression karakteriserad på ett visst sätt. I en del äldre studier har den grupp patienter som inkluderats haft diagnosen ”endogen depression” men utan att man preciserat detta närmare vilket gör det svårt att jämföra med nutida kategorisering. De gränser på skattningsskalor som använts i en del nyare studier (t ex HDRS₁₇ ≥25 eller MADRS ≥30) har den svagheten att de är arbiträra och inte validerade [179]. Hamiltonskalan har över huvud taget ifrågasatts som mätinstrument för svårighetsgrad vid depression [93].

Vid akutstudier av mindre svåra depressioner är en sänkning av poängen på Hamiltonskalan med minst hälften kanske det lämpligaste måttet på antidepressiv effekt, särskilt om studierna är korta [11], men vid svår depression är ett sådant effektmått inte tillfyllest [179]. Ett tillstånd med hög initialpoäng har fortfarande efter halvering av poängen klinisk relevans. Vid studier av svår depression utgör en absolut poänggräns (t ex HDRS₁₇ ≤7) ett bättre mått, men det kräver då att studien har tillräcklig längd. Intressant är att man i DUAG-jämförelsen av citalopram med

klomipramin, med minst en 50-procentig sänkning på Hamiltonskalan som effektmått, inte finner någon signifikant skillnad mellan medlen [90].

Trots att de flesta studierna, särskilt av nya antidepressiva medel, har utförts på patienter i öppenvård, finns det ett antal studier på inlagda patienter. Att patienter behandlas på sjukhus behöver i sig inte spegla svårighetsgrad, utan kan ha andra förklaringar. Resultat från studier på inneliggande patienter ger därför inte automatiskt ett mått på effekten vid svår depression. I en jämförelse mellan de tre DUAG-studierna och tre danska öppenvårdsstudier i vilka man använt en likartad metodologi, finner man faktiskt en högre andel av patienter med melankoli/endogen depression i DUAG-studierna (76 respektive 40 procent) [231]. Öppenvårdsstudierna visar ingen skillnad mellan jämförda medel (paroxetin/imipramin, citalopram/imipramin respektive moklobemid/klomipramin).

Det finns även andra studier av intresse på inneliggande patienter. Det finns en jämförelse av venlafaxin med fluoxetin där venlafaxin ger en bättre effekt (se venlafaxin) [44]. I en DUAG-inspirerad studie av mirtazapin på inneliggande patienter ger jämförelsepreparatet imipramin bättre effekt (se mirtazapin) [36]. I en studie av Roose och medarbetare, i vilken fluoxetin jämfördes med nortriptylin på inneliggande, äldre, svårt deprimerade och dessutom hjärtsjuka patienter, befanns nortriptylin ha en signifikant bättre effekt [211]. Nortriptylindoseringen styrdes med hjälp av plasmakoncentrationsmätning. Anmärkningsvärt är den låga svarssiffran för fluoxetin – 10 procent – i undergruppen av patienter med melankoli, trots att studien inte är en ren randomiserad jämförelse, utan av retrospektiv art. Det finns även jämförelser av tricykliska med nyare medel på inneliggande och/eller svårt deprimerade patienter eller patienter med melankoli som inte visar någon skillnad i effekt [21,246]. En viktig faktor vid jämförelser mellan läkemedel är ordinationsföljsamheten (compliance), vilken sannolikt ökar om patienter behandlas inneliggande. Plasmakontroller och framför allt justering av doser med hjälp plasmakoncentrationsbestämning, åtgärder som borde öka chansen för optimal effekt, saknas i de studier som inte visar någon skillnad.

Ett annat sätt att angripa frågeställningen om effekt vid svår depression har varit att göra retrospektiva subgruppsanalyser på stora sammanlagda provningsmaterial. Fluvoxamin [116], fluoxetin [187], paroxetin [246] och mirtazapin [114] har analyserats på detta sätt, där man endast inkluderat patienter med en startpoäng på HDRS₁₇ ≥ 25 . Venlafaxin har analyserats på liknande sätt men enbart i jämförelse med placebo [70]. Alla nya medel visar sig då ha en bättre effekt än placebo och/eller ingen skillnad framkommer i effekt i jämförelse med tricykliska jämförelsepreparat. I en retrospektiv subgruppsanalys av fluvoxamin med litet jämförelsematerial, skiljer sig fluvoxamin mot placebo, vilket imipramin inte gör [117]. Den stora multicenterstudie ur vilken de mer svårt deprimerade patienterna extraherades för subgruppsanalys hade mycket stora bortfall, något högre för imipramin. I en retrospektiv analys av patienter med melankoli som deltagit i studier av moklobemid, hittades ingen skillnad i effekt mellan moklobemid och de olika tricykliska medel som utgjort referenssubstanser [12].

Det har framkastats misstankar om att det, trots det flacka dos–respons samband som tycks existera för SSRI-medel i stort, behövs högre doser vid svår depression. Det finns visst stöd för detta, dels i metaanalyser av både citalopram [163] och paroxetin [246], dels i en jämförelse på inneliggande patienter [21] mellan imipramin och fluoxetin, där majoriteten av fluoxetinpatienterna fick 80 mg/dag. En nyligen publicerad reanalys av tidigare studier talar också för att det generellt kan föreligga ett visst dos–respons samband [14,15]. I en metaanalys av jämförelser mellan moklobemid och klomipramin [10] på inneliggande patienter med svår depression (HDRS₇¹ ≥ 28), framkom att den subgrupp av patienter som fick moklobemid ≤ 400 mg/dag svarade något sämre. Det är å andra sidan möjligt att tricykliska inte heller utnyttjats optimalt i många studier vilket kan få visst stöd av resultatet från de få studier där doseringen av tricykliska kontrollerats eller optimerats med hjälp av plasmamonitorering.

¹ HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien.

Det råder brist på studier av svårt deprimerade patienter och det är därför vanskligt att dra säkra slutsatser om den relativa effekten hos olika medel, även om det finns antydningar. Som ett komplement till RCT och metaanalyser finns försök att utifrån klinisk erfarenhet skatta effekten av antidepressiva medel. I en studie från Australien och Nya Zeeland bedömde en klinisk panel bestående av 27 psykiatrer att tri-cykliska har en bättre effekt på patienter med melankoli, jämfört med SSRI. Bedömningen baserades på patienter i de deltagande läkarnas egen kliniska verksamhet [189]. Det pågår också försök att hitta nya möjligheter och instrument för att t ex bättre kunna avgränsa patienter med melankoli, att hitta en subgrupp med en klinisk och neurobiologisk förankring och med eventuella implikationer för behandlingsresultat [188,190].

Behandling av bipolär depression

I några aktuella översikter över akut behandling av bipolär depression framkommer att det endast finns ett fåtal kontrollerade studier [100,121, 165,172]. Endast en studie har hittats som enbart inkluderat bipolära patienter med egentlig depression och som jämfört medel som primärt är föremål för denna granskning; fluoxetin, imipramin och placebo [46]. Både fluoxetin och imipramin visade sig vara bättre än placebo. I vissa mått hade fluoxetin signifikant bättre effekt än imipramin. Bortfallet var stort i alla tre patientgrupperna men något olikformigt, vilket sannolikt förklarar skillnaden mellan fluoxetin och imipramin. Dosen för fluoxetin var hög – 63 mg. Av de 30 patienter som behandlades med imipramin blev 2 maniska mot 1 av de 29 som behandlades med placebo, under den 6 veckor långa behandlingsperioden. Lika många patienter i fluoxetingroupen som i de övriga grupperna stod på litium under studieperioden (7, 5 respektive 6 stycken).

Bipolär sjukdom har alltmer kommit att bli ett exklusionskriterium vid studier av antidepressiva medel. I äldre studier har man inkluderat enstaka bipolära patienter men några separata resultat för dessa patienter har följaktligen inte redovisats. I en jämförelse mellan moklobemid och imipramin, där man tagit med något fler bipolära patienter (17 respektive 15 patienter), särredovisas behandlingsresultaten för denna grupp [20]. Effekten skiljer sig inte från den vid unipolär depression och inte

heller med avseende på antidepressivt medel. I en retrospektiv genomgång av en 6 veckor lång dubbelblind, placebokontrollerad studie, har effekten av venlafaxin jämförts mellan de patienter som hade en unipolär depression och de som hade en depression inom ramen för ett bipolär II-syndrom [5]. Ingen skillnad i antidepressiv effekt kunde ses och ingen av de 31 respektive 17 patienterna slog om till mani.

I två studier har antidepressiva medel jämförts på patienter med bipolär depression, redan insatta på stämningsstabiliserande medel. I den ena studien jämfördes imipramin respektive paroxetin med placebo [176]. De aktiva läkemedlen hade bättre effekt jämfört med placebo endast hos patienter med en serumkoncentration av litium högre än 0,8 mmol/l. I den andra studien jämfördes paroxetin med venlafaxin [264]. Svarsfrekvenserna var något lägre än de man vanligen brukar finna i depressionsstudier men de två medlen skilde sig inte från varandra i effekt. I en tysk naturalistisk studie av drygt 2 300 patienter fann man inget som talar för att behandlingsutfallet skulle skilja sig mellan uni- och bipolär depression [170].

Bristen på specifika studier av effekten hos antidepressiva medel vid bipolär depression betingas sannolikt av risken för att utlösa hypomana eller maniska episoder [259]. I en analys av data från både publicerade och icke publicerade studier av akut behandling med fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin och sertralin, jämfördes risken att utveckla en manisk episod mellan de som fått SSRI, tricykliska och placebo [194]. För unipolär depression var frekvenserna för de tre behandlingsgrupperna 0,72, 0,52 respektive 0,21 procent. För de patienter med bipolär depression som ingått i de olika studierna, och som var betydligt färre än de med unipolär depression, var motsvarande frekvenser 3,7, 11,2 respektive 4,2 procent. I den unipolära gruppen är risken något större för SSRI men knappast kliniskt relevant, medan i den bipolära gruppen är risken klart större för tricykliska. Inga uppgifter föreligger om hur många patienter i de olika grupperna som stod på stämningsstabiliserande medel och dessutom har studier med olika design sammanställts. I de två tidigare nämnda studierna där patienterna redan stod på stämningsstabiliserande medel, fann man att i båda gav paroxetin upphov

till färre maniska episoder jämfört med imipramin respektive venlafaxin [176,264]. Antalen i jämförelserna var dock mycket små.

Sammanfattningsvis kan sägas det finns för få studier för att kunna uttala sig om det finns skillnader i effekt av antidepressiva medel vid behandling av unipolär respektive bipolär depression, liksom det finns för litet underlag för att säkert uttala sig om skillnader i risken att framkalla mani.

Akut behandling av patienter med bipolär depression med stämningsstabiliserande medel har inte heller studerats särskilt väl. Litium var bättre än placebo i åtta av nio placebokontrollerade studier utförda på 1960- och 70 talet [272]. Det rör sig om äldre studier med vissa metodologiska tillkortakommanden. I en tidig dubbelblind jämförelse mellan litium och imipramin, där inga doser rapporterades, gav bägge medlen upphov till en minskning av de depressiva symtomen men imipramin var effektivare [81]. För karbamazepin finns några få mindre placebokontrollerade studier [16,199]. Studierna innehåller patienter med både unipolär och bipolär depression och har ej parallelldesign. Mer kan inte sägas än att karbamazepin förefaller ha viss antidepressiv effekt. För olika beredningar av valproinsyra finns inga renodlade randomiserade dubbelblinda studier. Däremot finns ett fåtal öppna studier; studier med överkorsningsmetodik och/eller terapiresistenta depressioner [266]. Resultaten av dessa talar för effekt på depressiva symtom, som dock inte kan ligga till grund för att rekommendera medlen som förstahandsval. Av de antiepileptiska medlen är lamotrigin förhållandevis bäst dokumenterat med en hyggligt stor RCT [39] och en överkorsningsstudie [89]. I den första studien som var trearmad, jämfördes lamotrigin i två doser (50 mg/dag respektive 200 mg/dag) med placebo under 7 veckor. Patienterna fick inga andra psykofarmaka under studien. Studien visade att lamotrigin, framför allt i den högre doseringen, har en antidepressiv effekt som skiljer sig från placebo. Effekten var mest robust med MADRS som dock inte var primärt effektmått. I den andra studien jämfördes lamotrigin, gabapentin – också ett antiepileptikum – och placebo i en dubbelblind trefasig överkorsningsstudie på tidigare behandlingsrefraktära och huvudsakligen bipolära patienter. Det fanns en trend till bättre antidepressiv effekt hos lamotrigin jämfört med

gabapentin och placebo. Av intresse vore att jämföra lamotrigin med ett konventionellt antidepressivt medel.

Dokumentationen för akutbehandling av bipolär depression är således mycket mager i jämförelse med unipolär depression. En del av de patienter som har en unipolär depression och som ingår i studier har dock sannolikt en ännu inte klassificerad bipolär sjukdom. Dokumentationen för antidepressiva medel och litium, där antidepressiva sannolikt är något effektivare, är fortfarande bättre än för valproat och karbamzepin. För lamotrigin finns en par aktuella kontrollerade studier som talar för en antidepressiv effekt, men det behövs ytterligare dokumentation. Neuroleptika av nyare typ kan komma att bli ett alternativ i behandlingen av bipolär depression men ännu finns ingen publicerad dokumentation.

Antidepressiva medel i primärvård

Allmänläkaren, företagsläkaren eller motsvarande möter inte sällan deprimerade patienter, vanligen med depressioner av lindrig till måttlig grad och många gånger av mer tillfällig natur. Endast ett fåtal av alla studier av antidepressiva medel har emellertid utförts i allmänpraxis. Av de cirka 175 SSRI-studier som finns med i denna genomgång har bara ett 15-tal utförts i allmänpraxis (se tabeller) och av dessa innehåller endast en jämförelse med placebo [59]. Detta måste ses som en brist eftersom en stor del av de antidepressiva medlen förskrivs i allmänläkarvård. Andra nya medel har inte heller studerats i allmänläkarvård i någon större utsträckning (se tabeller). Deprimerade patienter som uppfyller diagnostiska kriterier för depression får därför behandlas på grundval av den dokumentation som finns, vare sig de återfinns i allmänläkarvård eller inom psykiatri.

En viktig fråga är om det finns en nedre gräns för depressioners svårighetsgrad under vilken effekten antidepressiva läkemedel inte är större än den av placebo. Få studier har gjorts som kan ge svar. I en studie av Paykel och medarbetare på patienter i allmänpraxis, fann man retrospektivt att amitriptylin inte skilde sig i effekt från placebo på de patienter som hade en initial Hamiltonpoäng under 13, ej heller på de patienter som fick diagnosen "minor depression" enligt RDC [192].

Vanligen brukar man kräva minst 18 poäng på HDRS₁₇ för att inkludera en patient i en depressionsstudie och 7 poäng brukar utgöra gränsen för att betraktas som återställd. I en jämförelse mellan sertralin och placebo i allmänläkarvård framkom i en retrospektiv subgruppering av patienterna att endast de med en initial MADRS-poäng >27 svarade signifikant bättre på sertralin [59].

I en stor studie av fluoxetin, som ej utfördes i allmänläkarvård men väl i psykiatrisk öppenvård, inkluderade man i en studiegrupp enbart patienter med Hamiltonpoäng mellan 14 och 19 och slumpade till behandling med tre fixa doser, 20, 40 respektive 60 mg, eller placebo [60]. Man fann i denna lätt deprimerade population att placebo gav en lika stor sänkning i Hamiltonpoäng som fluoxetin. Andelen patienter som minskade mer än 50 procent på Hamiltonskalan (placebo: 36 procent; 20 mg: 53 procent; 40 mg: 51 procent; 60 mg: 59 procent) skilde sig signifikant endast mellan den grupp som fick 60 mg och placebo. Däremot skilde sig svarsmönstret mellan placebo och aktiv behandling såtillvida att placebobehandling gav upphov till en måttlig effekt hos många patienter medan fluoxetin gav i högre utsträckning upphov till antingen mer uttalat positiv effekt eller ingen effekt. Dessutom kvarstod förbättringen (persistent improvement) oftare hos de fluoxetinbehandlade patienterna.

I en stor och intressant upplagd jämförelse av paroxetin och maprotilin på ett material av patienter i både öppen psykiatrisk vård och allmänpraxis, med en nedre inklusionsgräns på HDRS₁₇ ≥13, fann man som helhet ingen skillnad i effekt mellan de båda medlen [239]. I studien inkluderades både patienter som uppfyllde kriterierna för "major depression" och för "minor depression" enligt RDC. I den förra diagnosgruppen hittades ingen skillnad i effekt mellan medlen, medan i den senare fanns en antydning till bättre effekt för paroxetin [240]. Hos de patienter som efter 3 veckors behandling uppvisade en otillräcklig effekt med antingen paroxetin eller maprotilin, gav en dosökning ingen bättre effekt jämfört med de som slumpades till att fortsätta med oförändrad dos (se paroxetin) [25].

I en dansk jämförelse i allmänläkarvård [128] mellan moklobemid och klomipramin i fixa doseringar, 400 respektive 150 mg/dag, fann man ingen skillnad i effekt mellan medlen, varken i gruppen med en initial HDRS₁₇-poäng i intervallet 11–15 eller i gruppen med ≥ 16 poäng, trots likheter i uppläggningsen med DUAG-studien av moklobemid [51]. Däremot tolererades moklobemid bättre.

Vad som gäller för depressiva besvär med låga poäng på skattningsskalor och som inte fyller kriterierna för egentlig depression – ”minor depression” eller subsyndromala depressionstillstånd – är inte särskilt väl dokumenterat [19]. I en 11 veckor lång jämförelse av paroxetin, en för primärvård anpassad psykoterapiform (Problem Solving Treatment – Primary Care – PST-PC) och placebo på patienter i primärvård med antingen dystymi eller ”minor depression” enligt DSM-III-R, fann man att effekten av både paroxetin och PST, uttryckt som remission, var bättre än placebo på patienterna med dystymi [19]. På patienterna med ”minor depression”, definierad som 3–5 delsymtom på A-kriteriet för egentlig depression samt ≥ 10 på HDRS₁₇, fann man ingen skillnad mellan de tre behandlingsalternativen. I en likartad tämligen stor jämförelse på patienter äldre än 65 år, fann man en bättre effekt för paroxetin jämfört med PST-PC och placebo [265]. Den positiva paroxetineffekten var litet tydligare på patienter med dystymi jämfört med patienterna som hade en ”minor depression”. Författarnas konklusion är att den mycket modesta effekten av det antidepressiva medlet på patienter med ”minor depression” innebär att man bör reservera läkemedlet för de som har en mer tydlig påverkan och i övrigt avvakta, åtminstone initialt.

Den relativa bristen på studier av de allra lindrigast deprimerade gör det svårt att uttala sig med säkerhet, men det förefaller vara så att nya medel tolereras bättre samtidigt som man inte kan se någon skillnad i effekt jämfört med de äldre. Denna slutsats stöds av en färsk metaanalys av 11 studier i primärvård som jämfört SSRI med tricykliska [143]. Det förefaller också finnas en gräns där man farmakologiskt inte har så mycket att vinna pga att placeboeffekten är lika stor som läkemedels-effekten. Detta utesluter dock inte man kan ha en specifik läkemedels-effekt på vissa patienter.

Dystymi

Dystymi är en depressionstyp av mer kronisk natur jämfört med egentlig depression. Sjukdomen debuterar ibland redan i tonåren. Symptomatologin är vanligen inte lika uttalad som vid egentlig depression och ofta fluktuerande över tid samt ska ha varat under minst 2 år. Ett problem vid behandlingsstudier av dystymi är svårigheterna att hitta patienter med en renodlad diagnos.

Ingen egen sökning har gjorts, utan de resultat som sammanfattas nedan bygger på den Cochrane-rapport som senast uppdaterades i augusti 2000 [138]. Rapporten baserar sig på 15 olika placebokontrollerade studier. Flera av de läkemedel som prövats är sådana som inte finns i Sverige, exempelvis amineptin, amisulpirid och ritanserlin. Konklusionen är att tricyklika och SSRI har effekt vid dystymi, liksom ovan nämnda substanser. Tricyklika tycks ge mer biverkningar än andra medel. Intressanta i sammanhanget är de två behandlingsstudier av "minor depression" och dystymi som diskuterats i föregående avsnitt (Antidepressiva i primärvård) och som inte finns med i Cochrane-rapporten [19,265]. I den senare ingår patienter i åldersgruppen 18–59 år och i den tidigare patienter äldre än 59 år. I studierna finner man att paroxetin är bättre än placebo hos de patienter som har dystymi, medan paroxetin inte skiljer sig från placebo hos de patienter som har en mycket lätt depression av egentlig typ ("minor depression"). Det relativt större placebosvaret vid lätta depressioner av egentlig typ jämfört med dystymi kan bl a ha att göra med att de två depressionstyperna kan ha ett mycket olika tidsförlopp. En dystymi kan ha ett kroniskt förlopp medan en så kallad minor depression kan vara mycket snabbt övergående av sig själv.

Depression och sorg

Vid gränsen mellan sjukt och friskt finns det flera aspekter som diskuterats på senare tid. En fråga som inställer sig här är när depressiva symtom i anslutning till en sorg bör behandlas. Det finns studier som talar för att en sorgereaktion med symtom som fyller kriterierna för egentlig depression enligt DSM-IV bör uppmärksammas, eftersom det finns en ökad risk för att symtomen kvarstår under mycket lång tid [88,270]. Tidigare genomgången depression eller förekomst av depressionssjukdom i familjen är varningstecken.

Dokumentationen av behandling med antidepressiva medel vid sorge-relaterad depression hänför sig till ett fåtal öppna studier på små material [213] samt en RCT [209]. Det är desipramin [113], nortriptylin [191] och paroxetin [273] som har prövats i de öppna studierna och behandlingen har initierats först efter ett antal månader med till synes gott resultat. I den dubbeblinda studien har plasmamonitorerat nortriptylin jämförts med placebo under 16 veckors behandling av patienter som fyllde DSM-kriterier för egentlig depression. Nortriptylin visar sig jämfört med placebo ha en statistiskt signifikant bättre effekt på Hamiltonskalan, men däremot inte på skalor för specifikt sorge-relaterade tecken (Texas Revised Inventory of Grief; Inventory of Complicated Grief). Allra bäst effekt gav en kombination av läkemedel och interpersonell psykoterapi (IPT). Dokumentationen är således sparsam men resultaten talar för att det i vissa fall kan vara av värde att behandla symtom på egentlig depression hos personer med långdragen sorg.

Depression och personlighet

Sambandet mellan depression, personlighetsstörning och effekt av antidepressiv läkemedelsbehandling förefaller vara mycket komplext. Resultat från de relativt få studier som finns ger en motsäggande eller åtminstone svårtolkad bild. Äldre studier där man huvudsakligen använt tricykliska talar för en sämre terapeutisk effekt vid samtidig förekomst av personlighetsstörning [220]. Några nyare studier talar för att man med SSRI-medel skulle kunna ha lika god antidepressiv effekt om patienten visar tecken på personlighetsstörning och t o m en gynnsam effekt på själva personlighetsstörningen. I en studie fann man vid behandling med fluoxetin att förekomst av en personlighetsstörning hörande till kluster B enligt DSM-III-R, predicerade för en bättre antidepressiv effekt [76]. I flera studier där patienters personlighet karakteriserats med Cloningers skala Tridimensional Questionnaire Personality (TPQ) förbättrades avvikande personlighetsdimensioner hos de patienter som under behandlingens gång blev mindre deprimerade [48].

Ekselius och medarbetare fann att 61 procent av de deprimerade patienter som ingick i en stor svensk behandlingsstudie i allmänläkarvård fyllde diagnostiska kriterier för en personlighetsstörning [69]. Man fann också att flera personlighetstörningar, bl a av borderline-typ, minskade

signifikant i frekvens liksom att vissa personlighetsmässiga drag, mätta med KSP (Karolinska Scales of Personality), förändrades när de deltagande patienterna behandlades för sin depression med antingen citalopram eller sertralin [67,68]. Dessa fynd är mycket intressanta även om det finns anledning att misstänka att screeningmetoden för personlighetsstörning givit upphov till överinklusion. Ekselius och medarbetare fann ingen skillnad i antidepressiv effekt beroende på om patienterna fyllde kriterierna för en personlighetsstörning eller ej [68]. I ytterligare en analys av samma material har man funnit att depressionssjukdom med tidig debut i högre utsträckning är kopplad till både högre frekvens av vissa personlighetsstörningar respektive högre frekvens av vissa personlighetsdrag mätta med KSP [205].

Flera frågor inställer sig. Kan man med antidepressiva medel ha effekt på personlighetsstörningar och personlighetsdrag? Föreligger här en skillnad mellan medlen beroende på verkningsmekanism? Finns det olika tillstånd, t ex personlighetsstörningar med sekundär depression och primära depressioner där avvikelser i personligheten framträder tydligare eller enbart i samband med depressionen, där behandlingsresultatet blir olika? Är det så att personlighetsinstrumenten fungerar som symptom-skattningsskalor?

En annan aspekt är om man med antidepressiva medel kan påverka personligheten hos friska personer. I två studier på friska försökspersoner fick man något motsägande resultat. I den ena studien, vid 6 veckors enkelblind behandling med fluoxetin, fann man inga effekter på vad som egentligen kanske mer var en mätning av symptom och välbefinnande [92]. I den andra studien, vid 4 veckors behandling med paroxetin, såg man signifikanta positiva effekter på vad som i tester betraktades som personlighetsmässiga drag, såsom minskad fientlighet och förbättrad samarbetsförmåga [126]. Resultaten från ovanstående studier visar kanske främst att gränsen mellan sjukdom och avvikelser i personligheten är högst arbiträr. Finns det likheter mellan vissa symptom som kan förekomma vid depression och symptom eller drag som hänförs till personlighetsstörningar eller enbart till personligheten? Det förefaller vara definitionsfrågor vad som är sjukdom, personlighetsstörning eller avvikande personlighetsdrag, i brist på exakt kunskap. Resultaten från

olika studier kan bli olika beroende på vad, hur och när man mäter effekter.

Könsskillnader

Mycket lite finns rapporterat om antidepressiva medel och skillnader mellan könen. Effekter uppdelat på kön presenteras inte trots att de flesta RCT inkluderat både män och kvinnor. I en metaanalys av imipraminstudier i vilka man rapporterat effekt separat för könen framkommer att män svarar bättre på imipramin jämfört med kvinnor [105]. I den tidigare nämnda studien av Ekselius och medarbetare av två SSRI-medel, framkommer ingen skillnad i svarsfrekvens mellan könen vid någon tidpunkt under behandlingen [69]. I en retrospektiv analys av 11 studier där fluoxetin jämförts med olika tricykliska medel, finner man ingen som helst skillnad i effekt mellan fluoxetin och tricykliska hos kvinnor [137]. I en akut behandlingsstudie av kronisk egentlig depression med varaktighet mer än 2 år, framkom att kvinnorna i studien svarade bättre på sertralin, medan männen svarade bättre på imipramin [127]. Ingen skillnad mellan könen vad gäller svaret på placebo kan ses i en analys av data från placebokontrollerade studier [41]. Beträffande farmakokinetik finns vissa skillnader beskrivna [27,267]. Uppenbarligen behöver frågan om det finns skillnader mellan könen i hur man reagerar på antidepressiva medel belysas ytterligare. I en nyligen publicerad retrospektiv analys av ett kliniskt material fann man inga könsskillnader i svaret på olika antidepressiva läkemedelsgrupper [218]. Det påpekas dock i rapporten att detta inte utesluter att det verkligen finns skillnader i subgrupper av depression, där man tänka sig samvariation med personlighet och kanske ytterligare faktorer [263].

Diskussion

Alla i Sverige godkända antidepressiva medel har en antidepressiv effekt som skiljer sig från effekten av behandling med placebo. Det är däremot svårt att hitta skillnader mellan olika medel, trots olikheter i förmodad verkningsmekanism. Få enskilda studier, varav flera är behäftade med metodologiska svagheter, visar en skillnad i antidepressiv effekt. Att man inte hittar några skillnader kan bero på olika metodologiska faktorer, där alltför små patientmaterial är en viktig orsak. Om skillnaderna i

effekt mellan olika antidepressiva i själva verket inte är så stora, behövs mycket stora material för att man ska ha någon chans att hitta en skillnad, en skillnad som dock inte får vara så liten att den saknar klinisk relevans. En central fråga blir hur stor vikt man ska tillmätta de få relativt bra studier som visar en skillnad i terapeutisk effekt mellan två olika antidepressiva medel. Finns det något särskilt som utmärker dessa studier, finns det något mönster? Kan dessa studier ge upphov till nya hypoteser som bör testas?

Ett allmänt problem som vidlåder alla genomgångar av forskningsresultat är fenomenet med så kallad ”publication bias”. Studier med negativa eller oönskade resultat blir inte publicerade vilket kan förrycka resultatet av en metaanalys eller slutsatserna av en systematisk genomgång. Att studier inte publiceras kan skyllas på både enskilda forskare, tidskrifter och sponsorer. Man har försökt hitta metoder att avslöja fenomenet men tyvärr finns det inget enskilt test som är tillräckligt bra [94]. Nationella läkemedelsmyndigheter har dock på senare tid börjat publicera analyser där en del opublicerat material ingår.

Som enskild metodologisk faktor tillmäts randomiseringen en mycket stor principiell betydelse. En korrekt randomisering som inte tillåter någon form av manipulation är grunden för att de grupper som ska jämföras har tillkommit på slumpmässig basis. Mycket få studier beskriver dock i detalj hur randomiseringen gått till, men i allmänhet torde detta inte vara något större problem numera [182].

Blindningen är en annan faktor av stor principiell betydelse och som mycket tidigt uppmärksammades, bl a i de tidiga jämförelserna av imipramin mot placebo [71]. Det finns studier som talar för att blindningen inte är så blind som man kan tro och att man i placebojämförelser som har en bättre blindning får en mindre skillnad i effekt [204]. Det är tyvärr mycket sällan som man i läkemedelsstudierna har försökt att skaffa sig en uppfattning om blindningen har fungerat, eller åtminstone diskuterat detta. I en genomgång av de få studier av psykofarmaka där man försökt göra en bedömning, fann Fisher och Greenberg, att patienter och behandlare i 23 av 26 studier kunnat skilja mellan aktiv substans

och placebo i signifikant högre utsträckning än vad som betingas av slumpen [83].

Ett problem i den kliniska utprovningen av ett nytt antidepressivum är att finna rätt dosering. Ett sätt att göra detta är att i en och samma studie jämföra flera olika fixa doseringar med eller utan placebo, en så kallad fix-dosstudie. Det är då viktigt att välja dosalternativ så att man kan hitta en lägsta effektiv dos. Att använda metoden med flexibel dosering, inom ett eller flera dosintervall, för att finna ut lägsta effektiva eller optimal dos kan vara osäkrare. Antidepressiva läkemedel tar tid på sig för att ge effekt och det finns stor risk att prövaren av diverse skäl inte har tålamod att vänta utan ökar på dosen, inom den flexibla ramen, utan att det egentligen behövs. Oklarheter rörande den dos som ger effekt kan bidra till svårigheterna att jämföra olika medel. Ännu mer komplicerad blir dosfrågan mot bakgrund att plasmakoncentrationen av ett medel vid en och samma dos kan variera flerfaldigt mellan individer [98]. Det kan dessutom möjligen vara så att olika typer av depression kräver olika dosering. Det uttrycks ibland misstankar om att man i studier medvetet skulle välja doser på ett visst sätt för att få fram bättre effekt av jämförelsepreparatet alternativt mer biverkningar. Detta kan inte uteslutas, men i större grad förefaller variationen i dosering vila på att man egentligen inte säkert vet vilka doser som ska användas eller att man anpassar sig till lokala vanor, t ex höga doser av imipramin i amerikanska provningar. Dessa höga doser kan vara en av förklaringarna bakom de de höga bortfallsiffror man ofta ser i stora amerikanska studier på öppenvårdspatienter, bortfall som ibland överstiger 50 procent. Å andra sidan skiljer sig bortfallet marginellt i RCT mellan SSRI-medel och tricykliska medel, oavsett om bortfallet förklaras av biverkningar eller bristande effekt. Det tycks dessutom som att kurvorna för terapeutisk effekt och intolerans överlappar varandra, vilket framkommer som ett viktigt resultat i den välgjorda fix-dosstudien för klomipramin [52] men även i översiktsarbeten av andra antidepressiva [32,99]. Detta får till följd att det för klinisk verksamhet kan vara svårt att ange optimal dosering, och i praktiken får bli vad patienten tolererar.

Ordinationsföljksamheten (compliance) är en förutsättning för att de farmakologiska effekterna av ett läkemedel ska ha möjlighet att verka.

Graden av compliance är inte bara ”antingen–eller” utan ofta av typen ”mer eller mindre”. De flesta studier är utförda på öppenvårdsmaterial och risken är stor att man inte haft tillräckligt god kontroll över compliance. I alltför få studier redovisas om man försökt kontrollera att patienterna tagit studieläkemedlen. Det vanligaste sättet att kontrollera – tableträkning – har som lätt kan inses brister, vilket stöds av en analys utförd av Ekselius och medarbetare [66]. I denna analys framkommer också en koppling mellan vissa personlighetsdrag – monotoniundvikande och ”sensation seeking” – och brist på compliance. En förklaring till att man framför allt i vissa studier av ineliggande patienter funnit skillnader i effekt mellan läkemedel, skulle kunna vara att man haft en bättre kontroll av patienternas tablettintag. Kontrollen av patienternas compliance blir ännu bättre om man dessutom tagit prover på läkemedlens plasmakoncentration, vilket skett i några studier.

En av de mest centrala frågorna vid utvärdering av ”effektlitteraturen” för läkemedel, är vilka patienter som prövningarna är gjorda på. Vad betyder urvalet av patienter för generaliserbarheten av resultat från kontrollerade studier till den kliniska verkligheten, och vad betyder urvalet av patienter för möjligheterna att jämföra olika studier. Vi vet att depressionstillstånd har haft många olika etiketter under årens lopp. I studier gjorda före de kriteriebaserade systemens dagar karakteriseras de personer som ingår på många olika sätt och där orden depression eller depressiv är det enda gemensamma. Kriteriebaserad klassifikation ger en ökad möjlighet till systematisering, men ofta utnyttjas inte möjligheterna till subklassifikation eller de finns inte beskrivna i rapporten. Dock måste DSM-kriterierna för egentlig depression, men även för melankoli, betraktas som relativt vaga med betydande utrymme för tolkning. Krav på patientinklusion kan göra att man tänjer sig. Melankolikriteriernas stränghet har dessutom växlat mellan de olika versionerna av DSM-systemet. De många gånger mycket höga frekvenserna av melankoli i stora amerikanska prövningsmaterial på patienter i öppenvård förefaller ej rimliga, även om traditionen och de praktiska möjligheterna att lägga in svårt deprimerade patienter skiljer sig från de i Europa.

Brister i beskrivningen av vilka patientgrupper som exkluderats från att ingå i studier gör det också svårt att genomskåda patientmaterialens

utseende. Ibland är beskrivningarna bristfälliga därför att man sannolikt varit vid i sin inklusion. Det finns t ex mycket få studier där man explicit beskrivit hur man förhållit sig till potentiella studiedeltagare som haft tecken på personlighetsstörning, och vad detta betytt för utfallet om de inkluderats. I amerikanska studier förekommer att man annonserar i olika media efter patienter ("symptomatic volunteers"), troligen oftare än vad som anges [13]. Annonssrekryterade patienter kan vara mindre deprimerade och vara mer benägna för ett placebosvar [152]. Den fördel man åstadkommit med stora patientantal i många studier av nya medel har förmodligen istället givit andra metodologiska problem. Kraven på att hitta allt fler patienter för studier utgör en risk för att man inkluderar patienter av annan karaktär än de patienter som tidigare svarade bra på antidepressiv behandling och kan förklara så kallade "failed studies", i vilka varken det nya medlet eller det gamla beprövade referensmedlet skiljer sig från placebo.

En annan aspekt på att icke angivna urvalskriterier kan vara av betydelse framkommer i en studie av Niklson och medarbetare, i vilken man försökte analysera varför vissa centra i en multicenterstudie fann en skillnad mellan placebo och aktiv substans till skillnad från andra [178]. De provare som fann en skillnad hade bättre kunskap om sina patienter och deras historia, vilket kan tala för att man inkluderade patienter man trodde skulle kunna svara på antidepressiva medel. Man använde andra kriterier än de i studien beskrivna. Vad gäller möjligheterna att generalisera resultaten från RCT till den kliniska verkligheten, så finns det många problem. De flesta studier görs på vagt beskrivna eller avgränsade patienter med depression av måttlig eller måttligt svår grad. Det råder viss osäkerhet vad denna kategori av patienter innehåller. Ofta används resultat från denna patientgrupp som grundval vid behandling av andra patientgrupper, t ex mycket lindriga eller svåra depressioner, vilka studerats i klart mindre utsträckning. Det har hävdats att europeiska och amerikanska patientmaterial skiljer sig men i en nyligen publicerad studie förefaller denna skillnad inte vara så stor [177].

Valet av mätinstrument – skalor – kan ha betydelse för utfallet [169]. Hamiltonskalan, som har använts i det stora flertalet studier, har tre frågor (items) för sömn. Detta kan favorisera medel med en ospe-

cifik sederande effekt, som t ex amitriptylin, men även flera andra medel. I DUAG-studierna kan man mycket riktigt se att skillnaden är stor mellan medlen för sömnparametrarna, men där finns en skillnad även för andra mer typiska depressionssymtom. I allt fler studier används MADRS, som togs fram med syftet att mäta symtomförändringar vid behandling med antidepressiva, ensamt eller parallellt med Hamiltonskalan. I vissa studier där båda skalorna använts, finner man en skillnad mellan två medel med den ena men inte med den andra skalan. Det har diskuterats vad olika depressionsskattningsskalor egentligen mäter [93,227], och det är möjligt att det finns skillnader i effektprofiler mellan olika medel som inte framkommer med vissa skalor, åtminstone inte om man jämför summamått eller globala mått [120]. Eftersom de flesta depressionsskattningsskalor faktiskt mäter mer eller mindre depressionsspecifika symtom har det gjorts försök ta fram subskalor som mäter en mer sann antidepressiv effekt [23]. Det kan också vara svårt att jämföra mellan studier eftersom de poänggränser för inklusion som anges, liksom under studien uppmätta poängsummor, kan härröra från ett flertal olika varianter av Hamiltonskalan utan att man specificerat vilken variant som använts. Dessutom har det visats att den variant som egentligen använts ofta inte stämmer med den som angivits i publikationen [271].

Vad som döljer sig bakom medelvärden eller frekvensmått blir av stort intresse i de jämförelser av två medel där man inte finner någon skillnad mellan medelvärden eller andelen patienter som uppnår en minst 50-procentig reduktion på en symtomskattningsskala i slutet av studien, men däremot i andelen patienter som kommer under en visst värde på skalan. Denna nedre gräns brukar sättas så att patienterna kan räknas som återställda – remission. En skillnad mellan läkemedlen i fördelningen av hur de olika patienterna svarar kan vara en förklaring. Ett läkemedel kan ge flera som blir återställda men också flera som inte svarar eller t o m försämras medan ett annat kan ge många patienter som uppvisar ett måttligt svar, utan större skillnad i slutliga medelvärden [198]. Vad som händer på längre sikt med den patientgrupp som i det korta perspektivet uppvisar ett måttligt svar blir då av intresse. Sker en ytterligare men långsam förbättring? I studier där man inte finner någon större skillnad i antalet patienter med minst 50-procentig

sänkning men däremot beträffande antalet som blir återställda, kan en förklaring vara, att relativt flera av de lättare deprimerade i den ena gruppen svarade bra med högre andel återställda som följd. En annan förklaring skulle kunna vara olikheter i fördelningen av patienternas svårighetsgrad mellan jämförelsegrupperna vid studiens start, men denna förklaring är mindre sannolik.

En analys av bortfallet av patienter (drop outs) är betydelsefull när man tolkar resultatet av en studie. Orsaken till bortfall brukar grovt kategoriseras i biverkningar, brist på effekt eller t o m försämring och annat, som inrymmer studieföljsamhet i vidare bemärkelse. Alltför ofta fäster man liten vikt vid bortfallet som i många studier är stort, särskilt vid öppenvårds-/annonspatientstudier. I vissa studier kan bortfallet vara i storleksordningen 50 procent. Ibland kan storleken av bortfallet vara så olika för de olika behandlingsalternativen att det helt förklarar skillnaden i effekt, alternativt att man inte ser någon skillnad. Även skillnader i orsak till bortfall måste beaktas.

Påfallande i de metaanalyser som gjorts på studier som jämfört tri-cykliska- och SSRI-medel är att skillnaden i behandlingsavbrott pga biverkningar är så liten (2–6 procent) och desto mindre ju fler studier som medtagits i analysen [9,110,159,160,167,228,237,249]. Sambandet mellan tolerabilitet och compliance förefaller komplext. Compliance har många determinanter och den kategorisering av bortfall som finns i studierapporter är i enklaste laget [45,145]. Skälen till compliance/non-compliance i studier är dessutom sannolikt andra än i den kliniska verkligheten [56,57]. Huruvida olika medel eller grupper av medel verkligen ger upphov till skillnader i compliance är således inte tillräckligt väl undersökt.

Många studier innehåller patienter med lång duration av den aktuella depressionsepisoden. Detta betyder oftast att patienterna har behandlats innan med medel som redan finns på marknaden utan framgång, medel som eventuellt utgör referenspreparat för det nya medel som prövas. I vissa publikationer kommenteras inte vad man gjort med de patienter som tidigare under den aktuella episoden tagit något av studiepreparaten. Dessutom, om en representant för en grupp av medel har prövats

utan framgång så är sannolikt hela gruppen diskvalificerad. En annan fråga som uppstår med anledning av att patienterna i studier ofta uppvisar en lång episodduration är hur pass representativa resultaten är för andra patientgrupper, t ex den numera stora andel som behandlas i allmänläkarvård med lindriga eller medelsvåra tillfälliga depressioner.

Det är viktigt att man fortsätter att göra placebokontrollerade studier vid depression trots den allmänna uppfattningen att det är tveksamt ur etisk synpunkt när det redan finns effektiv behandling. Det huvudsakliga skälet är att placebo svaret vid behandling av depression utgör en avsevärd del av det totala svaret och att påvisa en signifikant skillnad mellan placebo och en aktiv substans är det bästa beviset för en specifik effekt. Placebojämförelser kan dock ge både falskt positiva och falskt negativa resultat. I det förra fallet kan det bero bl a på att blindningen inte fungerar tillfredsställande och i det senare fallet bero på att alltför många patienter med en lindrig depression har inkluderats. Storleken av placebo svaret tycks variera med graden av depression [123,236] liksom förekomst av psykotiska [229] och melankoliska drag [197]. Det finns en tendens att man i placebostudier av etiska skäl inkluderar patienter som inte är alltför sjuka, liksom att patienter vid bristande effekt för tidigt uppmuntras att avbryta sitt deltagande [157]. En ökad inklusion av så kallade terapirefraktära patienter kan också ge upphov till en utebliven skillnad mellan placebo och aktiv substans. En analys av 75 placebokontrollerade studier rapporterade under de senaste 20 åren visar att placebo svarets storlek har ökat signifikant under denna tid [253]. Även för aktiva medel har en ökning skett och fenomenet talar också för vikten av placebokontrollerade studier, särskilt eftersom det tycks finnas en korrelation mellan placebo svarets storlek och svaret hos det undersökta läkemedlet och en tendens till att man inte ser någon skillnad mellan placebo och aktiv substans vid högre placebo svar [122].

Systematiska genomgångar och metaanalyser kan hjälpa till att klarlägga var begränsningarna finns i den samlade kunskapen (dokumentationen) om den kliniska effekten hos enstaka antidepressiva medel eller grupper av medel. Genomgångar bör också lyfta fram de få välgjorda studier i den stora massan som givit avvikande resultat, bl a i syfte att initiera nya, riktade och välplanerade studier för att klarlägga vad som betingar

de annorlunda resultaten. Däremot bör man undvika att, utifrån det publicerade material som finns att tillgå, dra alltför generaliserade eller säkra slutsatser om skillnader eller likheter, bl a pga bristen på studier för vissa patientgrupper, det stora antalet alltför små studier, heterogenitetsproblematiken och placeboeffektens relativt stora andel. Studier kan också vara för korta för att spegla att det finns initiala skillnader i tidsförlopp mellan olika medel. Osäkerheten kring generaliserbarheten av resultat från kontrollerade studier bör också leda till att man kontrasterar resultaten mot data som kommer fram i välgjorda naturalistiska studier eller kliniska uppföljningar [109]. Hur kommer det sig att psykiatrer i enkätundersökningar, ibland i kontrast till kontrollerade data, har klara uppfattningar om skillnader mellan olika antidepressiva medel både vad avser effekt och tolerabilitet? Marknadspåverkan eller klinisk fingertoppskänsla, eller både och?

Referenser (text)

1. ADRAC. SSRIs and genitourinary disorders. Australian Adverse Drug Reaction Bulletin. 1996;15:11.
2. Ahlfors UG, Elovaara S, Harma P, Suoniemi I, Heikkilä L, Nummi K, et al. Clinical multicentre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. Nordisk Psykiatrisk Tidskrift. 1988;42:201-10.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. Amin MM, Ananth JV, Coleman BS, Darcourt G, Farkas T, Goldstein B, et al. Fluvoxamine: Antidepressant effects confirmed in a placebo-controlled international study. Clin Neuropharmacol. 1984;7 (suppl 1):580-81.
5. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. J Clin Psychopharmacol. 1998;18:414-17.
6. Anderson IM. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. Depress Anxiety. 1998;7 (Suppl 1):11-17.
7. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord. 2000;58: 19-36.
8. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. J Psychopharmacol. 1994;8:238-49.
9. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. Br Med J. 1995; 310:1433-38.
10. Angst J, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. J Clin Psychopharmacol. 1995;15(Suppl 2): 16S-23S.
11. Angst J, Delini-Stula A, Stabl M, Stassen HH. Is a cut-off score a suitable measure of treatment outcome in short-term trials in depression? A methodological meta-analysis. Hum Psychopharmacol. 1993;8:311-17.
12. Angst J, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. Psychopharmacology. 1992;106 (Suppl):S109-S13.
13. Ansseau M. The Atlantic gap: clinical trials in Europe and the United States. Editorial. Biol Psychiatry. 1992;31:109-11.
14. Baker CB, Tweedie R, Duval S, Woods SW. Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: a meta-analysis. Depress Anxiety. 2003;17:1-9.
15. Baker CB, Woods SW. Is there a SSRI dose response in treating major depression? The case for re-analysis of current data and for enhancing future study design. Depress Anxiety. 2003;17:10-18.

16. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry*. 1980;137:782-90.
17. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E, Batista R, Castillo A, Lipcsey A, et al. Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. *Hum Psychopharmacol*. 1998;13:S29-S39.
18. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2001; 178:129-44.
19. Barret JE, Williams Jr JW, Oxman TE, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care. A randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *J Fam Pract*. 2001;50:405-12.
20. Baumhackl U, Bizière K, Fischbach R, Geretsegger C, Hebenstreit G, Radmayr E, Stabl M. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry*. 1989;155 (suppl 6):78-83.
21. Beasley Jr CM, Holman SL, Potvin JH. Fluoxetine compared with imipramine in the treatment of inpatient depression. *Ann Clin Psychiatry*. 1993;5:199-207.
22. Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry*. 2000;176:421-28.
23. Bech P, Tanghøj P, Andersen HF, Overø K. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. *Psychopharmacology*. 2002;163:20-25.
24. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:656-63.
25. Benkert O, Szegedi A, Wezel H, Staab HJ, Meister W, Philipp M. Dose escalation vs continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:288-96.
26. Berzewski H, Van Moffaert M, Gagiano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7 (suppl 1): S37-S47.
27. Bhatia SC, Bhatia SK. Depression in women: diagnostic and treatment considerations. *Am Fam Physician*. 1999;60: 225-40.
28. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13554 patients in England. *J Psychopharmacol*. 2003;17:121-26.

29. Blashki TG, Mowbray R, Davies B. Controlled trial of amitriptyline in general practice. *Br Med J.* 1971;1:133-38.
30. Bocksberger JP, Gachoud JP, Richard J, Dick P. Comparison of the efficacy of moclobemide and fluvoxamine in elderly patients with a severe depressive episode. *Eur Psychiatry.* 1993;8:319-24.
31. Bogetto F, Bellino S, Bonnato Revello R, Patria L. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. A clinical investigation. *CNS Drugs.* 2002;16:273-83.
32. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants: meta-analysis of dose-effect relationships in randomized clinical trials. *Br J Psychiatry.* 1999;174:297-303.
33. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry.* 2000;157:729-36.
34. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7 (Suppl 1):S57-S70.
35. Bremner JD. Fluoxetine in depressed patients: a comparison with imipramine. *J Clin Psychiatry.* 1984;45:414-19.
36. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PGH, van den Broek WW, van Hulst AM, van der Mast RC, van de Wetering BJM. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology.* 1996;127:231-37.
37. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C. Effects of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry.* 1997;41:15-22.
38. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:331-36.
39. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD, for the Lamictal 602 study group. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:79-88.
40. Carney MWP, Roth M, Garside RF. The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of ECT response. *Br J Psychiatry.* 1965;111:659-74.
41. Casper RC, Tollefson GD, Nilsson ME. No gender differences in placebo responses of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2001;49:158-60.
42. Charlier C, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients. *J Psychopharmacol.* 2002;16:369-72.
43. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano B, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:357-66.

44. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Paillès J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994;9:139-43.
45. Cohen NL, Parikh SV, Kennedy SH. Medication compliance in mood disorders: relevance of the health belief model and other determinants. *Primary Care Psychiatry.* 2000;6:101-10.
46. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1989;4:313-22.
47. Conti L, Dell'Osso L, Musetti L, Cassano GB. Placebo-controlled data on fluvoxamine maleate, a serotonergic antidepressant. In: G. D. Burrows, editor. *Clinical and pharmacological studies in psychiatric disorders.* London: John Libbey; 1985. p. 59-65.
48. Corruble E, Duret C, Pelissolo A, Falissard B, Guelfi JD. Early and delayed personality changes associated with depression recovery? a one-year follow-up study. *Psychiatry Res.* 2002;109:17-25.
49. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology.* 1986;90:131-38.
50. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord.* 1990;18:289-199.
51. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord.* 1993;28:105-16.
52. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Clomipramine dose-effect in patients with depression: clinical endpoints and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:152-65.
53. de Abajo FJ, Rodríguez LAG, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ.* 1999;319:1106-09.
54. de Jonghe F, Swinkels J. Selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance of differences in their pharmacological and clinical profiles. *CNS Drugs.* 1997;7:452-67.
55. Delay J, Laine R, Buisson J-F. Note concernant l'action de l'isonicotinyl-hydrazide dans le traitement des états dépressifs. *Ann Med Psychol.* 1952;110:689-92.
56. Demyttenaere K. Noncompliance with antidepressants: who is to blame? *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13 (suppl 2):S19-S25.
57. Demyttenaere K, Van Ganse E, Gregoire J, Gaens E, Mesters P. Compliance in depressed patients treated with

fluoxetine or amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13:11-17.

58. Dewan MJ, Anand VS. Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. *J Nerv Ment Dis.* 1999;187:96-101.

59. Doogan DP, Langdon CJ. A double-blind, placebo-controlled comparison of sertraline and dothiepin in the treatment of major depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994;9:95-100.

60. Dunlop SR, Dornseif BE, Wernicke JF, Potvin JH. Pattern analysis shows beneficial effect of fluoxetine treatment in mild depression. *Psychopharmacol Bull.* 1990;26:173-80.

61. Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry.* 1992;53 (suppl 2):21-26.

62. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs.* 1999;57:507-33.

63. Edwards JG, Goldie A. Placebo-controlled trial of mianserin and maprotiline in primary depressive illness: a preliminary report. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15:239S-48S.

64. Edwards JG, Goldie A. Placebo-controlled trial of paroxetine in depressive illness. *Hum Psychopharmacol.* 1993;8:203-09.

65. Edwards JG, Inman WHW, Wilton L, Pearce GL. Prescription-event monitoring of 10401 patients treated with fluvoxamine. *Br J Psychiatry.* 1994;164:387-95.

66. Ekselius L, Bengtsson F, von Knorring L. Non-compliance with pharma-

cotherapy of depression is associated with a sensation seeking personality. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15:273-78.

67. Ekselius L, von Knorring L. Personality disorder comorbidity with major depression and response to treatment with sertraline or citalopram. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13:205-11.

68. Ekselius L, von Knorring L. Changes in personality traits during treatment with citalopram or sertraline. *Br J Psychiatry.* 1999;174:444-48.

69. Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12:323-31.

70. Entsuaeh AR, Rudolph RL, Chitra R. Effectiveness of venlafaxine treatment in a broad spectrum of depressed patients: a meta-analysis. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31:759-66.

71. Even C, Siobud-Dorocant E, Dardennes RM. Critical approach to antidepressant trials. Blindness protection is necessary, feasible and measurable. *Br J Psychiatry.* 2000;177:47-51.

72. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WM, et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry.* 1995;38:592-602.

73. Fabre LF, Putman HP, III. A fixed-dose clinical trial of fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry.* 1987;48:406-08.

74. Fabre LE, Scharf MB, Itil TM. Comparative efficacy and safety of nortriptyline and fluoxetine in the treatment of major depression: a clinical study. *J Clin Psychiatry*. 1991;52 (6, suppl):62-67.
75. Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA, Salzman C, Schwaller M, Dunner DL. A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry*. 1998;10:145-50.
76. Fava M, Bouffides E, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Rosenbaum JF. Personality disorder comorbidity with major depression and response to fluoxetine treatment. *Psychother Psychosom*. 1994;62:160-67.
77. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:863-67.
78. Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK, Wisselink PG, Wilcox CS. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 (suppl 2): 53-62.
79. Feighner JP, Overø K. Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:824-30.
80. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26: 57-63.
81. Fieve RR, Platman SR, Plutchik RR. The use of lithium in affective disorders: I: acute endogenous depression. *Am J Psychiatry*. 1968;125:487-91.
82. Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression inpatients 70 and older. *Int Psychogeriatr*. 1999;11:85-99.
83. Fisher S, Greenberg RP. How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs? *J Nerv Ment Dis*. 1993; 181:345-50.
84. Fisher S, Kent TA, Bryant SG. Post-marketing surveillance by patient self-monitoring: preliminary data for sertraline versus fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56:288-96.
85. Forlenza OV, Almeida OP, Stoppe Jr. A, Hirata ES, Ferreira RCR. Antidepressant efficacy and safety of low-dose sertraline and standard-dose imipramine for the treatment of major depression in older adults: results from a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Psychogeriatr*. 2001;13: 75-84.
86. Forlenza OV, Stoppe Júnior A, Hirata ES, Reis Ferreira RC. Antidepressant efficacy of sertraline and imipramine for the treatment of major depression in elderly outpatients. *San Paulo Med J*. 2000;118:99-104.
87. Frank E, Karp JF, Rush AJ. Efficacy of treatments for major depression. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29:457-75.
88. Frank E, Prigerson HG, Shear MK, Reynolds III CF. Phenomenology and

- treatment of bereavement-related distress in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12 (suppl 7):S25-S29.
89. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:607-14.
90. Fuglum E, Rosenberg C, Damsbo N, Stage K, Lauritzen L, Bech P, and Danish University Antidepressant Group. Screening and treating depressed patients. A comparison of two controlled citalopram trials across treatment settings: hospitalized vs. patients treated by their family doctors. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;94:18-25.
91. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane review). Oxford: Update Software: The Cochrane Library; 2003. Report No.: Issue 2.
92. Gelfin Y, Gorfine M, Lerer B. Effect of clinical doses of fluoxetine on psychological variables in healthy volunteers. *Am J Psychiatry.* 1998;155:290-92.
93. Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiatr Res.* 1993;27:259-73.
94. Gilbody SM, Song F, Eastwood AJ, Sutton A. The causes, consequences and detection of publication bias. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102:241-49.
95. Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dubé EM. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-released paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:577-84.
96. Gore CP. Clomipramine (Anafranil), Tofranil (imipramine) and placebo: a comparative study in relation to electroconvulsive therapy. *J Int Med Res.* 1973;1: 347-51.
97. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums.* 2002;7 (suppl 1):40-44.
98. Gram LF. Inadequate dosing and pharmacokinetic variability as confounding factors in assessment of efficacy of antidepressants. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13: S35-S44.
99. Gram LF. Fluoxetine. *N Engl J Med.* 1994;331:1354-61.
100. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders, Part I: treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2002;3:115-24.
101. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Kørsgaard S, and the mirtazapine-venlafaxine study group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21:425-31.
102. Guelfi JD, Dreyfus JF, Pichot P. A double-blind controlled clinical trial comparing fluvoxamine with imipramine. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15 (suppl 3): 411S-17S.

103. Guelfi JD, Dreyfus JF, Pichot P. Fluvoxamine and imipramine: results of a long-term controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 1987;2:103-09.
104. Haddad P. Do antidepressants have any potential to cause addiction? *J Psychopharmacol.* 1999;13:300-07.
105. Hamilton JA, Grant M, Jensvold MF. Sex and treatment of depression. In: MJ Jensvold, U Halbreich and JA Hamilton, editors. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones.* Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1996. p. 241-60.
106. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
107. Healy D. The antidepressant era. Cambridge: Harvard University Press; 1997.
108. Henriksson S, Boethius G, Isacson G. Suicides are seldom prescribed antidepressants: findings from a prospective prescription database in Jämtland county, Sweden, 1985-95. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103: 301-06.
109. Hotopf M, Churchill R, Lewis G. Pragmatic randomized controlled trials in psychiatry. *Br J Psychiatry.* 1999;175: 217-23.
110. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry.* 1997;170:120-27.
111. Isacson G, Boëthius G, Henriksson S, Jones JK, Bergman U. Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *J Affect Disord.* 1999;53:15-22.
112. Itil TM, Shrivastava RK, Mukherjee S, Coleman BS. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in out-patients with primary depression. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15 (suppl 3):433S-38S.
113. Jacobs SC, Nelson JC, Zisook S. Treating depressions of bereavement with antidepressants: a pilot study. *Psychiatr Clin North Am.* 1987;10:501-10.
114. Kasper S. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(Suppl 1): 19S-28S.
115. Kasper S, Fuger J, Möller H-J. Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs.* 1992;43 (Suppl 2):11-23.
116. Kasper S, Möller H-J, Montgomery SA, Zondag E. Antidepressant efficacy in relation to item analysis and severity of depression: a placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;9 (suppl 4):3-12.
117. Kasper S, Zivkov M, Roes KCB, Pols AG. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7:115-24.
118. Katona C, Bercoff A, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a

- double-blind randomised trial. *J Affect Disord.* 1999;55:203-13.
119. Katz IR, Simpson GM, Curlik SM, Parmelee PA, Muhly C. Pharmacologic treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. *J Clin Psychiatry.* 1990;51 (suppl 7):41-47.
 120. Katz MM, Koslow SH, Frazer A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depression.* 1997;4: 257-67.
 121. Keck PE, McElroy SL. New approaches in managing bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 (suppl 1):13-18.
 122. Khan A, Detke M, Khan SR, Mallinckrodt C. Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. *J Nerv Ment Dis.* 2003;191:211-18.
 123. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:40-45.
 124. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment.* 1998;1:Article 002a (<http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>).
 125. Kline NS. A controlled comparison of trimipramine and amitriptyline. *J Clin Psychiatry.* 1982;43:100-04.
 126. Knutson B, Wolkowitz OW, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, et al. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry.* 1998;155:373-79.
 127. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCulloch JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1445-52.
 128. Kragh-Sørensen P, Müller B, Andersen JV, Buch D, Bjerregaard Stage K. Moclobemide versus clomipramine in depressed patients in general practice. A randomized double-blind, parallel, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15:24S-30S.
 129. Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imino-dibenzylderivat (G22355). *Schweiz Med Wochenschr.* 1957;87:1135-40.
 130. Larsen JK, Holm P, Høyer E, Mejlhede A, Mikkelsen PL, Olesen A, Schaumburg E. Moclobemide and clomipramine in reactive depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1989;79:530-36.
 131. Lauritsen BJ, Madsen H. A multinational, double-blind trial with a new antidepressant maprotiline (Ludiomil®) and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand.* 1974;50:192-201.
 132. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou P, Hackett D. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;95:485-93.
 133. Lecrubier Y, Pedarros A-M, Payan C, Schmid-Burgk W, Stabl M. Moclobemide versus clomipramine in nonmelancholic, nonpsychotic major

- depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1995; 92:260-65.
134. Lehmann LS, Bowden CL, Redmond FC, Stanton BC. Amitriptyline and nortriptyline response profiles in unipolar depressed patients. *Psychopharmacology*. 1982;77:193-97.
135. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Ågren H, and the Nordic Antidepressant Study Group. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:329-37.
136. Lepola UM, Loft H, Heldbo Reines E. Escitalopram (10 to 20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18: 211-217.
137. Lewis-Hall FC, Wilson MG, Tepner RG, Koke SC. Fluoxetine vs. tricyclic antidepressants in women with major depressive disorder. *J Women's Health*. 1997;6:337-43.
138. Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. Oxford: Update Software: The Cochrane Library; 2003. Report No.: Issue 2.
139. Link C, Dunbar G. An overview of studies comparing the efficacy, safety, and tolerability of paroxetine and clomipramine. *Nord J Psychiatry*. 1992;46 (suppl 27):17-22.
140. Loeb C, Albano C, Gandolfo C. Fluoxetine versus imipramine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1989;4 (suppl 1):75-79.
141. Logue JN, Sachais BA, Feighner JP. Comparisons of maprotiline with imipramine in severe depression: a multicenter controlled trial. *J Clinical Pharmacol*. 1979;19:64-74.
142. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D, et al. A double-blind, controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32:637-46.
143. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1014-19.
144. Mackay FR, Dunn NR, Martin RM, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. Newer antidepressants: a comparison of tolerability in general practice. *Br J Gen Pract*. 1999;49:892-96.
145. Maddox J, Levi M, Thompson C. The compliance with antidepressants in general practice. *J Psychopharmacol*. 1994;8 (suppl 1):48-53.
146. Magnus RV. Mianserin – a study of different dosage regimes in psychiatric outpatients. *Br J Clin Pract*. 1979;33:251-58.
147. Martin RM, Hilton SR, Kerry SM, Richards NM. General practitioners' perceptions of the tolerability of antidepressant drugs: a comparison of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br Med J*. 1997;314: 646-51.

148. Massana J. Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 (suppl): 8-10.
149. McGrath PJ, Rabkin JG, Stewart JW, Harrison W, Quitkin FM, Markowitz J. Placebo-controlled study of mianserin in depressed outpatients. *Neuropsychobiology*. 1985;14:128-32.
150. Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenber R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29: 169-74.
151. Meyboom RHB, Edwards IR, Egberts ACG. Mirtazapine and the granulocytes – so far so good. *N Z Med J*. 1999; 112:104.
152. Miller CA, Hooper CL, Bakish D. A comparison of placebo response with major depressive disorder inpatients recruited through newspaper advertising versus consultation referrals. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33:647-51.
153. Miller SM, Naylor GJ, Murtagh M, Winslow G. A double-blind comparison of paroxetine and placebo in the treatment of depressed patients in a psychiatric outpatient clinic. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80 (suppl 350):143-44.
154. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. *Br J Psychiatry*. 1998;172:227-31.
155. Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, Lelliot PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatry*. 1987;151:107-12.
156. Montejo-González AI, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther*. 1997;23: 176-94.
157. Montgomery S. Alternatives to placebo-controlled trials in psychiatry. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9:265-69.
158. Montgomery SA. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:169-78.
159. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9:47-53.
160. Montgomery SA, Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;9 (suppl 4):33-40.
161. Montgomery SA, Lecrubier Y. Is severe depression a separate indication? *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9: 259-64.
162. Montgomery SA, McAuley R, Montgomery DB, Dawling S, Braithwaite RA. Clinical efficacy, side effects and plasma concentrations of maprotiline and amitriptyline. *Br J Clin Pract*. 1980; (suppl 7):60-66.
163. Montgomery SA, Pedersen V, Tanghøj P, Rasmussen C, Rioux P.

- The optimal dosing regimen for citalopram – a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. *International J Clin Psychopharmacol.* 1994;9 (Suppl 1): 35-40.
164. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Lyby K, Connor P, Tanghøj P. Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1992;6 (suppl 5):65-70.
165. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S, Nemeroff C, Swann A, Zajecka J. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2000;59:S39-S56.
166. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-89.
167. Mulrow CD, Williams Jr JW, Trivedi M. Treatment of depression: newer pharmacotherapies. Evidence Report/Technology Assessment no 7. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; 1999 Februari. Report No.: AHCPR Publication No 99-E014.
168. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stark J, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 (suppl 20):16-20.
169. Möller H-J. Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251 (Suppl. 2):II/13-II/20.
170. Möller H-J, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittman J. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *J Affect Disord.* 2001;67:141-46.
171. Möller H-J, Gallinat J, Hegerl U, Arato A, Janka Z, Pflug B, Bauer H. Double-blind, multicenter comparative study of sertraline and amitriptyline in hospitalized patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31:170-77.
172. Möller H-J, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250:57-68.
173. Möller H-J, Riehl T, Dietzfelbinger T, Wernicke T. A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and maprotiline in outpatients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1991;6:179-92.
174. Mørk A, Kreilgaard M, Sánchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology.* 2003;45:167-73.
175. Nair NPV, Amin M, Holm P, Katona C, Klitgaard N, Ng Ying Kin NMK, et al. Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients. A randomized, multicentre trial against placebo. *J Affect Disord.* 1995;33:1-9.
176. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158:906-12.

177. Niklson IA, Reimitz P-E. Baseline characteristics of major disorder patients in clinical trials in Europe and United States: is there a transatlantic difference? *J Psychiatr Res.* 2001;35:71-81.
178. Niklson IA, Reimitz P-E, Sennet C. Factors that influence the outcome of placebo-controlled antidepressant clinical trials. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33: 41-51.
179. Nobler MS, Roose SP. Differential response to antidepressants in melancholic and severe depression. *Psychiatr Ann.* 1998;28:84-88.
180. Norton KRW, Sireling LI, Bhat AV, Rao B, Paykel ES. A double-blind comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in depressed patients. *J Affect Disord.* 1984;7:297-308.
181. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;86:138-45.
182. Ogundipe LO, Boardman AP, Masterson A. Randomisation in clinical trials. *Br J Psychiatry.* 1999;175:581-84.
183. Oksbjerg Dalton S, Johansen C, Mellemkjær L, Nørgård B, Sørensen T, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2003;163:59-64.
184. Orsel Donbak S, Türkçapar MH, Ozturk Kiliç EZ, Demirergi N, Akdemir A, Sirin A, Ozbay MH. Moclobemide and sertraline in the treatment of depressive disorders: a comparative study. *Acta Psychiatr Belg.* 1996;5:138-51.
185. Ose E, Holm P. Moclobemide and placebo in mild major depression: a double-blind randomized trial. *Psychopharmacology.* 1992;106:S114-S15.
186. Pagliaro LA, Pagliaro AN. Abuse potential of antidepressants. Does it exist? *CNS Drugs.* 1995;4:247-52.
187. Pande AC, Sayler ME. Severity of depression and response to fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8:243-45.
188. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, editors. *Melancholia. A disorder of movement and mood. A phenomenological and neurobiological review.* Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
189. Parker G, Mitchell P, Wilhelm K, Menkes D, Snowdon J, Schweitzer I, et al. Are the newer antidepressant drugs as effective as established physical treatments? Results from an Australian clinical panel review. *Aust N Z J Psychiatry.* 1999;33: 874-881.
190. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P. Assessing the comparative effectiveness of antidepressant therapies: a prospective clinical practice study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:117-25.
191. Pasternak RE, Reynolds III CF, Schlernitzauer M, Hoch CC, Buysse DJ, Houck PR, Perel JM. Acute open-trial nortriptyline therapy of bereavement-related depression in late life. *J Clin Psychiatry.* 1991;52:307-10.
192. Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, Sedgewick P. Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression:

- a general practice placebo-controlled trial. *J Affect Disord.* 1988;14:83-95.
193. Pecknold JC, Amin MM, Ban TA, Orbach L. Systematic clinical studies with clomipramine in depressed psychiatric patients-II. Report on a placebo-controlled clinical trial. *Psychopharmacol Bull.* 1976;12:24-25.
194. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry.* 1994;164:549-50.
195. Perry GF, Fitzsimmons B, Shapiro L, Irwin P. Clinical study of mianserin, imipramine and placebo in depression: blood level and MHPG correlations. *Br J Clin Pharmacol.* 1978;5:35S-41S.
196. Peselow ED, Filippi A-M, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: A. Data from a 6-week double-blind parallel design trial vs imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull.* 1989;25:267-76.
197. Peselow ED, Sanfilippo MP, Difiglia C, Fieve RR. Melancholic/endogenous depression and response to somatic treatment and placebo. *Am J Psychiatry.* 1992;149:1324-34.
198. Poirier M-F, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry.* 1999;175:12-16.
199. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry.* 1986;143:29-34.
200. Price JS, Waller P, Wood S, Mackay A. Comparison of the post marketing safety profiles of fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline using spontaneous adverse drug reaction reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1995;4 (Suppl 1):62.
201. Quitkin FM, Klein DF. What conditions are necessary to assess antidepressant efficacy? *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:323-24.
202. Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry.* 2000;157:327-37.
203. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry.* 2001;62:358-61.
204. Rabkin JG, Markowitz JS, Stewart J, McGrath P, Harrison W, Quitkin FM, Klein DF. How blind is blind? Assessment of patient and doctor medication guesses in a placebo-controlled trial of imipramine and phenelzine. *Psychiatry Res.* 1986;19:75-86.
205. Ramklint M, Ekselius L. Personality traits and personality disorders in early onset versus late onset major depression. *J Affect Disord.* 2003;75:35-42.
206. Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R. Dopaminergic hypothesis for retarded depression: a symptom profile for predicting therapeutic responses. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;84:552-54.
207. Ravindran AV, Judge R, Hunter BN, Bray J, Morton NH. A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. *J Clin Psychiatry.* 1997;58:112-18.

208. Ravindran AV, Teehan MD, Bakish D, Yatham L, O'Reilly R, Fernando ML, et al. The impact of sertraline, desipramine, and placebo on psychomotor functioning in depression. *Hum Psychopharmacol*. 1995; 10:273-81.
209. Reynolds III CF, Miller MD, Pasternak RE, Frank E, Perel JM, Houck PR, et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 1999;202:08.
210. Rickels K, Gordon PE, Weise CC, Bazilian SE, Feldman HS, Wilson DA. Amitriptyline and trimipramine in neurotic depressed outpatients: a collaborative study. *Am J Psychiatry*. 1970;127: 208-18.
211. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1735-39.
212. Rosenberg C, Damsbo N, Fuglum E, Jacobsen LV, Horsgård S. Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice. A Nordic multicentre clinical study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9 (suppl 1):41-48.
213. Rosenzweig A, Pasternak RE, Prigerson HG, Miller MD, Reynolds III CF. Bereavement-related depression in the elderly. Is drug treatment justified? *Drugs Aging*. 1996;8:323-28.
214. Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:116-22.
215. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord*. 1999; 56:171-81.
216. Salamone JD. A critique of recent studies on placebo effects of antidepressants: importance of research on active placebos. *Psychopharmacology*. 2000;152: 1-6.
217. Saltzer HM, Lurie ML. Anxiety and depressive states treated with isonicotinyl hydrazide (Isoniazid). *Arch Neurol and Psychiatry*. 1953;70:317-24.
218. Scheibe S, Preuschof C, Cristi C, Bagby RM. Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants. *J Affect Disord*. 2003;75: 223-235.
219. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:104-08.
220. Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60:857-68.
221. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:22-28.
222. Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH, Revicki DA, Grothaus L,

- Katon W, Wagner EH. Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *JAMA*. 1996; 275:1897-902.
223. Simpson GM, Lee JH, Cuculic Z, Kellner R. Two dosages of imipramine in hospitalized endogenous and neurotic depressives. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33: 1093-102.
224. Smith AHW, Naylor GS, Moody JP. Placebo-controlled double-blind trial of mianserin hydrochloride. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;5:67S-70S.
225. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Andersson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:396-404.
226. Smith WT, Glaudin V. A placebo-controlled trial of paroxetine in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(2, suppl):36-39.
227. Snaith P. What do depression rating scales measure? *Br J Psychiatry*. 1993;163: 293-98.
228. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, Mason J. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br Med J*. 1993;306:683-87.
229. Spiker DG, Kupfer DJ. Placebo response rates in psychotic and nonpsychotic depression. *J Affect Disord*. 1988;14:21-23.
230. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35: 773-83.
231. Stage KB, Bech P, Gram LF, Kragh-Sørensen P, Rosenberg C, Øhrberg S. Are in-patient depressives more often of the melancholic subtype? *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98:432-36.
232. Stahl S. Forced titration as a confound in an SSRI comparator study of sertraline versus citalopram in the treatment of major depressive disorder. Reply. *Biol Psychiatry*. 2001;50:67-68.
233. Stahl S, Zivkov M, Reimtz P, Panagides J, Hoff W. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96 (suppl 391):22-30.
234. Stahl SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry*. 2000;48:894-901.
235. Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM. Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 (suppl 4):17-23.
236. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Severity of baseline and onset of improvement in depression. Metaanalysis of imipramine and moclobemide versus placebo. *Eur Psychiatry*. 1994;9 (Suppl 3):129-36.
237. Steffens DC, Krishnan KRR, Helms MJ. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety*. 1997;6:10-18.
238. Storosum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BPR, van Strik R, Broekmans AW. Short-term efficacy of tricyclic antidepress-

- sants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11:173-80.
239. Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Dunbar GC, Schwarze H, Philipp M, Benkert O. A double-blind study comparing paroxetine and maprotiline in depressed outpatients. *Pharmacopsychiatry.* 1997;30:97-105.
240. Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Philipp M, Benkert O. Response to treatment in minor and major depression: results of a double-blind comparative study with paroxetine and maprotiline. *J Affect Disord.* 1997;45:167-78.
241. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:502-08.
242. Thase ME. Comparing the methods used to compare antidepressants. *Psychopharmacol Bull.* 2002;36 (suppl 1):4-17.
243. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry.* 2001;178:234-41.
244. Thompson C, Peveler RC, Stephenson D, McKendrick J. Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *Am J Psychiatry.* 2000;157:338-43.
245. Tignol J. A double-blind, randomized, fluoxetine-controlled, multicenter study of paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13 (suppl 2):18S-22S.
246. Tignol J, Stroker MJ, Dunbar GC. Paroxetine in the treatment of melancholia and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1992;7:91-94.
247. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. *Int Psychogeriatr.* 1995;7:89-104.
248. Tollefson GD, Holman SL. Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8:253-59.
249. Trindade E, Menon D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for major depression. Part I: Evaluation of the clinical literature. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 1997 Aug. Report No.: 3E.
250. Tylee A, Beaumont G, Bowden MW, Reynolds A. A double-blind, randomized 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice. *Primary Care Psychiatry.* 1997;3:51-58.
251. Wade A, Lemming OM, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:95-102.
252. Walczak DD, Apter JT, Halikas JA, Borison RL, Carman JS, Post GL, et al. The oral dose-effect relationship for fluvoxamine: a fixed-dose comparison against

- placebo in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry*. 1996;8:139-51.
253. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial and growing. *JAMA*. 2002;287:1840-47.
254. van Broekhoven F, Kan CC, Zitman FG. Dependence potential of antidepressants compared to benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:939-43.
255. Van Moffaert M, Bartholomé F, Cosyns P, de Nayer AR, Mertens C. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. *Hum Psychopharmacol*. 1995;10:393-405.
256. Vartiainen H, Leinonen E. Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994;4:145-50.
257. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:85-102.
258. Vaz-Serra A, Figueira ML, Firmino H, Albuquerque AJ, Jara JM, Pestana LC. Multicenter double-blind study of moclobemide and maprotiline. *Clin Neuropharmacol*. 1994;17 (suppl 1):S38-S49.
259. Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry*. 1987;144:1404-11.
260. Versiani M, Oggero U, Alterwain P, Capponi R, Dajas F, Heinze-Martin G, et al. A double-blind comparative trial of moclobemide v imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry*. 1989;155 (suppl 6):72-77.
261. Vestergaard P, Gram LF, Kragh-Sørensen P, Bech P, Reisby N, Bolwig TG, the Danish University Antidepressant Group a. Therapeutic potentials of recently introduced antidepressants. In: L.F. Gram, L.P. Balant, H.Y. Meltzer and S.G. Dahl, editors. *Clinical pharmacology in psychiatry. Strategies in psychotropic drug development*. Berlin: Springer-Verlag; 1993. p. 190-98.
262. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CME. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:306-12.
263. Widiger TA, Anderson KG. Personality and depression in women. *J Affect Disord*. 2003;74:59-66.
264. Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:508-12.
265. Williams JW, Barret J, Oxman T, Frank E, Kayton W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care. A randomized controlled trial in older adults. *JAMA*. 2000;284:1519-26.

266. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord.* 2001;67:207-12.
267. Yonkers KA, Brawman-Mintzer O. The pharmacologic treatment of depression: is gender a critical factor? *J Clin Psychiatry.* 2002;63:610-15.
268. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry.* 1996;153:1631-33.
269. Zanardi R, Franchini L, Seretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:26-29.
270. Zisook S, Shuchter SR. Uncomplicated bereavement. *J Clin Psychiatry.* 1993;54:365-72.
271. Zitman FG, Mennen MFG, Griez E, Hooijer C. The different versions of the Hamilton Depression Rating Scale. In: P. Bech and A. Coppen, editors. *The Hamilton Scales.* Berlin. Heidelberg: Springer-Verlag; 1990. p. 28-34.
272. Zornberg GL, Pope jr HG. Treatment of depression i bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13:397-408.
273. Zygmunt M, Prigerson HG, Houck PR, Miller MD, Shear MK, Jacobs S, Reynolds III CF. A post hoc comparison of paroxetine and nortriptyline for symptoms of traumatic grief. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:241-45.

Tabell 1 Antidepressiva medel (N06A) registrerade i Sverige 2003-05-20.

Substansnamn	Registreringsår
Imipramin	1962
Amitriptylin	1963
Trimipramin	1964
Nortriptylin	1965
Klomipramin	1973
Maprotilin	1977
Moklobemid	1989
Mianserin	1990
Fluvoxamin	1990
Paroxetin	1991
Citalopram	1992
Sertralin	1995
Venlafaxin	1995
Fluoxetin	1995
Mirtazapin	1996
Reboxetin	1997
Escitalopram	2001

Tabell 2 Exkluderade "dubbelpublikationer".

Exkluderad studie	Orsak till exklusion
Imipramin	
Feighner, 1986 [176]	Alternativ publikation till Feighner, 1980 [174]
Feighner, 1983 [186]	Alternativ publikation till Feighner, 1983 [178]
Gerner, 1980 [211]	Alternativ publikation till Gerner, 1980 [212]
Jones & Ainslie, 1966 [258]	Alternativ publikation till Ainslie, 1965 [6]
Amitriptylin	
Claghorn, 1983 [91]	Alternativ publikation till Claghorn, 1983 [92a]
Klieser & Lehmann, 1988 [282]	Interimrapport av data från Klieser & Lehmann, 1989 [283]
Rickels, 1970 [466]	Analys av data från Rickels, 1970 [464]
Skarbek, 1963 [504]	Alternativ publikation till Skarbek & Smedberg, 1962 [505]
Maprotilin	
Botter, 1976 [54]	Alternativ publikation till Lauritsen & Madsen, 1974 [310]
Dell, 1977 [133]	Alternativ publikation till Silverstone, 1977 [501]
Lauritsen, 1975 [309]	Alternativ publikation till Lauritsen & Madsen, 1974 [310]
Montgomery, 1980 [369]	Alternativ publikation till Montgomery, 1980 [370]
Prusoff, 1976 [437]	Alternativ publikation till Weissman, 1975 [560]
Trick, 1975 [540]	Alternativ publikation till Trick, 1975 [541]
Welner, 1972 [562]	Alternativ publikation till Lauritsen & Madsen, 1974 [310]
Fluoxetin	
Altamura, 1989 [10]	Alternativ publikation till Altamura, 1989 [9]
Ackerman, 1997 [2]	Analys av data från Tollefson, 1995 [536]
Ackerman, 2000 [3]	Analys av data från Tollefson, 1995 [536]
Beasley, 1991 [34]	Analys av data från Cohn & Wilcox 1985 [104b]; Stark & Hardison, 1985 [519]

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Exkluderad studie	Orsak till exklusion
Beasley, 1993 [35]	Analys av data från Chouinard, 1985 [85]; Feighner 1985 [175]; Masco & Sheetz, 1985 [342]
Fieve, 1986 [190]	Analys av data från Fabre & Putman, 1987 [164]
Ginestet, 1989 [215]	Alternativ publikation till Ginestet, 1989 [214]
Goodnick, 1987 [220]	Analys av data från Fabre & Putman, 1987 [164]
Heiligenstein, 1994 [238]	Alternativ publikation till Heiligenstein, 1993 [238]
Kerr, 1993 [272]	Analys av data från Fairweather, 1993 [166]
Koran, 1995 [289]	Alternativ publikation till Tollefson, 1995 [536]
La Pia, 1992 [299]	Alternativ publikation till La Pia, 1992 [300]
Levine, 1989 [324]	Alternativ publikation till Levine, 1987 [323]
Small, 1995 [508]	Analys av data från Tollefson, 1995 [536]
Tollefson & Holman, 1993 [539]	Alternativ publikation till Tollefson, 1995 [536]
Tollefson, 1996 [538]	Analys av data från Tollefson, 1994 [537]
Paroxetin	
Arminen, 1992 [20]	Alternativ publikation till Arminen, 1994 [21]
Benkert, 1997 [40]	Analys av data från Szegedi, 1997 [527]
Christiansen, 1992 [87]	Alternativ publikation till Øhrberg, 1992 [585]
Claghorn, 1992 [92b]	Alternativ publikation till Claghorn, 1992 [90]
Claghorn, 1992 [95]	Analys av data från Claghorn, 1992 [90]; Kiev, 1992 [279]; Rickels, 1989 [456]; Smith & Glaudin, 1992 [512]
Cohn, 1990 [102]	Alternativ publikation till Cohn & Wilcox, 1992 [104a]
Dunbar, 1991 [147]	Analys av data från Feigner & Boyer, 1989 [179]; Fabre, 1992 [160]; Shrivastava, 1992 [499]
Dunbar, 1993 [146]	Analys av data från Claghorn, 1992 [90]; Kiev, 1992 [279]; Rickels, 1989 [456]; Smith & Glaudin, 1992 [512]
Feighner & Boyer, 1992 [180]	Alternativ publikation till Feighner & Boyer, 1992 [180]
Feighner, 1992 [177]	Analys av data från Feigner & Boyer, 1989 [179]; Cohn & Wilcox, 1992 [104a]; Fabre, 1992 [160]; Shrivastava, 1992 [499]

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Exkluderad studie	Orsak till exklusion
Feighner, 1993 [184]	Analys av data från Feighner & Boyer, 1989 [179]; Cohn & Wilcox, 1992 [104a]; Fabre, 1992 [160]; Shrivastava, 1992 [499]
Geretsegger, 1994 [209]	Alternativ publikation till Schöne & Ludwig, 1993 [493]; Guilibert, 1989 [226b]; Alternativ publikation till Link & Dunbar, 1992 [325]
Kuhs & Rudolf, 1989 [296]	Del av Möller, 1993 [383]
Kuhs, 1992 [297]	Del av Möller, 1993 [383]
Mertens & Pintens, 1989 [363]	Alternativ publikation till Mertens & Pintens, 1988 [362]
Mulsant, 2001 [378b]	Utvidgad rapport av Mulsant, 1999 [379]
Peselow, 1989 [423]	Analys av data från Peselow, 1989 [422]
Rickels, 1992 [457]	Alternativ publikation till Rickels, 1989 [456]
Schöne & Ludwig, 1994 [494]	Alternativ publikation till Schöne & Ludwig, 1993 [493]
Skausig, 1992 [506]	Alternativ publikation till Nielsen, 1991 [395]
Szegedi, 1997 [528]	Analys av data från Szegedi, 1997 [527]
Sertralin	
Amin, 1989 [13]	Del av Fabre, 1995 [161]
Preskorn & Lane, 1995 [435]	Analys av data från Fabre, 1995 [161]
Reimherr, 1990 [451]	Alternativ publikation till Reimherr, 1988 [450]
Finkel, 1999 [191]	Analys av data från Bondareff, 2000 [51]
Fava, 2002 [170]	Analys av data från Fava, 2000 [171]
Fluvoxamin	
Cassano, 1986 [81]	Analys av data från Amin, 1984 [14]
Coleman & Block, 1982 [105]	Analys av data från Dick & Ferrero, 1983 [137]; De Wilde, 1982 [132]; Klok, 1981 [285]
Conti, 1987 [108]	Analys av data från Amin, 1984 [14]
Conti, 1988 [107]	Alternativ publikation till Conti, 1985 [106]
Dominguez, 1985 [142]	Del av Amin, 1984 [14]

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Exkluderad studie	Orsak till exklusion
Guy, 1984 [228]	Alternativ publikation till Guy, 1984 [229]
Kasper, 1995 [264]	Del av Amin, 1984 [14]
Lapierre, 1987 [303]	Del av Amin, 1984 [14]
Norton, 1984 [398]	Del av Amin, 1984 [14]
Ottevanger, 1994 [405]	Analys av data från Amin, 1984 [14]
Sheline, 1997 [497]	Analys av data från Rapaport, 1996 [445]
Wagner, 1986 [548]	Analys av data från Amin, 1984 [14]
Wakelin, 1986 [550]	Analys av data från Amin, 1984 [14]
Moklobemid	
Bakish, 1992 [24]	Alternativ publikation till Bakish, 1992 [23]
Beckers, 1990 [36]	Alternativ publikation till Van Moffaert, 1989 [556]
Bizière, 1990 [46]	Alternativ publikation till Baumhackl, 1989 [31]
Botte, 1990 [53]	Alternativ publikation till Botte, 1992 [52]
Classen & Laux, 1990 [97]	Alternativ publikation till Laux, 1989 [311]
Cassacchia & Moll, 1990 [80]	Alternativ publikation till Casacchia & Rossi, 1989 [79]
Dierick, 1990 [139]	Alternativ publikation till Cattiez, 1990 [83]
Hebenstreit, 1990 [237]	Alternativ publikation till Baumhackl, 1989 [31]
Jouvent, 1998 [259]	Analys av data från Guelfi, 1992 [225]; Lecrubier, 1995 [314]
Ng Ying Kin, 1996 [392]	Analys av data från Nair, 1995 [388]
Ng Ying Kin, 1997 [393]	Analys av data från Nair, 1995 [388]
Ucha Udabe, 1990 [544]	Del av Versiani, 1989 [568]
Versiani, 1989 [568]	Del av Versiani, 1989 [568]
Versiani, 1990 [567]	Del av Versiani, 1989 [568]
Mianserin	
Altamura, 1988 [7]	Del av Altamura, 1989 [9]
Branconnier, 1982 [60]	Alternativ publikation till Branconnier, 1981 [59]
Coppen & Ghose, 1976 [111]	Alternativ publikation till Coppen, 1976 [109]

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Exkluderad studie	Orsak till exklusion
Coppen, 1978 [110]	Alternativ publikation till Coppen, 1976 [109]
Hoc, 1978 [241]	Alternativ publikation till Hoc, 1982 [242]
Jaskari, 1979 [256]	Alternativ publikation till Jaskari, 1977 [257]
Kretschmar, 1979 [292]	Alternativ publikation till Kretschmar, 1980 [293]
Pinder, 1980 [430]	Alternativ publikation till Pinder, 1980 [429]
Pull, 1978 [438]	Alternativ publikation till Pull, 1978 [438]
Pull, 1979 [439]	Alternativ publikation till Pull, 1978 [438]
Svestka, 1979 [525]	Del av Vinar, 1981 [576]
Tienari, 1979 [532]	Alternativ publikation till Jaskari, 1977 [257]
Vogel, 1975 [577]	Alternativ publikation till Vogel, 1975 [577]
Mirtazapin	
Bremner, 1996 [63]	Alternativ publikation till Bremner, 1995 [65]
Venlafaxin	
Entsuah, 1994 [155]	Alternativ publikation till Schweizer, 1994 [490]
Khan, 1991 [275]	Del av Rudolph, 1998 [483]
Schweizer, 1991 [492]	Del av Rudolph, 1998 [483]

Läkemedelsförkortningar i tabeller

ABT-200	Experimentellt antidepressivt medel som aldrig utvecklades vidare	LOF	Lofepramin
ADI	Adinazolam	LOR	Lorazepam
ADR	Adrafinil	MAP	Maprotilin
ALP	Alprazolam	MIA	Mianserin
AMI	Amitriptylin	MIN	Minaprin
AMIN	Amineptin	MIR	Mirtazapin
AMO	Amoxapin	MOK	Moklobemid
AMOB	Amobarbital	NEF	Nefazodon
AMY	Amylobarbiton	NOM	Nomifensin
ATR	Atropin	NOR	Nortriptylin
BUP	Bupropion	OPI	Opipramol
BUP _{SR}	Bupropion, slow release (långverkande)	PAR	Paroxetin
BUS	Buspiron	PER	Perfenazin
CIT	Citalopram	PRA	Pramipexol
DES	Desipramin	REB	Reboxetin
DIA	Diazepam	SER	Sertralin
DOT	Dotiepin	TRA	Trazodon
DOX	Doxepin	TRAN	Tranylcypromin
ESC	Escitalopram	TRI	Trimipramin
FEN	Fenelzin	TRY	Tryptofan
FLU	Fluoxetin	TYR	Tyrosin
FLUV	Fluvoxamin	VEN	Venlafaxin
GEP	Gepiron	VEN _{XR}	Venlafaxin extended release (långverkande tablett)
HAL	Haloperidol	VER	Verapamil
IMI	Imipramin	VIL	Viloxazin
ISO	Isokarboxid	ZIM	Zimeledin
KLD	Klordiazepoxid		
KLO	Klomipramin		
LI	Litium		

Andra förkortningar

AP	Allmänpraxis
S	Slutenvård
Ö	Öppenvård

Tabell 3 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av imipramin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Ball, 1959 [26]	Ö	Inget angivet (medel = 50) Inget angivet (medel = 43)	Inget angivet (global skala)
Sloane, 1959 [507]	S	Inget angivet	Inget angivet (global skala)
Kenning, 1960 [270]	S	Inget angivet	Inget angivet (global skala)
Ashby, 1961 [22]	S	Inget angivet	Inget angivet (egen skala)
Daneman, 1961 [121]	Ö	17–75	Inget angivet (global skala)
Friedman, 1961 [198]	S	32–76	Inget angivet (Wittenborn)
Höhn, 1961 [250]	S	31–72	Inget angivet (egen skala)
Roulet, 1962 [480]	S	Inget angivet	Inget angivet (egen skala)
Abraham, 1963 [1]	Ö	18–74	Inget angivet (egen skala)
Uhlenhuth, 1963 [545]	Ö	21–71	Inget angivet (egen skala)

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
27	IMI 250	4	IMI > PLA	Diagnossystem?
28	PLA			"Endogenous depression"
22	IMI 250		IMI > PLA	Diagnossystem?
20	PLA			"Reactive depression"
6	IMI 150	2 (!)	IMI = PLA	Diagnossystem?
6	PLA			"Depr which would have justified the use of ECT"
38	IMI 200	1 månad	IMI > PLA	Diagnossystem?
24	PLA			"Depressive states"
Tot 15	IMI 75–300 PLA	9	IMI = PLA	Diagnossystem? "Chronic depressed"
94	IMI 50–200	1 månad	IMI > PLA	Diagnossystem?
101	PLA (+ atropin)			"Depressive reaction"
Tot 67	IMI 75–225 PLA	4–6	IMI > PLA	Diagnossystem? "Primary depression"
16	IMI 100–400	4	IMI = PLA	DSM 1952. "Depr and were considered psychotic"
16	PLA			
19	IMI ≈ 70–175	4	IMI = PLA	Diagnossystem?
21	PLA			"Depr reaction + psychotic depr" "Only the more severely ill"
60	IMI 100	2 (!)	IMI > PLA	Diagnossystem? "Reactive, neurotic, endog, mixed"
20	PLA			
Tot 50	IMI 150 PLA (+ atropin)	4	IMI = PLA	Diagnossystem? "Prim diagnosis of depr reaction (neurotic)"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Robin, 1964 [476]	S	Inget angivet	Inget angivet (global skala)
Ainslie, 1965 [6]	Ö	18–63	Inget angivet (egen skala)
Prange, 1967 [434]	Inget angivet	19–55	Inget angivet
Matuzas, 1982 [347]	Ö + SF	25–60	Inget angivet (HDRS)
Porter, 1970 [433]	AP	Inget angivet (medel = 39)	Inget angivet (global skala)
Feighner, 1983 [178]	Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥18
Mendels, 1986 [358]	Ö	18–60	HDRS ₁₇ ≥20
Rickels, 1987 [461]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Weissman, 1992 [561]	Ö	60–85	Raskin ≥7 (HDRS)
Smith, 1975 [511]	Ö	19–59	HDRS ₇ ≥20

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
20 12	IMI 275 PLA	1 månad	IMI = PLA	Diagnossystem? "Depression" End kvinnor
17 17	IMI 75–200 PLA	4	IMI > PLA	Diagnossystem? "Signs and symptoms predominantly of depression"
13 13	IMI (x=150) PLA	3	IMI = PLA	Diagnossystem? "Psychotic + neurotic depression"
10 10	IMI 150 PLA	3	IMI > PLA	Feighner: "Primary depression"
28 32	IMI 75–150 PLA	3	IMI = PLA	Diagnossystem? "Affective illness, not psychotic depr"
244 236 243	IMI 50–225 ALP 1,0–4,5 PLA	6	IMI > PLA ALP > PLA IMI = ALP	Feighner: "Primary depression"
30 34 30	IMI 50–250 ALP 1–5 PLA	6	IMI > PLA ALP > PLA IMI = ALP	Feighner: "Major depressive disorder"
63 58 59 61	IMI 75–225 ALP 1,5–4,5 DIA 15–45 PLA	6	IMI > PLA ALP > PLA DIA = PLA	
13 10 12	IMI 25–225 ALP 0,5–4,5 IMI = ALP	6	IMI = PLA ALP = PLA	SADS
30 28 28	IMI 75–150 AMO 300–600 PLA	6	IMI = PLA AMO = PLA	Diagnossystem? "Acute depr, endog depr, reactive depr + anxiety neurosis"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Steinbook, 1979 [520]	S	18–60	HDRS ₂₁ ≥20
Kiev, 1979 [281]	Ö	18–61	HDRS ₇ ≥20
Rickels, 1981 [460]	Ö + SF	Inget angivet	Raskin ≥8
Rickels, 1991 [467]	Ö + AP	Inget angivet (medel = 39)	HDRS ₂₁ ≥18
Branconnier, 1983 [61]	Inget angivet	55–80	HDRS ₂₁ ≥18
Kane, 1983 [263]	Ö	55–	HDRS ₂₁ ≥18
Lipman, 1986 [326]	SF	18–70	Raskin ≥8
Heller, 1971 [239]	S	Inget angivet (medel = 47)	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnosystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
11 11 6	IMI 50–300 AMO 100–600 PLA	4	IMI = PLA AMO = PLA	Diagnossystem? "Major depr disorder"
27 27 26	IMI 75–150 AMO 150–300 PLA	6	IMI = PLA AMO = PLA IMI = AMO	Diagnossystem? "Symptoms of depressive illness"
59 60 39	IMI 75–200 AMO 75–200 PLA	6	IMI > PLA AMO > PLA	Diagnossystem? "Moderate to severe depr for which antidepressants treatment of choice"
64 65 63 67	IMI (x=150) ADI (x=64) DIA (x=34) PLA	6	IMI > PLA ADI = PLA DIA = PLA	
18 18 18 9	IMI 150 BUP 150 BUP 450 PLA	5	IMI > PLA BUP > PLA BUP > PLA	Diagnossystem? "Nonpsychotic primary depressive disorder"
13 13 11 7	IMI 25–200 BUP 50–150 BUP 100–450 PLA	4	IMI = PLA BUP = PLA BUP = PLA	Diagnossystem? "Depressed mood"
136 140 149	IMI 75–200 KLD 30–80 PLA	8	IMI > PLA KLD = PLA	Diagnossystem? "Anxious depressives"
12 11 14	IMI 75–200 DES 75–200 PLA	4	IMI > PLA DES = PLA IMI > DES	Diagnossystem? "Severely depressed"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Medical Research Council, 1965 [353]	S	40–69	Inget angivet (global skala)
Bellak, 1966 [37]	S	18–55	DDI 20–40
Feiger, 1996 [173]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥20
Overall, 1962 [407]	S	Inget angivet	Inget angivet (IMPS)
Feighner, 1989 [188]	Ö	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
Fontaine, 1994 [192]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥22
Rickels, 1994 [469]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥20
Rickels, 1995 [468]	Ö	18–70	HDRS ₁₇ ≥20

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
63 61 61	IMI 200 FEN 60 PLA	4	IMI = PLA FEN = PLA IMI = FEN	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
25 25 25	IMI dos? FEN dos? PLA	3–5	IMI = PLA FEN = PLA	Diagnossystem? "Manifest symptomatology of depression"
39 41 40	IMI 50–300 GEP 10–60 PLA	8	IMI > PLA GEP > PLA IMI = GEP	
Tot 204	IMI 37,5–300 ISO 5–40 AMOB 32–256 PLA	12	IMI = PLA ISO = PLA AMOB = PLA	Diagnossystem? "Neurotic depr reaction + psychotic depr reaction + involutional depr + manic-depr reaction, depr type + schizo-aff, depr"
15 15 15	IMI 50–250 NEF 50–250 PLA	6	IMI > PLA NEF = PLA	
45 46 44 45	IMI 50–250 NEF 50–250 NEF 100–500 PLA	6	IMI > PLA NEF = PLA NEF > PLA	
92 96 96	IMI 50–300 NEF 100–600 PLA	8	IMI > PLA NEF > PLA	
41 41 36	IMI 50–300 NEF 100–600 PLA	8	NEF = PLA IMI = PLA	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Cohn, 1996 [99]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥20
Rickels, 1982 [471]	AP	18–60	HDRS ₂₁ ≥20
Merideth, 1984 [361]	Ö	60–	HDRS ₂₁ ≥18
Cohn, 1984 [103]	Ö	60–	HDRS ₇ ≥20
Tétreault, 1966 [529]	S	Inget angivet	Inget angivet
Fabre, 1979 [163]	Ö	20–65	HDRS ₇ ≥18
Kellams, 1979 [269]	S	25–65	HDRS ₇ ≥20
Escobar, 1980 [156]	S	25–66	HDRS ₂₁ ≥18
Feighner, 1980 [174]	S	18–65	HDRS ₇ ≥18

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
38 39 42	IMI 100–300 NEF 200–600 PLA	8	IMI > PLA NEF = PLA	
51 49 46	IMI 100–200 NOM 100–200 PLA	6	IMI > PLA NOM > PLA	
22 20 19	IMI 50–200 NOM 50–200 PLA	5	IMI > PLA NOM > PLA IMI = NOM	Feighner: "Primary affective disorder"
21 21 21	IMI 50–200 NOM 50–200 PLA	4	IMI > PLA NOM > PLA IMI = NOM	Feighner: "Primary affective disorder"
11 11 11	IMI 100 OPI 200 PLA	6	IMI > PLA OPI = PLA	Diagnossystem? "Réaction dépressive nevrotique"
12 13 11	IMI (x=287) TRA (x=140) PLA	4	IMI > PLA TRA > PLA	Diagnossystem? "Endogenous depression"
10 9 9	IMI 100–300 TRA 200–600 PLA	4	IMI = PLA TRA > PLA	Diagnossystem? "Endogenous depression"
15 13 12	IMI 100–300 TRA 200–600 PLA	4	IMI > PLA TRA = PLA	RDC: "Endogenous major depressive disorder"
20 20 10	IMI 100–300 TRA 200–600 PLA	4	IMI = PLA TRA > PLA	Feighner: "Primary depression"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Gerner, 1980 [212]	Ö + SF	60–	HDRS ₇ ≥20
Gershon, 1981 [213]	S	Inget angivet	HDRS ₇ ≥18
Mann, 1981 [336]	Ö	Inget angivet (medel = 45)	HDRS ₇ ≥18
Gelenberg, 1990 [207]	Ö	18–75	HDRS ₂₇ ≥20
Petrie, 1980 [425]	Ö	Inget angivet (medel = 32)	HDRS ₇ ≥20
Merideth, 1983 [360]	Ö	20–64	HDRS ₂₁ ≥18
Schweizer, 1998 [491]	AP	65–69	HDRS ₁₇ ≥18
Philipp, 1999 [427]	AP	18–65	HDRS ₁₇ ≥18

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
21 19 20	IMI 50–200 TRA 100–400 PLA	4	IMI > PLA TRA > PLA IMI = PLA	RDC: "Unipolar depression"
Tot 295	IMI 100–300 TRA 200–600 PLA	4	IMI > PLA TRA > PLA IMI = TRA	Feighner: "Endogenous depression"
9 10 9	IMI 100–300 TRA 200–600 PLA	4	IMI = PLA TRA > PLA IMI = TRA	RDC: "Endogenous depression"
24 20 19	IMI – 2,5 mg/kg TYR – 100 mg/kg PLA	4	IMI = PLA TYR = PLA	RDC: "Major depressive disorder"
9 12 11	IMI 75–225 VIL 150–450 PLA	4	IMI = PLA VIL = PLA	Diagnossystem? "Depressive neurosis"
38 39 42	IMI 100–300 ZIM 100–300 PLA	6	IMI = PLA ZIM > PLA IMI < ZIM	RDC: "Major depressive disorder"
60 54 58	IMI 50–150 BUS 20–60 PLA	8	IMI > PLA	
105 100 46	IMI 100 STEI-300 1 050 PLA	8	IMI > PLA STEI-300 > PLA	Måttlig depression enligt ICD-10 STEI-300: johannesört-preparat

Tabell 4 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av klomipramin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Pecknold, 1976 [415]	Ö + S	20–63	Inget angivet (HDRS)
Faravelli, 1987 [168]	S	Inget angivet	HDRS ₇ ≥18
Guyotat, 1987 [230]	S	65–	Inget angivet (HDRS)
Gore, 1973 [221]	S	20–70	Inget angivet (HDRS)
Larsen, 1989 [307]	Ö + S	18–	HDRS ₁₇ ≥15
Rampello, 1991 [443]	S	20–65	Inget angivet (HDRS)
Symes, 1967 [526]	S	20–69	Inget angivet (HDRS)
Arfwidsson, 1972 [19]	Ö	–63	Inget angivet (CODS)
McClure, 1973 [350]	S	18–72	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnosystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
10 10	KLO 75–200 PLA	6	KLO = PLA	Diagnossystem? "Depr with or without anxiety"
20 14	KLO 2–2,5/kg PLA	4	KLO > PLA	
52 56 52	KLO 40 ADR 600 PLA	60 dagar	KLO > PLA ADR > PLA	Diagnossystem? "Manifestations dépressives"
Tot 90	KLO 112,5 IMI 150 PLA	2 (!)	KLO = PLA IMI > PLA KLO = IMI	Diagnossystem? "Depressive reactions requiring treatment in hospital"
20 22 18	KLO 75–150 MOK 150–300 PLA	6	KLO = PLA MOK = PLA KLO = MOK	Newcastle Depression Scale: "Reactive depression"
10 10 10 10	KLO 50–200 AMIN 100–200 MIN 100–200 PLA	6	KLO = PLA AMIN > PLA MIN > PLA	
15 17	KLO dos? IMI dos?	4	KLO = IMI	Diagnossystem? "Endogenous depression"
18 22	KLO 150–200 IMI 150–200	8	KLO = IMI	Diagnossystem? "Depr syndrom of endog and endog-psychogenic aetiol"
12 12	KLO 150 IMI 150	6	KLO = IMI	Diagnossystem? "Psychotic depression"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Rack, 1973 [441]	S	25–70	Inget angivet (HDRS)
Pecknold, 1976 [417]	Ö	20–61	Inget angivet (global skala)
Zapletálek, 1984 [582]	Inget angivet	Inget angivet	Inget angivet (HDRS)
Dimitriou, 1984 [141]	Ö	18–65	HDRS ₇ ≥18
Harding, 1973 [235]	Ö	15–70	Inget angivet (HDRS)
Hynes, 1973 [248]	Ö	20–70	Inget angivet (HDRS)
Rickels, 1974 [470]	Ö + AP + SF	21–65	Inget angivet (global skala)
Venäläinen, 1976 [563]	S	18–60	Inget angivet (global skala)
Kampman, 1978 [262]	Ö	18–66	Inget angivet (HDRS)
Porot, 1975 [432]	Ö–S	26–80	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
21 19	KLO 150 IMI 150	4	KLO = IMI	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
10 10	KLO 75–150? IMI 75–150?	6	KLO ≈ IMI	Diagnossystem? "Depr with or without anxiety" Ingen statistisk beräkning
49 46 46	KLO (x=146) IMI (x=148) DES (x=138)	4	KLO = IMI KLO = DES IMI = DES	Diagnossystem? "Endogenous + bipolar + endoreactive depression"
31 29	KLO 100 LOF 140	6	KLO < LOF	ICD-9: 296,1, 296,6, 298,0, 304,4, 309,1
32 27	KLO 150 AMI 150	4	KLO = AMI	Diagnossystem? "Depr as a primary condition"
Tot 55	KLO 150 AMI 150	4	KLO = AMI	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
81 87	KLO 75–150 AMI 75–150	6	KLO = AMI	Diagnossystem? "Depr and anxious–depr reactions"
17 15	KLO 100–150 AMI 100–150	6	KLO = AMI	Diagnossystem? "Depression"
35 37	KLO 50–100 AMI 50–100	60 dagar	KLO = AMI	Diagnossystem? "Clinical depression"
15 15	KLO 75–225 MAP 75–225	4	KLO ≈ MAP	Diagnossystem? End kvinnor. Depression av olika typer Ingen statistisk beräkning

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Mulgirigama, 1977 [377]	Ö + S	21–65	Inget angivet (egen skala)
Parrack, 1980 [412]	AP	18–70	Inget angivet (HDRS)
Payler, 1980 [414]	AP	18–65	Inget angivet (HDRS)
D'Haenen, 1987 [135]	S	22–75	Inget angivet (HDRS)
Pakesch, 1991 [409]	Ö + AP	19–79	HDRS ₁₄ ≥ 11
Ginestet, 1989 [214]	S	18–70	HDRS ₂₁ ≥ 20
Manna, 1989 [337]	S	Inget angivet (medel = 48)	HDRS ₁₇ ≥ 18
Ropert, 1989 [477]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ 18–25
Noguera, 1991 [397]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥ 17
DUAG, 1986 [122]	S	19–65	HDRS ₁₇ ≥ 18

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
28 20	KLO 150 MAP 150	5	KLO = MAP	Diagnossystem? "Endog + neurotic depressive illness"
10 10	KLO 75 MAP 75	4	KLO = MAP	Diagnossystem? "Endogenous depression"
10 10	KLO 75 MAP 75	4	KLO = MAP	Diagnossystem? "Depressive illness"
21 21	KLO –225 MAP –225	3	KLO = MAP	Feighner: "Primary and secondary depression" Dexametasonstudie
48 45 46	KLO 50 FLU 20 FLU 40	4	KLO = FLU KLO = FLU	Depressionskriterier enligt Kielholz-Pöldinger
26 28	KLO 50–200 FLU 20–80	8	KLO = FLU	
15 15	KLO 75 FLU 20	5	KLO = FLU	
73 71	KLO 75 FLU 20	6	KLO = FLU	
60 60	KLO 100 FLU 20–40	6	KLO = FLU	
52 50	KLO 150 CIT 40	5	KLO > CIT	Newcastle Depression Scale

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
DUAG, 1990 [123]	S	19–67	HDRS ₁₇ ≥ 18
Link, 1992 [325]	Ö	18–65	Inget angivet (HDRS)
Link, 1992 [325]	S + Ö	65–	Inget angivet (HDRS)
Pélicier, 1993 [419]	Ö	60–	Inget angivet (MADRS)
Ravindran, 1997 [447]	AP	18–70	MADRS ≥ 20
Moon, 1994 [374]	AP	18–70	HDRS ₁₇ ≥ 18
Lépine, 2000 [318]	Ö	19–77	HDRS ₁₇ ≥ 25
Klok, 1981 [285]	S	23–66	Inget angivet (HDRS)
De Wilde, 1982 [132]	S	18–70	HDRS ₁₇ ≥ 17
Dick, 1983 [137]	S	34–64	HDRS ₁₇ ≥ 16
De Wilde, 1983 [131]	Ö	18–70	HDRS ₁₇ ≥ 16

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
58 62	KLO 150 PAR 30	6	KLO > PAR	
43 42	KLO 150 PAR 30	6	KLO = PAR	Diagnossystem? "Primary uni- or bipolar depr illness"
154 155	KLO 50–100 PAR 20–40	5–6	KLO = PAR	DSM-III eller Feighner
42 41	KLO 60 PAR 20	5	KLO = PAR	Feighner: "Reactive depression"
500 502	KLO 75–150 PAR 20–40	12	KLO = PAR	Diagnossystem? "Depr with associated anxiety"
47 48	KLO 50–150 SER 50–150	6	KLO = SER	
84 82	KLO 50–200 SER 50–200	8	KLO = SER	
18 18	KLO 150 FLUV 150	4	KLO = FLUV	"Vital depression". Kriterier enl van Praag
15 15	KLO 50–300 FLUV 50–300	4	KLO = FLUV	Feighner: Depression
13 16	KLO –150 FLUV –150	4	KLO = FLUV	Feighner: Depression
23 21	KLO 50–150 FLUV 100–300	6	KLO = FLUV	Feighner: Depression

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Ottevanger, 1995 [406]	S	Inget angivet (medel = 49)	HDRS ₁₇ ≥ 17
Larsen, 1984 [308]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥ 15
Funke, 1990 [199]	Inget angivet	Inget angivet	HDRS ₂₄ ≥ 21
DUAG, 1993 [124]	S	19–70	HDRS ₁₇ ≥ 18
Lecrubier, 1995 [314]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥ 17
Koczkas, 1989 [287]	Ö + S	19–69	HDRS ₁₇ ≥ 15
Kragh-Sørensen, 1995 [291]	AP	19–69	HDRS ₁₇ 11–15 HDRS ₁₇ ≥ 16
Cattiez, 1990 [83]	Ö	24–76	Ingen nedre gräns (HDRS)
Civeira, 1990 [89]	Ö + S	Inget angivet	HDRS ₂₄ ≥ 20 (medel = 50)
Gueffi, 1992 [225]	S	18–65	MADRS ≥ 25

Diagnosystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
20 20	KLO 50–150 FLUV 100–300	4	KLO = FLUV	Feighner: Depression
19 19	KLO 150 MOK 300	6	KLO = MOK	Även kronisk och atypisk depr. Endogen depr exkl.
15 15	KLO (x=183) MOK (x=346)	4	KLO = MOK	Diagnossystem? ”Endogen depression”
56 51	KLO 150 MOK 400	6	KLO > MOK	Newcastle Depression Scale
78 90	KLO 75–150 MOK 300–600	6	KLO = MOK	Även dystymi
30 32	KLO 150 MOK 300	6	KLO = MOK	
21 23 48 48	KLO 150 MOK 400 KLO 150 MOK 400	6	KLO = MOK KLO = MOK	Newcastle Depression Scale
31 32	KLO 75–150 MOK 300–600	6	KLO = MOK	Diagnossystem? Även dystymi och andra former av depression
31 33	KLO 75– MOK 150–	4	KLO = MOK	Diagnossystem? Även dystymi och ospecificerad depression
67 62	KLO 100–200 MOK 300–600	6	KLO = MOK	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Larsen, 1991 [306]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥ 15
Blaha, 1980 [47]	S	24–72	Inget angivet (HDRS)
De Buck, 1980 [125]	Inget angivet	32–71	Inget angivet (HDRS)
Pinder, 1980 [429]	Ö	21–70	Inget angivet (HDRS)
Pinder, 1980 [429]	S	17–72	Inget angivet (HDRS)
Levin, 1982 [321]	Ö + S	19–70	HDRS ₁₇ ≥ 20
Rapisarda, 1982 [446]	Ö + S	18–60	Inget angivet (HDRS)
Dunbar, 1985 [148]	Ö	25–57	Inget angivet (HDRS)
Richou, 1995 [455]	S	18–75	HDRS ₂₁ ≥ 18

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
57 59 51	KLO 150–200 MOK 300–400 ISO 30–40	6	KLO = MOK KLO = ISO	HDRS <9: KLO > MOK Även dystymi, atypisk depression och anpassnings- störning
33 29	KLO 75–200 MIA 30–80	3	KLO = MIA	ICD (version?): 296,0 (35 st), 296,2, 296,3, 296,8
15 17	KLO 75–150 MIA 30–60	4	KLO = MIA	ICD (version?): 296,0, 296,2, 298,0, 300,4
38 35	KLO 75–150 MIA 30–60	4	KLO = MIA	ICD (version?): 296,0, 296,2, 296,8, 296,9, 298,0, 300,4
36 36	KLO 75–150 MIA 30–60	4	KLO = MIA	Se föregående studie
22 20	KLO 75–150 MIA 30–60	5	KLO = MIA	ICD (version?): 296,2
Tot 60	KLO 75 MIA 60	4	KLO = MIA	Diagnossystem? "Endog, reactive and neurotic depr"
31 31	KLO 75–150 MIA 30–60	3–4	KLO = MIA	ICD (version?) "Neurotic disorder associated with symptoms of depression"
87 59	KLO 50–200 MIR 20–80	6	KLO = MIR	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Samuelian, 1998 [487]	Ö	18–	MADRS ≥ 24
Smeraldi, 1998 [509]	Ö + S	65–	MADRS ≥ 24

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
50 52	KLO 50–150 VEN 50–150	6	KLO = VEN	
58 55 57	KLO 25–100 VEN 37,5–150 TRA 5–300	6	KLO = VEN KLO > TRA VEN > TRA	MMSE ≥23

Tabell 5 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av trimipramin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Rickels, 1970 [464]	Ö + AP	Inget angivet (medel = 44)	Inget angivet (egen skala)
Blumenthal, 1965 [49]	Ö + S	Inget angivet	Inget angivet (global skala)
Salzmann, 1965 [486]	S	Inget angivet	Inget angivet (global skala)
Koluch, 1975 [288]	Inget angivet	18–65 (medel = 39)	Inget angivet (Wechsler)
Rifkin, 1980 [473]	S	17–66	HDRS ₂₄ ≥ 20
Sonntag, 1996 [515]	S	24–65	HDRS ₇ ≥ 18
Burke, 1967 [71]	S	20–	Inget angivet (HDRS)
Evans, 1967 [157]	AP	15–71	Inget angivet (global skala)
Kristof, 1967 [294]	S	Inget angivet	Inget angivet (egen skala)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien
 Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
41 40 41	TRI 50–150 AMI 50–150 PLA	4	TRI > PLA AMI > PLA TRI = AMI	Diagnossystem? "Neurotic depressed"
26 22	TRI 75–225 IMI 75–225	7	TRI = IMI	Diagnossystem? De flesta "reactio depr" och "psychosis depr" + några övr
13 14	TRI 75–150 IMI 75–150	3	TRI ≠ (>) IMI	Diagnossystem? "Depressed". Ingen statistisk bearbetning
7 7	TRI 200 IMI 200	25 dagar	TRI = IMI	Diagnossystem? "Depressed patients"
25 24	TRI 150–300 IMI 150–300	4	TRI = IMI	Kriterier enligt Klein: "Endogenomorphic depressed"
11 15	TRI 200–250 IMI 150–200	4	TRI = IMI	
13 13	TRI 150–225 AMI 150–225	4	TRI = AMI	Diagnossystem? "Depr illness which would respond to ECT"
38 30	TRI 75–150 AMI 75–150	6	TRI = AMI	Diagnossystem? "Endog + reactive + mixed-anxiety depressed"
Tot 20	TRI 50–200 AMI 40–160	6	TRI ≈ AMI	Diagnossystem? "Neurotic depressed". Ingen statistisk beräkning

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Pecknold, 1979 [418]	Ö	18–65	HDRS ₇ ≥14
Kline, 1982 [284]	Ö	21–	Inget angivet (global skala)
Cournoyer, 1987 [114]	S	26–72	HDRS ₇ ≥20
Pecknold, 1985 [416]	Ö	18–60	HDRS ₇ ≤18
Wolf, 2001 [578]	Ö + S	61–83	HDRS ₁₇ ≥16

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
15 15	TRI 150–200 AMI 150–200	4	TRI = AMI	Diagnossystem? "Depr illness and symptoms of severe anxiety"
21 20	TRI 50–300 AMI 50–300	4	TRI < AMI	Diagnossystem? "Manic- depressive + neurotic depr"
17 17	TRI 100–200 AMI 100–200	3	TRI = AMI	
Tot 30	TRI 150–200 MAP 150–200	4	TRI = MAP	Ej helt klart om studien är dubbelblind!
9 10	TRI 150 FLU 20	5	TRI = FLU	Sömnstudie

Tabell 6 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av amitriptylin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Hall, 1962 [234]	S	Inget angivet	Inget angivet (global skala)
Skarbek, 1962 [505]	S	47–78	Inget angivet (egen skala)
Browne, 1963 [67]	S	40–70	Inget angivet (global skala)
Master, 1963 [345]	Ö	Inget angivet	Inget angivet (HDRS)
Rickels, 1970 [465]	Ö + AP	Inget angivet (medel = 44)	Inget angivet (HDRS)
Rickels, 1974 [462]	SF	Inget angivet	Inget angivet (PDS)
Hollyman, 1988 [244]	AP	18–64	HDRS ₁₇ ≥ 6
Garry, 1963 [203]	S	38–77	Inget angivet (global skala)
Diamond, 1966 [136]	Ö	19–75	Inget angivet (global skala)

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
11 9	AMI 150 PLA	4	AMI ≈ PLA	Diagnossystem? "Depr as their primary symtom" Ingen statistisk beräkning
Tot 23	AMI 75–225 PLA	4	AMI > PLA	Diagnossystem? "Long- standing depression, resistant to therapy". Endast kvinnor (kv)
35 35	AMI 75–150 PLA	4	AMI > PLA	Diagnossystem? "Reactive or endog depressive, severely depressed". End kv
33 28	AMI 75–150 PLA	3	AMI > PLA	Diagnossystem? "Depression ... in any diagnostic category"
71 54 53 65	AMI 100 KLD 40 AMI + KLD PLA	4	AMI > PLA KLD > PLA A + K > PLA	Diagnossystem? "Reactive neurotic depression + mixed anxiety-depressive reaction"
53 55	AMI 50–100 PLA	4	AMI > PLA	Diagnossystem? "Anxious-depressed"
90 88	AMI 100–400 PLA	6	AMI > PLA	RDC: "Major, minor or intermittent depression"
20 20	AMI 75–200 PLA	6	AMI > PLA	Diagnossystem? "Chronic depression". Depressionens varaktighet 1–26 år
23 22 24	AMI 50 AMI + PER PLA	4–6 50+4	AMI > PLA A + P > PLA	Diagnossystem? "Symptoms of depression and anxiety"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Blashki, 1971 [48]	AP	15–	Inget angivet (HDRS)
Feighner, 1979 [183]	Ö	Inget angivet (medel = 40)	$\text{HDRS}_{24} \geq 20$
Goldberg, 1980 [217]	Ö	18–60	$\text{HDRS}_{21} \geq 18$
Rowan, 1980 [481]	Ö	21–65	Raskin Three Area Scale ≥ 7 (global skala)
Rickels, 1982 [459]	Ö + AP	19–55	Inget angivet (HDRS)
Thomson, 1982 [531]	AP	18–65	$\text{HDRS}_7 \geq 12$
Claghorn, 1983 [92a]	Ö	18–65	$\text{HDRS}_{21} \geq 18$
Stratas, 1984 [523]	Ö	Inget angivet	$\text{HDRS}_{21} \geq 18$

HDRS_7 = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnosystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
13 14 16 18	AMI 75 AMI 150 AMY 150 PLA	4	AMI ₇₅ = PLA AMI ₁₅₀ > PLA AMY = PLA AMI ₇₅ = AMY AMI ₁₅₀ > AMY	Diagnossystem? "Persistent lowered mood with depressive symptoms" End kvinnor
93 97 97 50	AMI 75–150 KLD 30–60 AMI + KLD PLA	4	AMI > PLA KLD > PLA A + K > PLA	Feighner: "Primary depression"
40 45 42	AMI 75–200 TRA 150–400 PLA	6	AMI = PLA TRA > PLA AMI = TRA	New York University criteria: "Neurotic depression"
Tot 176	AMI 150–187,5 FEN 60–75 PLA	6	AMI > PLA FEN > PLA AMI = FEN	Diagnossystem? "Depression or mixed anxiety-depression"
68 66 68	AMI 100–200 TRA 200–400 PLA	6	AMI > PLA TRA > PLA AMI = TRA	
31 29 27 28	AMI 150 TRY 3g AMI + TRY PLA	12	AMI > PLA TRY > PLA A + T > PLA	RDC: "Major affective disorder". En pat: "minor depressive disorder"
85 91 87	AMI 75–300 ZIM 75–300 PLA	4	AMI > PLA ZIM > PLA	RDC: "Major depressive disorder"
12 11 7	AMI 50–300 DOT 50–300 PLA	6	AMI > PLA DOT > PLA	RDC: "Major depressive disorder"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Rickels, 1985 [463]	Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥18
Amsterdam, 1986 [16]	Ö	21–67	HDRS ₂₁ ≥18
Hicks, 1988 [240]	Ö + SF	18–59	HDRS ₇ ≥26
Höschl, 1989 [251]	S	Inget angivet (medel = 45)	Inget angivet (HDRS)
Klieser, 1989 [283]	S	Inget angivet (medel = 41)	Inget angivet (HDRS)
Laakman, 1995 [301]	Ö	19–75	Inget angivet (HDRS)
Rampello, 1995 [444]	Ö	18–62	HDRS ₇ ≥20
Burt, 1962 [74]	S	30–70	Inget angivet (HDRS)
Hordern, 1963 [245]	S	Inget angivet	Inget angivet

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien
 Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
124 122 128 130	AMI –225 DOX –225 ALP – 4,5 PLA	6	AMI > PLA DOX > PLA ALP > PLA	Feighner: "Primary depression"
55 49 54	AMI – 300 ZIM – 300 PLA	4	AMI > PLA ZIM = PLA	RDC: "Major depression" "Mixed anxiety-depression"
16 17 15	AMI 25–300 ADI 10–120 PLA	6	AMI > PLA ADI = PLA AMI > ADI	DSM-III: "Major depression with melancholia"
19 26 11	AMI 75–175 VER 240–480 PLA	5	AMI > PLA VER = PLA AMI > VER	Diagnossystem? "Depression of various type"
10 13 8 7	AMI – 150 TRA – 400 HAL – 20 PLA	3	AMI > PLA TRA > PLA	DSM-III: MDD och "severe vitalized depression, treatment on a closed ward"
72 66 70 74	AMI 50–200 LOR 2,5–10 ALP 1–4 PLA	6	AMI > PLA LOR > PLA ALP > PLA	ICD-9: Depression "Affective psychosis" + "depression" + ej specificerade
22 22 22	AMI – 100 AMIN – 200 PLA	6	AMI > PLA AMIN = PLA AMI > AMIN	DSM-III-R: "Major depression" "Anxious depression"
36 37	AMI 200 IMI 200	4	AMI > IMI	Diagnossystem? "Primary depressive illness" End kv
69 68	AMI 200 IMI 200	4	AMI > IMI	Diagnossystem? "Primary depr illness" Mätinstrument: procent utskrivna. End kv

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Hutchinson, 1963 [247]	S	Inget angivet	Inget angivet (global skala)
Snow, 1964 [514]	S	19–61	Inget angivet (egen skala)
Sandifer, 1965 [488]	S	40–59	HDRS ₇ ≥23
Vinar, 1971 [575]	S	19–69	Inget angivet (egen skala)
Beaini, 1980 [32]	Ö + S	–75	Inget angivet (egen skala)
Maas, 1984 [334]	S	Inget angivet	Inget angivet (HDRS)
Hollister, 1964 [243]	S	26–72	Inget angivet (egen skala)
Richmond, 1964 [454]	Ö	Inget angivet	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
25 25+25	AMI – 150 IMI – 250	3	AMI < IMI	Diagnossystem? "Depression" End kvinnor
Tot 30	AMI 300 IMI 150	3	AMI = IMI	Diagnossystem? "All depressed patients"
23 33	AMI 160–240 IMI 200–300	4	AMI = IMI	Diagnossystem? "Depressive symptoms". End kv
26 24	AMI 100–300 IMI 100–300	4	AMI = IMI	Diagnossystem? "Psychotic depressive illness"
Tot 25	AMI 150 IMI 150	4	AMI = IMI	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
64 61	AMI 100–250 IMI 100–250	4	AMI = IMI	RDC: "Major depressive disorder"
Tot 93	AMI 100–250 IMI 100–200 ATR 0,68–1,7	3	AMI = IMI AMI = ATR IMI = ATR	Diagnossystem? "Mental depression, all types"
15 15 17 15	AMI 150 IMI 225 ISO 40 TRAN 40	3	AMI = IMI	Diagnossystem? "Endogenous depression"

Tabell 7 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av nortriptylin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Nodine, 1965 [396]	Ö	17–70	Inget angivet (global skala)
Kozlowski, 1968 [290]	Ö	15–65	Inget angivet (Wittenborn)
Katz, 1990 [266]	(S)	Inget angivet (medel = 84)	HDRS ₂₁ ≥18
Nair, 1995 [388]	Ö + S	60–90	HDRS ₁₇ ≥18
White, 1984 [572]	Ö	18–60	Inget angivet (HDRS)
Kessell, 1970 [274]	Ö	19–80	Inget angivet (HDRS)
Leahy, 1967 [312]	S	25–70	HDRS ₇ ≥30/2
Mendels, 1968 [355]	Ö + S	Inget angivet (medel = 54)	Inget angivet (HDRS)
Lehmann, 1982 [316]	S	18–69	HDRS ₇ ≥20
Rush, 1988 [485]	S	Inget angivet (medel = 35)	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien
 Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
29 30	NOR 30–150 PLA	≈ 5	NOR > PLA	Diagnossystem? "Depr reaction + depr and anxiety" + sek depr (8 st)
39 37	NOR 75–100 PLA	30 dagar	NOR > PLA	Diagnossystem? "Depression"
Tot 30	NOR (x=65) PLA	7	NOR > PLA	Diagnossystem? "Persistent symptoms of depr" Vård-hemspat. Plasmastyrd dos
38 36 35	NOR 75 MOK 400 PLA	7	NOR = PLA MOK = PLA	HDRS ₁₇ <10: NOR > PLA
61 63 59	NOR 75–150 TRAN 30–60 PLA	4	NOR > PLA TRAN = PLA NOR = TRAN	RDC: "Major depressive disorder"
36 38	NOR 75–150 IMI 75–150	4 (6)	NOR = IMI	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
29 23	NOR 100 AMI 100	4	NOR = AMI	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
50 50	NOR dos? AMI dos?	8	NOR = AMI	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
12 10	NOR (x=95) AMI (x=131)	4	NOR > AMI	RDC: "Primary major unipolar depression". Plasmakonc styrd dosering
15 17	NOR 25–100 AMI 50–200	4	NOR = AMI	Diagnossystem? "Non-psychotic unip major depr". Dexametason-studie

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Fabre, 1991 [165]	Ö	18–65	HDRS ₇ 18–27
Mulsant, 1999 [379]	Ö + S	60–	HDRS ₁₇ ≥15
Bondareff, 2000 [51]	Ö + AP	60–	HDRS ₂₄ ≥18
Hoc, 1982 [242]	Ö	26–70	HDRS ₁₇ ≥15

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
103 102	NOR 50–100 FLU 20–40	5	NOR = FLU	
37 43	NOR PAR 20–30	6	NOR = PAR	NOR-dosen TDM-styrd. Vissa pat MMSE <24
105 105	NOR 25–100 SER 50–150	12	NOR = SER	Pat >70 år: NOR < SER
43 43	NOR 75–150 MIA 30–60	6	NOR = MIA	ICD (version?) "Psychotic + neurotic depression"

Tabell 8 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av maprotilin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Jukes, 1975 [261]	Ö + S	17–	Inget angivet (HDRS)
Claghorn, 1977 [93]	Ö	Inget angivet (medel = 36)	Inget angivet (HDRS)
Van der Velde, 1981 [553]	Ö	18–65	HDRS ₇ ≥18
McCallum, 1975 [349]	Ö	Inget angivet (medel = 42)	Inget angivet (HDRS)
Edwards, 1983 [151]	Ö	18–66	HDRS ₁₇ ≥17
Angst, 1972 [17]	S	Inget angivet (medel = 56)	Inget angivet (HDRS)
Guz, 1972 [231]	Ö	18–72	Inget angivet (HDRS)
Roy, 1973 [482]	S	18–68	Inget angivet (HDRS)
Paprocki, 1974 [411]	S	16–70	Inget angivet (HDRS)
Paprocki, 1974 [411]	S	16–70	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien
Diagnosystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
19 19	MAP 150 PLA	4	MAP = PLA	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
13 13 14	MAP 50–300 IMI 50–300 PLA	4	MAP = PLA IMI = PLA	Diagnossystem? "Primary depr disorder"
25 27 27	MAP 50–300 IMI 50–300 PLA	4	MAP > PLA IMI > PLA	DSM-II: "Neurotic depression"
12 12 12	MAP 150 AMI 150 PLA	3	MAP = PLA AMI > PLA MAP = AMI	Diagnossystem? "Depression – primary illness"
16 17 19	MAP 75–225 MIA 30–90 PLA	6	MAP = PLA MIA = PLA	Feighner: "Primary depressive illness"
11 11	MAP 150 IMI 150	3	MAP = IMI	Diagnossystem? "Endogenous depression"
28 29	MAP 150 IMI 150	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Depressive states of varied aetiology"
18 20	MAP 150 IMI 150	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Dépression d'intensité psychotique"
30 30	MAP 150 IMI 150	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Endogenous depression + reactive depression"
15 15	MAP 150 IMI 150	4	MAP = IMI	Se föregående studie

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Crawford, 1975 [115]	AP	Inget angivet (median = 33)	Inget angivet (HDRS)
Crawford, 1975 [115]	Ö	Inget angivet (medel = 46)	Inget angivet (HDRS)
Kessell, 1975 [273]	Ö	Inget angivet	Inget angivet (HDRS)
Levine, 1975 [322]	S	Inget angivet (medel = 54)	Inget angivet (HDRS)
Middleton, 1975 [364]	S	65–	Inget angivet (global skala)
Rieger, 1975 [472]	S	Inget angivet	Raskin ≥8 (HDRS)
Lehmann, 1976 [315]	Ö	20–65	Inget angivet (HDRS)
Singh, 1976 [503]	Ö	19–54	Inget angivet
Lapierre, 1978 [304]	Inget angivet	22–57	Global skala: ≥4 av 7 (HDRS)
Logue, 1979 [328]	Ö + S	18–65	HDRS ₇ ≥28
Mielke, 1979 [365]	SF	18–60	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
15 13	MAP 150 IMI 150	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Depressed patients suitable for drug therapy"
11 11	MAP 150 IMI 150		MAP = IMI	Se föregående studie
36 35	MAP 150 IMI 150	4 (6)	MIR = IMI	Diagnossystem? End kv. "Primary depressive illness"
21 22	MAP 150 IMI 150	3	MAP = IMI	Diagnossystem? "Depressive illness"
14 14	MAP 75 IMI 75	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Any form of depressive manifestation"
11 14	MAP 150–300 IMI 150–300	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Primary depr disorder"
20 20	MAP 50–150 IMI 50–150	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Depressed"
17 13	MAP 150 IMI 150	6	MAP = IMI	Diagnossystem? "Diagnosis of depression"
20 20	MAP 150 IMI 150	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Endogenous depression – agitated or retarded"
115 116	MAP 50–300 IMI 50–300	4	MAP = IMI	DSM-II. "Manic-depressive illness – depressed type"
Tot 60	MAP 150–250 IMI 150–250	4	MAP = IMI	Feighner: "Primary Affective Disorder"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Knox, 1980 [286]	Inget angivet	66–	Inget angivet (global skala)
Balestrieri, 1971 [25]	S	16–70	Inget angivet (HDRS)
Faltus, 1982 [167]	S	Inget angivet	Inget angivet (HDRS)
Porot, 1975 [432]	Ö + S	26–80	Inget angivet (HDRS)
Mulgirigama, 1977 [377]	Ö + S	21–65	Inget angivet (egen skala)
Parrack, 1980 [412]	AP	18–70	Inget angivet (HDRS)
Payler, 1980 [414]	AP	18–65	Inget angivet (HDRS)
D'Haenen, 1987 [135]	S	22–75	Inget angivet (HDRS)
Pecknold, 1985 [416]	Ö	18–60	HDRS ₇ ≤18
Amin, 1973 [12]	S	19–62	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
12 8	MAP 25–75 IMI 25–75	4	MAP = IMI	Diagnossystem? "Depression"
44 45 46	MAP 150 IMI 150 AMI 150	3	MAP = IMI MAP = AMI IMI = AMI	Diagnossystem? "Depressive states suitable for treatment with TCAs"
Tot 63	MAP 150 IMI 150 NOM 150	4	MAP = IMI MAP = NOM IMI = NOM	Diagnossystem? "Endogenous or severe reactive depression"
15 15	MAP 75–225 KLO 75–225	4	MAP ≈ KLO	Diagnossystem? End kv. Depression av olika typer. Ingen statistisk beräkning
20 28	MAP 150 KLO 150	5	MAP = KLO	Diagnossystem? "Endog + neurotic depressive illness"
10 10	MAP 75 KLO 75	4	MAP = KLO	Diagnossystem? "Endogenous depression"
10 10	MAP 75 KLO 75	4	MAP = KLO	Diagnossystem? "Depressive illness"
21 21	MAP – 225 KLO – 225	3	MAP = KLO	Feighner: "Primary and secondary depression." Dexametasonstudie
Tot 30	MAP 150–200 TRI 150–200	4	MAP = TRI	Oklart om dubbelblind studie
10 10	MAP 150–200 AMI 150–200	8	MAP = AMI	Diagnossystem? "Depression"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Bruck, 1974 [68]	Inget angivet	Inget angivet (median = 55)	Inget angivet (HDRS)
Kay, 1974 [267]	AP	18–	Inget angivet (HDRS)
Lauritsen, 1974 [310]	S	16–	Inget angivet (HDRS)
Levin, 1974 [320]	Ö + S	Inget angivet (median = 39)	Inget angivet (HDRS)
Marais, 1974 [338]	Ö + S	31–70	Inget angivet (HDRS)
Forrest, 1975 [195]	AP	–60	Inget angivet (global skala)
Mathur, 1975 [346]	Ö	16–65	Inget angivet (HDRS)
Weissman, 1975 [560]	Ö	21–65	≥Raskin (HDRS)
Trick, 1975 [541]	Inget angivet	16–65	Inget angivet (HDRS)
Brasseur, 1976 [62]	S	Inget angivet (medel = 55)	Inget angivet (HDRS)

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
25 25	MAP 150 AMI 150	4	MAP = AMI	Diagnossystem? "Vorwiegend endogenen Depressionen"
17 18	MAP 150 AMI 150	4	MAP = AMI	Diagnossystem? "Persistent depressive symptoms". End kv
108 103	MAP 150 AMI 150	4	MAP = AMI	Diagnossystem? "The patients would be treated with full-dose ADs"
23 22	MAP 150 AMI 150	4	MAP = AMI	Diagnossystem? "Predominantly endog depr"
13 12	MAP 150 AMI	4	MAP = AMI	Diagnossystem? "Endogenous depression"
49 52 51 55	MAP 50 MAP 75 AMI 50 AMI 75	3	MAP = AMI	Diagnossystem? "Considered suitable for treatment with TCAs"
Tot 17	MAP 150 AMI 150	3	MAP = AMI	Diagnossystem? "Suitable for treatment with anti-depressant drugs"
32 35	MAP 150–300 AMI 100–200	4	MAP = AMI	DSM-II: 296,2, 296,3, 298,0, 300,4
15 15	MAP 150 AMI 150	4	MAP = AMI	Diagnossystem? "Depressive illness"
12 12	MAP 75–150 AMI 75–150	4	MAP = AMI	Diagnossystem? "Dépression psychogène et endogène"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Okasha, 1976 [400]	Ö	–59	Inget angivet (HDRS ₉) (global skala)
Mindham, 1977 [367]	AP	19–75	Inget angivet (global skala)
Molnar, 1977 [368]	S	21–62	HDRS ₁₇ ≤15
Silverstone, 1977 [501]	AP	Inget angivet (medel = 45)	Inget angivet (HDRS)
Watanabe, 1978 [558]	Ö + S	12–70	Inget angivet (HDRS)
Montgomery, 1980 [370]	S	18–67	HDRS ₁₇ ≤17
Stier, 1982 [522]	Ö + S	24–60	Inget angivet (HDRS)
Poelinger, 1989 [431]	Ö	Inget angivet (medel = 47)	Modifierad HDRS ₁₄ ≥14
De Jonghe, 1991 [126]	S	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
Kuha, 1991 [295]	Ö + S	18–65	HDRS ₁₇ ≥17
Martényi, 2001 [341]	S	18–65	HDRS ₁₇ ≥18

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
25 25	MAP 150 AMI 75	3	MAP ≠ AMI	Diagnossystem? "Various types of depression" Ingen statistisk beräkning
36 39	MAP 75 AMI 75	4	MAP = AMI	Diagnossystem? "Clinical diagnosis of depression"
Tot 25	MAP 150 AMI 150	4	MAP = AMI	ICDA-8: 296,2, 298,0, 300,4, "Severe depression"
21 19	MAP 50–75 AMI 50–75	3	MAP = AMI	Diagnossystem? "Depr of sufficient severity to be treated with ADs"
42 44	MAP 75–150 AMI 75–150	3	MAP = AMI	Diagnossystem? Olika typer av depression
21 20	MAP 150 AMI 150	6	MAP = AMI	Newcastle Depression Scale "Endogenous depression" MADRS: MAP > AMI
10 9	MAP 150 AMI 150	4	MAP = AMI	Feighner: "Primary Depressive Disorder"
69 73	MAP 75 FLU 40	4	MAP = FLU	Depression enligt Kielholz-Pöldinger
35 30	MAP 50–150 FLU 40–80	6	MAP = FLU	
22 24	MAP 50–150 FLU 20–60	5	MAP = FLU	RDC: Unipolar depression
44 57	MAP 100–200 FLU 20	6	MAP = FLU	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Bouchard, 1987 [55]	Inget angivet	18–75	MADRS ≥ 15
Timmerman, 1987 [535]	S	18–69	HDRS ₁₇ ≥ 18
Schnyder, 1996 [489]	Ö + S	18–65	HDRS ₂₁ ≥ 18
Szegedi, 1997 [527]	Ö + AP	18–71	HDRS ₁₇ ≥ 13
de Jonghe, 1991 [127]	Ö	18–60	HDRS ₁₇ ≥ 10
Laux, 1989 [311]	S	Inget angivet	HDRS ₂₁ ≥ 20
Realini, 1989 [449]	Ö	18–70	Inget angivet (HDRS)
Van, 1989 [554]	Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥ 17
Burner, 1990 [73]	Ö	Inget angivet	HDRS ₂₁ ≥ 18
De Vanna, 1990 [128]	S	60–	HDRS ₂₄ ≥ 20
Gachoud, 1994 [200]	AP	18–	HDRS ₇ ≥ 17
Steinmeyer, 1993 [521]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥ 17

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
44 46	MAP 75–150 CIT 40–60	6	MAP = CIT	Även atypisk depression
13 14	MAP 75–150 CIT 40–60	4	MAP = CIT	Newcastle Diagnostic Rating Scale
34 37	MAP 50–150 PAR 20–40	6	MAP = MAP	
273 271	MAP 100–150 PAR 20–40	6	MAP = PAR	RDC: "Major + minor depression"
24 24	MAP 50–150 FLUV 100–300	6	MAP = FLUV	Även dystymi
20 20	MAP 150–225 MOK 300–450		MAP = MOK	
11 6	MAP 100–150 MOK 300–450	4	MAP ≠ MOK	Ingen statistisk beräkning
12 12	MAP 100–150 MOK 300–450	4	MAP ≈ MOK	Ingen statistisk beräkning
31 30	MAP – 150 MOK – 450	4	MAP = MOK	
Tot 39	MAP 75–150 MOK 150–300	6	MAP = MOK	ICD-9. "Endogenous or neurotic depression..."
64 66	MAP 75–100 MOK 300–400	4	MAP = MOK	
58 57	MAP 75–150 MOK 300–600	6	MAP = MOK	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Vaz-Serra, 1994 [559]	Inget angivet	Inget angivet (medel = 44)	Inget angivet (HDRS)
Khan, 1980 [278]	Ö	18–65	$\text{HDRS}_{17} \geq 15$
Indaco, 1984 [253]	Ö + S	21–70	Inget angivet (HDRS)
Pacheco Palha, 1985 [408]	S	17–73	$\text{HDRS}_{17} \geq 20$
Möller, 1991 [387]	Ö	18–65	$\text{HDRS}_7 \geq 16$
Siegfried, 1986 [500]	S	65–	$\text{HDRS}_{21} \leq 18$

HDRS_7 = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
40 40	MAP 75 MOK 300	6	MAP < MOK	Även dystymi, atypisk depression och anpassningsstörning
30 30	MAP 75–150 MIA 30–60	5	MAP = MIA	Diagnossystem? "Primary depressive psychosis"
32 35	MAP 75–150 MIA 30–60	4	MAP = MIA	RDC: "Endogenous + reactive depression"
Tot 60	MAP 75–150 MIA 30–60	4	MAP = MIA	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
151 145	MAP 50–150 MIA 30–90	4	MAP = MIA	
22 25 24	MAP 100 MIA 40 NOM 100	4	MAP = MIA MAP = NOM MIA = NOM	

Tabell 9 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av fluoxetin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Fieve, 1986 [189]	Inget angivet	18–65	HDRS ₂₁ ≥20
Wernicke, 1987 [565]	Ö	18–65	HDRS ₇ ≥20
Fabre, 1987 [164]	Ö	18–65	HDRS ₇ > 19 HDRS ₇ 14–19
Wernicke, 1988 [564]	Ö	18–65	HDRS ₇ ≥20
Dunlop, 1990 [149]	Ö	18–65	HDRS ₇ 14–19
Fabre, 1985 [162]	Ö	21–70	HDRS ₇ ≥20
Rickels, 1986 [458]	Ö	21–70	HDRS ₇ ≥20

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
14 60 13 9	FLU 5 FLU 20 FLU 40 PLA	6	FLU _{tot} = PLA	
100 103 105 48	FLU 20 FLU 40 FLU 60 PLA	6	FLU > PLA FLU > PLA FLU = PLA	HDRS ≥50%: FLU > PLA
12 14 14 6 10 11 11 6	FLU 20 FLU 40 FLU 60 PLA FLU 20 FLU 40 FLU 60 PLA	6	FLU > PLA FLU > PLA FLU > PLA FLU = PLA FLU = PLA FLU = PLA	HDRS ≥50%: FLU = PLA
94 91 92 77	FLU 5 FLU 20 FLU 40 PLA	6	FLU > PLA FLU > PLA FLU > PLA	
103 99 97 56	FLU 20 FLU 40 FLU 60 PLA	6	FLU = PLA FLU = PLA FLU = PLA	HDRS ≥50%: FLU > PLA
22 26	FLU 40–80 PLA	5	FLU > PLA	
18 24	FLU 40–80 PLA	5	FLU = PLA	HDRS ≥50%: FLU > PLA

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 9 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Valducci, 1992 [552]	Ö + S	18–	HDRS ₇ ≥19
Heiligenstein, 1994 [238]	Ö	18–65	Inget angivet (MADRS)
Tollefson, 1995 [536]	Ö	60–	HDRS ₁₇ ≥16
Mayberg, 2002 [348]	S	Inget angivet	Inget angivet
Cohn, 1985 [104b]	Ö	20–64	HDRS ₇ ≥20
Stark, 1985 [519]	Ö	19–70	HDRS ₂₁ ≥20
Byerley, 1988 [75]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Cohn, 1989 [101]	Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥20
Feighner, 1989 [182]	Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥20
Fava, 1998 [169]	Ö	Inget angivet (medel = 41)	HDRS ₁₇ ≥18

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien
 Diagnosystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges
 Bayesiansk statistik = En statistisk teori som förutsätter att sannolikheter gradvis
 förändras på basen av ny information

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
20 20	FLU 20 PLA	8	FLU > PLA	
46 43	FLU 20 PLA	8	FLU > PLA	Speciell randomisering Bayesiansk statistik
335 130	FLU 10–20 PLA	6	FLU = PLA	HDRS $\geq$ 50%: FLU > PLA
10 7	FLU 20 PLA	6	FLU = PLA	PET-studie
54 54 44	FLU 20–80 IMI – 300 PLA	6	FLU > PLA IMI > PLA FLU $\geq$ IMI	
185 186 169	FLU – 80 IMI PLA	6	FLU > PLA IMI > PLA FLU = IMI	
32 34 29	FLU 20–80 IMI 75–200 PLA	6	FLU > PLA IMI > PLA	
30 30 29	FLU 20–80 IMI 75–300 PLA	6	FLU > PLA IMI > PLA FLU = IMI	Endast bipolärt syndrom HDRS $\geq$ 50%: FLU > IMI
61 58 59	FLU – 80 IMI – 150 PLA	6	FLU > PLA IMI > PLA FLU = IMI	HDRS $\geq$ 50%: FLU = PLA
54 55 19	FLU 20–80 PAR 20–50 PLA	12	FLU = PLA PAR = PLA FLU = PAR	Diagnossystem? "Major depression, moderate to moderately severe"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 9 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Muijen, 1988 [376]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥17
Silverstone, 1999 [502]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥20
Massana, 1998 [343]	Ö + S	Inget angivet	HDRS ₂₁ ≥22
Sramek, 1995 [516]	Ö	18–65	HDRS ₂₄ ≥20
Corrigan, 2000 [112]	Inget angivet	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Bremner, 1984 [64]	Ö	23–69	HDRS ₇ ≥20
Levine, 1987 [323]	Ö + S	22–70	HDRS ₇ ≥17
Bressa, 1989 [66]	Ö	Inget angivet	HDRS ₂₁ ≥20
Loeb, 1989 [327]	Inget angivet	18–65	HDRS ₁₇ ≥18

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
26 27 28	FLU 20–80 MIA 20–80 PLA	6	FLU > PLA MIA = PLA FLU = MIA	RDC: "Major depressive illness + bipolar illness"
119 122 118	FLU 20–60 VEN _{XR} 75–225 PLA	12	FLU > PLA VEN _{XR} > PLA FLU = VEN _{XR}	XR = "Extended release"
127 126 128	FLU 20–40 REB 8–10 PLA	8	FLU > PLA REB > PLA FLU = REB	
72 72 72	FLU 20 ABT–200 – 280 PLA	9	FLU > PLA ABT–200 = PLA	MADRS: FLU = PLA
35 36 35 33 35	FLU 20 PRA 0,375 PRA 1 PRA 5 PLA	8	FLU = PLA PRA = PLA PRA > PLA	Inget p-värde för jämförelse av PRA 5 mg mot PLA pga stort bortfall
20 20	FLU 20–80 IMI 75–300	5	FLU > IMI	RDC: "Major depressive disorder"
30 30	FLU 40–60 IMI 75–150	6	FLU = IMI	RDC: "Major depressive illness"
15 15	FLU 20–60 IMI 50–175	5	FLU = IMI	
15 15	FLU 20 IMI 75	5	FLU > IMI	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 9 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Beasley Jr, 1993 [33]	S–Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥20
Nielsen, 1993 [394]	Ö	20–80	HDRS ₂₁ ≥19
Tollefson, 1994 [537]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥14
Chouinard, 1985 [85]	Ö	21–70	HDRS ₂₁ ≥20
Pakesch, 1991 [409]	Ö + AP	19–79	HDRS ₁₄ ≥11
Ginestet, 1989 [214]	S	18–70	HDRS ₂₁ ≥20
Manna, 1989 [337]	S	Inget angivet (medel = 48)	HDRS ₁₇ ≥18
Ropert, 1989 [477]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ 18–25
Noguera, 1991 [397]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥17
Wolf, 2001 [578]	Ö + S	61–83	HDRS ₁₇ ≥16
Robertson, 1994 [475]	Ö + S	18–70	HDRS ₇ ≥18

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
56 62	FLU 40–80 IMI 150–300	6	FLU = IMI	
29 30	FLU 20 IMI 75–150	8	FLU = IMI	
62 60	FLU 20–80 IMI 50–300	8	FLU = IMI	Tilläggsdiagnos enl RDC: agiterad depression
23 28	FLU 20–80 IMI 75–300	5	FLU = IMI	RDC: "Major depressive disorder"
45 46 48	FLU 20 FLU 40 KLO 50	4	FLU ₂₀ = KLO FLU ₄₀ = KLO	Depression enligt Kielholz-Pöldinger
28 26	FLU 20–80 KLO 50–200	8	FLU = KLO	
15 15	FLU 20 KLO 75	5	FLU = KLO	
71 73	FLU 20 KLO 75	6	FLU = KLO	
60 8	FLU 20–40 KLO 100	6	FLU = KLO	
10 9	FLU 20 TRI 150	5	FLU = TRI	Sömnstudie
90 98	FLU 20 LOF 70–210	6	FLU = LOF	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 9 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Feighner, 1985 [175]	Ö	19–69	HDRS ₇ ≥20
Masco, 1985 [342]	Ö	Inget angivet (medel = 51)	HDRS ₇ ≥20
Young, 1987 [579]	Ö	20–65	HDRS ₁₇ ≥18
Laakmann, 1988 [302]	Ö	Inget angivet	HDRS ₇ ≥17
Altamura, 1989 [8]	S	65–	HDRS ₁₇ ≥18
Fawcett, 1989 [172]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Kerkhofs, 1990 [271]	Inget angivet	18–64	HDRS ₇ ≥17
Peters, 1990 [424]	Ö	25–63	HDRS ₁₇ ≥17
Keegan, 1991 [268]	Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥20
Preskorn, 1991 [436]	Ö	18–	HDRS ₇ ≥20
Fairweather, 1993 [166]	Inget angivet	60–	Inget angivet (MADRS)
Judd, 1993 [260]	Ö	21–63	HDRS ₁₇ ≥18

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien
 Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
22 22	FLU 20–80 AMI 75–300	5	FLU = AMI	RDC: "Major depressive disorder"
20 21	FLU 40–80 AMI 150–300	6	FLU = AMI	RDC: "Major depressive illness"
32 32	FLU 40–80 AMI 50–150	6	FLU = AMI	RDC: "Unipolar depression"
63 65	FLU 20–60 AMI 50–150	5	FLU = AMI	ICD-9: Endogen depression
13 15	FLU 20 AMI 75	5	FLU = AMI	
20 20	FLU 20–60 AMI 50–200	6	FLU = AMI	
16 18	FLU 40–60 AMI 100–150	6	FLU = AMI	RDC: "Major depressive disorder." Sömnstudie
40 41	FLU 20 AMI 100	5	FLU = AMI	ICD-9: Depression (296,1 + 296,3)
20 22	FLU 20–80 AMI 100–250	6	FLU = AMI	
30 31	FLU 20–60 AMI 50–200	6	FLU = AMI	
Tot 60	FLU 20 AMI 75	6	FLU = AMI	Diagnossystem? "Elderly depressed"
30 28	FLU 20 AMI 150–200	6	FLU = AMI	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 9 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Demyttenaere, 1998 [134]	Ö	18–60	HDRS ₇ ≥16
Marchesi, 1998 [340]	Ö	Inget angivet (medel = 44)	HDRS ₁₇ ≥17
Versiani, 1999 [569]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥18
Fabre, 1991 [165]	Ö	18–65	HDRS ₇ 18–27
Poelinger, 1989 [431]	Ö	21–67	Modifierad HDRS ₁₄ ≥14
De Jonghe, 1991 [126]	S	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
Kuha, 1991 [295]	Ö + S	18–65	HDRS ₁₇ ≥17
Martényi, 2001 [341]	S	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Patris, 1996 [413]	AP	21–73	MADRS ≥22
Bougerol, 1997 [56]	Ö + S	19–67	MADRS ≥25
De Wilde, 1993 [130]	Inget angivet	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Gagiano, 1993 [201]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥18

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
35 31	FLU 20 AMI 50–75	9	FLU = AMI	"Compliance"-studie
67 75	FLU 20 AMI 75–225	10	FLU = AMI	Krav på minimipoäng för agitations- och ångest-items
77 79	FLU 20 AMI 50–250	8	FLU = AMI	"Anxious depression": HAMA ≥ 18
102 103	FLU 20–40 NOR 50–100	5	FLU = NOR	
73 69	FLU 40 MAP 75	4	FLU = MAP	Depression enligt Kielholz-Pöldinger
30 35	FLU 40–80 MAP 50–150	6	FLU = MAP	
24 22	FLU 20–60 MAP 50–150	5	FLU = MAP	RDC: "Unipolar depression"
57 44	FLU 20 MAP 100–200	6	FLU = MAP	
184 173	FLU 20 CIT 20	8	FLU = CIT	
158 158	FLU 20 CIT 40	8	FLU = CIT	
50 50	FLU 20–60 PAR 20–40	6	FLU = PAR	
45 45	FLU 20–60 PAR 20–40	6	FLU = PAR	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 9 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Schöne, 1993 [493]	Ö	65–85	HDRS ₂₁ ≥18
Tignol, 1993 [533]	S	19–64	MADRS ≥20
Ontiveros, 1997 [402]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Chouinard, 1999 [86]	Ö + SF	Inget angivet (medel = 41)	HDRS ₂₁ ≥20
Cassano, 2002 [82]	Ö	66–	HDRS ₇ ≥19
Aguglia, 1993 [4]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥18
Bennie, 1995 [41]	Ö	19–	HDRS ₁₇ ≥18
Van Moffaert, 1995 [555]	Ö + S	18–80	HDRS ₁₇ ≥18 MADRS <41
Sechter, 1999 [495]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥20
Newhouse, 2000 [391]	Ö	60–	HDRS ₂₄ ≥18
Rapaport, 1996 [445]	SF	18–65	HDRS ₂₁ ≥20

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
52 54	FLU 20–60 PAR 20–40	6	FLU = PAR	HDRS $\geq 50\%$: PAR > FLU
87 89	FLU 20 PAR 20	6	FLU = PAR	
60 60	FLU 20 PAR 20	6	FLU = PAR	
98 100	FLU 20–80 PAR 20–50	12	FLU = PAR	
119 123	FLU 20–60 PAR 20–40	6	FLU < PAR	ICD-10: F 32, 32,1, 32,2 Total studieduration 1 år
40 48	FLU 20–60 SER 50–150	8	FLU = SER	
140 140	FLU 20–40 SER 50–100	6	FLU = SER	
Tot 162	FLU 20–40 SER 50–100	8	FLU = SER	
118 116	FLU 20–60 SER 50–150	12	FLU = SER	
119 117	FLU 20–40 SER 50–100	12	FLU = SER	Mycket lång episod- duration!
46 47	FLU 20–80 FLUV 100–150	7	FLU = FLUV	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 9 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Fava, 2000 [171]	Ö	Inget angivet (medel = 42)	HDRS ₁₇ ≥16
Williams, 1993 [574]	Ö + S	19–	HDRS ₂₁ ≥17
Geerts, 1994 [206]	Ö + S	18–70	HDRS ₁₇ ≥17
Lönnqvist, 1994 [329]	Ö + S	18–	HDRS ₁₇ ≥16
Gattaz, 1995 [205]	S	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Reynaert, 1995 [453]	Ö + S	17–78	HDRS ₁₇ ≥16
Duarte, 1996 [145]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥16
Lapierre, 1997 [305]	Ö	18–64	HDRS ₁₇ ≥18
Ramaekers, 1997 [442]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥17
La Pia, 1992 [300]	Ö + S	60–80	HDRS ₂₁ ≥18
Besaçon, 1993 [44]	Ö	18–65	MADRS ≥25

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
35 43 30	FLU 20–60 SER 50–200 PAR 20–60	4 (16)	FLU = SER = PAR	
60 62	FLU 20–40 MOK 300–600	6	FLU = MOK	
25 24	FLU 20–40 MOK 300–600	6	FLU = MOK	
107 102	FLU 20–40 MOK 300–450	6	FLU = MOK	Även ospecificerad depression, dystymi, anpassningsstörning
34 36	FLU 20–40 MOK 300–600	4	FLU = MOK	
49 50	FLU 20–40 MOK 300–600	6	FLU = MOK	
21 21	FLU 20 MOK 300	6	FLU = MOK	”Depression + dysthymia”
62 66	FLU 20–40 MOK 300–600	6	FLU = MOK	
19 22	FLU 20–40 MOK 300–600	6	FLU = MOK	
20 20	FLU 20 MIA 40	6	FLU = MIA	Även dystymi och kronisk depression
Tot 75	FLU 20–40 MIA 60–90	8	FLU = MIA	Även atypisk depression, dystymi och cyklotymi

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 9 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Wheatley, 1998 [571]	Ö + S	18–65	HDRS ₁₇ ≥20
Clerc, 1994 [98]	S	18–	MADRS ≥25
Dierick, 1996 [140]	Ö	18–83	HDRS ₂₁ ≥20
Tylee, 1997 [542]	AP	18–	MADRS ≥19
Costa e Silva , 1998 [113]	Ö	18–60	HDRS ₂₁ ≥20
Alves, 1999 [11]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥20
Tzanakaki, 2000 [543]	Ö + S	18–64	MADRS ≥25
Massana, 1999 [344]	Ö + S	18–65	HDRS ₂₁ ≥22

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
67 66	FLU 20–40 MIR 15–60	6	FLU = MIR	HDRS $\geq$ 50%: MIR > FLU
34 33	FLU 40 VEN 200	6	FLU < VEN	HDRS $\geq$ 50%: FLU = VEN
161 153	FLU 20 VEN 75–150	8	FLU = VEN	
170 171	FLU 20 VEN 75	12	FLU = VEN	
186 196	FLU 20–40 VEN 75–150	8	FLU = VEN	
47 40	FLU 20–40 VEN 75–150	12	FLU = VEN	
54 55	FLU 60 VEN 225	6	FLU = VEN	MDD + melankoli Andel pat med CGI-T score 1: FLU < VEN
89 79	FLU 20–40 REB 8–10	8	FLU = REB	

Tabell 10 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av citalopram.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Montgomery, 1992 [371]	Ö + S	18–70	MADRS ≥ 22
Feighner, 1999 [187]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥ 20
Nyth, 1992 [399]	Ö + S + SF	65–	Inget angivet (HDRS)
Mendels, 1999 [357]	Ö	18–65	HDRS ₂₄ ≥ 25
Stahl, 2000 [517]	Ö	18–60	HDRS ₁₇ ≥ 22
Burke, 2002 [72]	Ö	18–65	MADRS ≥ 22
Lepola, 2003 [319]	AP	18–65	MADRS ≥ 22 Samt ≤ 40
Rosenberg, 1994 [478]	AP	18–65	HDRS ₁₇ ≥ 14
DUAG, 1986 [122]	S	19–65	HDRS ₁₇ ≥ 18

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
56 49 50	CIT 20 CIT 40 PLA	6	CIT = PLA CIT > PLA	
131 130 131 129 129	CIT 10 CIT 20 CIT 40 CIT 60 PLA	6	CIT = PLA CIT = PLA CIT > PLA CIT > PLA	
98 51	CIT 10–30 PLA	6	CIT > PLA	29 pat dementa. Alla pat fyller ej krit för egentlig depression
82 87	CIT 20–80 PLA	4	CIT > PLA	Ca 85 % av pat fyllde kriterier för melankoli
103 106 107	CIT 40–60 SER 100–150 PLA	8	CIT > PLA SER = PLA CIT = SER	"Completer"-analys: även SER > PLA MADRS (ITT): CIT > SER
125 118 123 119	CIT 40 ESC 10 ESC 20 PLA	8	CIT > PLA ESC ₁₀ > PLA ESC ₂₀ > PLA	
159 155 154	CIT 20–40 ESC 10–20 PLA	8	CIT = PLA ESC > PLA	
165 163 85	CIT 10–30 CIT 20–60 IMI 50–150	6	CIT = IMI CIT = IMI	
50 52	CIT 40 KLO 150	5	CIT < KLO	Newcastle Depression Scale

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Gravem, 1987 [222]	Ö + S	18–70	Inget angivet (MADRS)
Shaw, 1986 [496]	Ö + S	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
Kyle, 1998 [298]	AP	65–70	MADRS ≥22
Bouchard, 1987 [55]	Inget angivet	18–75	MADRS ≥15
Timmerman, 1987 [535]	S	18–69	HDRS ₁₇ ≥18
Patris, 1996 [413]	AP	21–73	MADRS ≥22
Bougerol, 1997 [56]	Ö + S	19–67	MADRS ≥25
Ekselius, 1997 [154]	AP	18–70	MADRS ≥21
Haffmans, 1996 [232]	Ö	18–70	HDRS ₁₇ ≥16
De Wilde, 1985 [129]	S	18–70	MADRS ≥25
Ahlfors, 1988 [5]	S	18–70	Inget angivet (MADRS)
Leinonen, 1999 [317]	Ö + S	18–65	MADRS ≥22

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
27 24	CIT 20–60 AMI 75–225	6	CIT = AMI	Newcastle Depression Scale I
24 8	CIT 20–60 AMI 75–225	6	CIT = AMI	
179 186	CIT 20–40 AMI 50–100	8	CIT = AMI	
46 44	CIT 40–60 MAP 75–150	6	CIT = MAP	Även atypisk depression
14 13	CIT 40–60 MAP 75–150	4	CIT = MAP	Newcastle Diagnostic Rating Scale
173 184	CIT 20 FLU 20	8	CIT = FLU	
158 158	CIT 40 FLU 20	8	CIT = FLU	
200 200	CIT 20–60 SER 50–150	12	CIT = SER	
108 109	CIT 20–40 FLUV 100–200	6	CIT = FLUV	
29 29	CIT 20–80 MIA 60–120	6	CIT = MIA	RDC: "Endogenous depr or chronic dysthymic disorder"
32 33	CIT 40–60 MIA 60–90	4	CIT = MIA (e) CIT < MIA (ne)	Newcastle Depression Scale: e = endogen ne = icke-endogen
133 136	CIT 20–60 MIR 15–60	8	CIT = MIR	

Tabell 11 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av escitalopram.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Wade, 2002 [547]	AP	18–65	MADRS ≥ 20 samt ≤ 40
Burke, 2002 [72]	Ö	18–65	MADRS ≥ 22
Lepola, 2003 [319]	AP	18–65	MADRS ≥ 22 samt ≤ 40

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
188 189	ESC 10 PLA	8	ESC > PLA	
118 123 125 119	ESC 10 ESC 20 CIT 40 PLA	8	ESC ₁₀ > PLA ESC ₂₀ > PLA CIT > PLA	
155 159 154	ESC 10–20 CIT 20–40 PLA	8	ESC > PLA CIT = PLA	

Tabell 12 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av paroxetin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Dunner, 1992 [150]	Ö	Inget angivet	HDRS ₇ ≥18
Rickels, 1989 [456]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Edwards, 1993 [152]	Ö	18–65	Inget angivet (HDRS)
Miller, 1989 [366]	Ö	Inget angivet (medel = 42)	HDRS ₂₁ ≥18
Claghorn, 1992 [90]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Kiev, 1992 [279]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Smith, 1992 [512]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Golden, 2002 [218]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥20
Feighner, 1989 [179]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥18
Peselow, 1989 [422]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
102 104 101 102 8	PAR 10 PAR 20 PAR 30 PAR 40 PLA	6	PAR = PLA PAR > PLA PAR > PLA PAR = PLA	
49 53	PAR 10–50 PLA	6	PAR > PLA	
21 20	PAR 20–30 PLA	6	PAR = PLA	
22 25	PAR 30 PLA	4	PAR = PLA	Feighner: Depression
32 27	PAR 10–50 PLA	6	PAR > PLA	
34 32	PAR 10–50 PLA	6	PAR > PLA	
33 8	PAR 10–50 PLA	6	PAR = PLA	
217 212 211	PAR _{IR} 20–50 PAR _{CR} 25–62,5 PLA	12	PAR _{IR} > PLA PAR _{CR} > PLA	IR = "Immediate-release" CR = "Controlled-release"
39 40 37	PAR 10–50 IMI 65–275 PLA	6	PAR > PLA IMI > PLA	
40 40 42	PAR 20–50 IMI 65–275 PLA	6	PAR > PLA IMI > PLA PAR < IMI	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 12 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Cohn, 1992 [104a]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥18
Fabre, 1992 [160]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Shrivastava, 1992 [499]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Fava, 1998 [169]	Ö	Inget angivet (medel = 41)	HDRS ₁₇ ≥18
Nielsen, 1991 [395]	Ö + S	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
Øhrberg, 1992 [585]	AP	18–70	HDRS ₁₇ ≥15
Arminen, 1994 [21]	S	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
Chiu, 1996 [84]	Ö	18–70	HDRS ₇ ≥19
DUAG, 1990 [123]	S	19–67	HDRS ₁₇ ≥18
Link, 1992 [325]	Ö	18–65	Inget angivet (HDRS)

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnosystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
40 40 40	PAR 10–50 IMI 65–275 PLA	6	PAR > PLA IMI > PLA PAR = IMI	
38 36 130	PAR 10–50 IMI 65–275 PLA	6	PAR > PLA IMI > PLA	
33 36 38	PAR 10–50 IMI 65–275 PLA	6	PAR > PLA IMI > PLA	
55 54 19	PAR 20–50 FLU 20–80 PLA	12	PAR = PLA FLU = PLA PAR = FLU	Diagnossystem? "Major depression, moderate to moderately severe"
16 15	PAR 30 IMI 150	12	PAR = IMI	
74 77	PAR 10–50 IMI 50–250	6	PAR = IMI	Diagnostic Melancholia Scale. "Endog, mixed endog or reactive depr"
25 32	PAR 20–40 IMI 100–200	12	PAR = IMI	
18 17	PAR 20–30 IMI 100–125	6	PAR = IMI	
62 58	PAR 30 KLO 150	6	PAR < KLO	
42 43	PAR 30 KLO 150	6	PAR = KLO	Diagnossystem? "Primary depressive illness"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 12 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Link, 1992 [325]	Ö + S	65–	Inget angivet (HDRS)
Pélicier, 1993 [419]	Ö	60–	Inget angivet (MADRS)
Ravindran, 1997 [447]	AP	18–70	MADRS ≥ 20
Moon, 1996 [375]	AP	18–65	MADRS ≥ 18
Battegay, 1985 [30]	Ö	18–60	HDRS ₁₇ ≥ 20
Lund Laursen, 1985 [330]	Ö + S	18–81	HDRS ₁₇ ≥ 15
Bascara, 1989 [29]	Ö	Inget angivet (medel = 34)	HDRS ₂₁ ≥ 18
Byrne, 1989 [76]	S	18–65	HDRS ₂₂ ≥ 23
Gagiano, 1989 [202]	Ö	Inget angivet	HDRS ₂₁ ≥ 18
Kuhs, 1989 [296]	S	Inget angivet (medel = 41)	HDRS ₂₁ ≥ 18
Bignamini, 1992 [45]	Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥ 18
Hutchinson, 1992 [246]	AP	65–	HDRS ₂₁ ≥ 18

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
155 154	PAR 20–40 KLO 50–100	5–6	PAR = KLO	DSM-III eller Feighner
41 42	PAR 20 KLO 60	5	PAR = KLO	Feighner: Reaktiv depression
513 506	PAR 20–40 KLO 75–150	12	PAR = KLO	Diagnossystem? "Depr with associated anxiety"
60 62	PAR 20–30 LOF 140–210	6	PAR = LOF	
11 10	PAR 30 AMI 75–100	7	PAR = AMI	Diagnossystem? "Endog and neurotic-reactive depr"
21 23	PAR 20–60 AMI 100–200	6	PAR = AMI	ICD-8 + Newcastle II
27 23	PAR 30 AMI 75	6	PAR = AMI	
35 35	PAR 30 AMI 150	6–7	PAR = AMI ?	Diagnossystem? "Endogenous depression"
30 34	PAR 30 AMI 75–150	6	PAR = AMI	
20 20	PAR 30 AMI 150	6	PAR = AMI	
156 153	PAR 20–30 AMI 75–150	6	PAR = AMI	
58 32	PAR 20–30 AMI 50–100	6	PAR = AMI	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 12 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Christiansen, 1996 [88]	AP	18–65	HDRS ₁₇ ≥15
Möller, 1993 [383]	S	Inget angivet	HDRS ₂₁ ≥18
Stuppaeck, 1994 [524]	S	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Geretsegger, 1995 [210]	S	65–	HDRS ₁₇ ≥18
Staner, 1995 [518]	S	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Freed, 1999 [197]	GP	19–85	MADRS ≥20
Mulsant, 1999 [379]	Ö + S	60–	HDRS ₁₇ ≥15
Schnyder, 1996 [489]	Ö + S	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Szegedi, 1997 [527]	Ö + AP	18–71	HDRS ₁₇ ≥13
De Wilde, 1993 [130]	Inget angivet	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Gagiano, 1993 [201]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Schöne, 1993 [493]	Ö	65–85	HDRS ₂₁ ≥18

Diagnosystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges
TDM-styrd = Therapeutic Drug Monitoring (dosering efter läkemedelskonc i blod)

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
68 72	PAR 20–40 AMI 50–150	8	PAR = AMI	Diagnossystem? "Depression"
84 76	PAR 30 AMI 150	6	PAR = AMI	
78 75	PAR 20–50 AMI 50–250	6	PAR = AMI	Egentlig depression med melankoli
44 47	PAR 20–30 AMI 50–150	6	PAR = AMI	
21 19	PAR 30 AMI 150	5	PAR = AMI	RDC. Sömnstudie
149 157	PAR 20 AMI 100	9	PAR > AMI	Diagnossystem? "Requiring antidepressant therapy"
43 37	PAR 20–30 NOR	6	PAR = NOR	NOR-dosen TDM-styrd Vissa pat MMSE <24
37 34	PAR 20–40 MAP 50–150	6	PAR = MAP	
271 273	PAR 20–40 MAP 100–150	6	PAR = MAP	RDC: "Major + minor depression"
50 50	PAR 20–40 FLU 20–60	6	PAR = FLU	
45 45	PAR 20–40 FLU 20–60	6	PAR = FLU	
54 52	PAR 20–40 FLU 20–60	6	PAR = FLU	HDRS ≥50%: PAR > FLU

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 12 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Tignol, 1993 [533]	S	19–64	MADRS ≥ 20
Ontiveros, 1997 [402]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥ 18
Chouinard, 1999 [86]	Ö + SF	Inget angivet (medel = 41)	HDRS ₂₁ ≥ 20
Cassano, 2002 [82]	Ö	66–	HDRS ₇ ≥ 19
Zanardi, 1996 [580]	S	Inget angivet (medel = 55)	Inget angivet (HDRS)
Åberg-Wistedt, 2000 [584]	Ö	18–	MADRS ≥ 21
Ansseau, 1994 [18]	S + Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥ 18
Kiev, 1997 [280]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥ 20
Fava, 2000 [171]	Ö	Inget angivet (medel = 42)	HDRS ₁₇ ≥ 16
Mertens, 1988 [362]	S	18–80	HDRS ₂₁ ≥ 19
Dorman, 1992 [144]	S	65–	HDRS ₁₇ ≥ 17
Daléry, 2001 [119]	Ö + S	60–	MADRS ≥ 25

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
89 87	PAR 20 FLU 20	6	PAR = FLU	
60 60	PAR 20 FLU 20	6	PAR = FLU	
100 98	PAR 20–50 FLU 20–80	12	PAR = FLU	
123 119	PAR 20–40 FLU 20–60	6	PAR > FLU	ICD-10: F 32, 32,1, 32,2 Total studieduration 1 år
22 24	PAR 20–50 SER 50–150	6	PAR < SER	"Major depressive episode with psychotic features"
177 176	PAR 20–40 SER 50–150	8	PAR = SER	
56 64	PAR 20–30 FLUV 50–200	6	PAR = FLUV	
30 30	PAR 20–50 FLUV 50–150	7	PAR = FLUV	
30 43 35	PAR 20–60 SER 50–200 FLU 20–60	4 (16)	PAR = SER = FLU	
38 32	PAR 30 MIA 60	6	PAR = MIA	
29 28	PAR 15–30 MIA 30–60	6	PAR = MIA	HDRS ≥50%: PAR > MIA
46 55	PAR 20 MIA 30	6	PAR = MIA	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 12 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Benkert, 2000 [39]	Ö + AP	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
McPartlin, 1998 [352]	AP	18–	MADRS ≥19

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
123 9	PAR 20–40 MIR 15–45	6	PAR = MIR	
178 183	PAR 20 VEN _{XR} 75	12	PAR = VEN	

Tabell 13 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av sertralin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Fabre, 1995 [161]	Ö + SF	18–65	HDRS ₁₇ ≥22
Olie, 1997 [401]	Ö	18–70	HDRS ₁₇ ≥21
Buchsbaum, 1997 [70]	Inget angivet	Inget angivet (medel = 38)	HDRS ₂₄ ≥25
Reimherr, 1988 [450]	Ö	18–65	HDRS ₁₈ ≥18
Lydiard, 1997 [333]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Stahl, 2000 [517]	Ö	18–60	HDRS ₁₇ ≥22
Doogan, 1994 [143]	AP	18–	MADRS ≥22
Ravindran, 1995 [448]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥15
Croft, 1999 [116]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥18

PET-studie = Positronemissionstomografi, en form av isotopröntgen

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
86 75 56 76	SER 50 SER 100 SER 200 PLA	6	SER > PLA SER > PLA SER > PLA	
129 129	SER 50–200 PLA	6	SER > PLA	
7 10	SER dos? PLA	10	SER = PLA	PET-studie
142 144 141	SER 50–200 AMI 50–150 PLA	8	SER > PLA AMI > PLA SER = AMI	
130 129 126	SER 50–200 AMI 50–150 PLA	8	SER > PLA AMI > PLA SER = AMI	
106 103 107	SER 100–150 CIT 40–60 PLA	8	SER = PLA CIT > PLA SER = CIT	”Completer”-analys: även SER > PLA MADRS (ITT): CIT > SER
83 96 90	SER 50–100 DOT 75–150 PLA	6	SER > PLA DOT = PLA	
40 37 26	SER 50–200 DES 50–225 PLA	8	SER = PLA DES = PLA	
116 116 116	SER 50–200 BUP _{SR} 150–400 PLA	8	SER > PLA BUP > PLA SER = BUP	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 13 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Hypericum Group, 2002 [249]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥20
Fournier, 1997 [196]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Forlenza, 2000 [194]	Ö	60–	MADRS ≥20
Forlenza, 2001 [193]	Ö	60–	MADRS ≥20
Moon, 1994 [374]	AP	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
Lépine, 2000 [318]	Ö	19–77	HDRS ₁₇ ≥25
Cohn, 1990 [100]	Ö	65–	HDRS ₁₇ ≥18
Bersani, 1994 [42]	Ö	21–69	Inget angivet (HDRS)
Möller, 1998 [384]	S	18–75	HDRS ₂₁ ≥21
Möller, 2000 [385]	Ö + AP	18–75	HDRS ₂₁ ≥21

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
44 43 40	SER 50–100 LI-160 900–1500 LI-160 = PLA PLA	8	SER = PLA	LI-160: johannesört- preparat
54 50	SER 50–200 IMI 50–200	8	SER = IMI	
28 27	SER 50 IMI 150	6	SER = IMI	Lång episodduration
27 28	SER 50 IMI 150	8	SER = IMI	
48 47	SER 50–150 KLO 50–150	6	SER = KLO	
82 84	SER 50–200 KLO 50–200	8	SER = KLO	
157 61	SER 50–200 AMI 50–150	8	SER = AMI	
34 34	SER 50–150 AMI 50–150	8	SER = AMI	
80 8	SER 50–150 AMI 75–225	6	SER = AMI	
115 123	SER 50–100 AMI 75–150	6	SER = AMI	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 13 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Bondareff, 2000 [51]	Ö + AP	60–	HDRS ₂₄ ≥18
Aguglia, 1993 [4]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥18
Bennie, 1995 [41]	Ö	19–	HDRS ₁₇ ≥18
Van Moffaert, 1995 [555]	Ö + S	18–80	HDRS ₁₇ ≥18 MADRS <41
Sechter, 1999 [495]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥20
Newhouse, 2000 [391]	Ö	60–	HDRS ₂₄ ≥18
Ekselius, 1997 [154]	AP	18–70	MADRS ≥21
Zanardi, 1996 [580]	S	Inget angivet (medel = 55)	Inget angivet (HDRS)
Åberg-Wistedt, 2000 [584]	Ö	18–	MADRS ≥21
Nemeroff, 1995 [389]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥20
Fava, 2000 [171]	Ö	Inget angivet (medel = 42)	HDRS ₁₇ ≥16

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
105 105 106	SER 50–150 NOR 25–100	12	SER = NOR	Pat >70 år: SER > NOR
48 40	SER 50–150 FLU 20–60	8	SER = FLU	
140 140	SER 50–100 FLU 20–40	6	SER = FLU	
Tot 162	SER 50–100 FLU 20–40	8	SER = FLU	
116 118	SER 50–150 FLU 20–60	12	SER = FLU	
117 119	SER 50–100 FLU 20–40	12	SER = FLU	Mycket lång episodduration!
200 200	SER 50–150 CIT 20–60	12	SER = CIT	
24 22	SER 50–150 PAR 20–50	6	SER > PAR	"Major depressive episode with psychotic features"
176 177	SER 50–150 PAR 20–40	8	SER = PAR	
46 46	SER 50–200 FLUV 50–150	7	SER = FLUV	
43 35 30	SER 50–200 FLU 20–60 PAR 20–60	4 (16)	SER = FLU = PAR	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 13 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Orsel Donbak, 1996 [403]	Ö + S	18–65	Inget angivet (HDRS)
Mehtonen, 2000 [354]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥18

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
28 27	SER 50–200 MOK 300–600	13	SER = MOK	
72 75	SER 50–100 VEN 75–150	8	SER = VEN	HDRS <10: VEN > SER

Tabell 14 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av fluvoxamin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Walczak, 1996 [551]	Ö + SF	18–65	HDRS ₂₁ ≥21
Conti, 1985 [106]	S	18–	HDRS ₁₇ ≥16
Itil, 1983 [255]	Ö	21–68	HDRS ₁₇ ≥15
Amin, 1984 [14]	Ö + S	19–70	HDRS ₁₇ ≥15
Feighner, 1989 [181]	Ö + S	18–71	Inget angivet (HDRS)
Lydiard, 1989 [332]	Ö	23–81	HDRS ₁₇ ≥22
March, 1990 [339]	Ö	18–67	HDRS ₁₇ ≥22
Claghorn, 1996 [94]	Ö	18–65	Inget angivet (HDRS)
Fabre, 1996 [159]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥20

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
97 99 92 95 194	FLUV 25 FLUV 50 FLUV 100 FLUV 150 PLA	6	FLUV = PLA FLUV = PLA FLUV > PLA FLUV = PLA	HDRS $\geq$ 50%: FLUV>PLA
23 22	FLUV 50–300 PLA	4	FLUV = PLA	
22 25 22	FLUV 50–300 IMI 50–300 PLA	4	FLUV $\geq$ PLA IMI > PLA FLUV = IMI	RDC
161 153 150	FLUV 50–300 IMI 50–300 PLA	4 (6)	FLUV > PLA IMI > PLA	Feighner: Depression
21 27 12	FLUV 85–280 IMI 50–280 PLA	6	FLUV > PLA IMI = PLA FLUV > IMI	
18 18 18	FLUV 100–300 IMI 100–300 PLA	6	FLUV = PLA IMI = PLA	
18 18 18	FLUV 100–300 IMI 100–300 PLA	7	FLUV > PLA IMI = PLA	MADRS: IMI > PLA
50 50 50	FLUV 50–150 IMI 80–240 PLA	6	FLUV > PLA IMI > PLA	
46 48 44	FLUV 25–150 IMI 40–240 PLA	6	FLUV > PLA IMI > PLA	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 14 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Roth, 1990 [479]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥22
Pöldinger, 1984 [440]	S	32–63	HDRS ₁₇ ≥17
Gueffi, 1983 [224]	S	21–73	HDRS ₂₆ ≥25
Guy, 1984 [229]	Ö + S	18–60	HDRS ₁₇ ≥15
Bramanti, 1988 [58]	Inget angivet	18–	HDRS ₇ ≥17
Amore, 1989 [15]	S	20–70	HDRS ₂₁ ≥21
Gonella, 1990 [219]	Inget angivet	20–70	HDRS ₂₁ ≥25
Klok, 1981 [285]	S	23–66	Inget angivet (HDRS)
De Wilde, 1982 [132]	S	18–70	HDRS ₁₇ ≥17
Dick, 1983 [137]	S	34–64	HDRS ₁₇ ≥16
De Wilde, 1983 [131]	Ö	18–70	HDRS ₁₇ ≥16
Ottevanger, 1995 [406]	S	Inget angivet (medel = 49)	HDRS ₁₇ ≥17

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
27 24	FLUV 100–300 DES 100–300	6	FLU = PLA DES = PLA PLA	Medelduration för aktuell episod = 3 år
10 10	FLUV 150–225 IMI 150–225	4	FLUV = IMI	Feighner: "Depressive illness"
74 77	FLUV 100–300 IMI 50–200	4	FLUV = IMI	Diagnossystem? "Primary major depression"
17 19	FLUV 50–300 IMI 50–300	4–6	FLU = IMI	
30 30	FLUV 50–150 IMI 50–150	4	FLUV = IMI	
15 15	FLUV 50–150 IMI 50–150	4	FLUV = IMI	
10 10	FLUV 50–150 IMI 50–150	4	FLUV = IMI	
18 18	FLUV 150 KLO 150	4	FLUV = KLO	Kriterier enl van Praag "Vital depression"
15 15	FLUV 50–300 KLO 50–300	4	FLUV = KLO	Feighner: Depression
16 13	FLUV–150 KLO–150	4	FLUV = KLO	Feighner: Depression
21 23	FLUV 100–300 KLO 50–150	6	FLUV = KLO	Feighner: Depression
20 20	FLUV 100–300 KLO 50–150	4	FLUV = KLO	Feighner: Depression

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 14 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Harris, 1991 [236]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥17
Gasparini, 1992 [204]	S	26–68	Inget angivet (HDRS)
Remick, 1994 [452]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥20
de Jonghe, 1991 [127]	Ö	18–60	HDRS ₁₇ ≥10
Rapaport, 1996 [445]	SF	18–65	HDRS ₂₁ ≥20
Haffmans, 1996 [232]	Ö	18–70	HDRS ₁₇ ≥16
Anseau, 1994 [18]	Ö + S	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Kiev, 1997 [280]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥20
Barrelet, 1991 [28]	Ö + S	Inget angivet (medel = 54)	HDRS ₁₇ ≥17
Bougerol, 1992 [57]	Ö + S	18–	HDRS ₁₇ ≥17
Bocksberger, 1993 [50]	S	66–	MADRS ≥20
Phanjoo, 1991 [426]	Ö + S	65–	MADRS ≥30

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
35 34	FLUV 50–150 AMI 50–150	6	FLUV = AMI	
30 26	FLUV 100–300 AMI 50–150	6	FLUV = AMI	
16 17	FLUV 50–300 AMI 50–300	7	FLUV = AMI	
24 24	FLUV 100–300 MAP 50–150	6	FLUV = MAP	Även dystymi
47 46	FLUV 100–150 FLU 20–80	7	FLUV = FLU	
109 108	FLUV 100–200 CIT 20–40	6	FLUV = CIT	
64 56	FLUV 50–200 PAR 20–30	6	FLUV = PAR	
30 30	FLUV 50–150 PAR 20–50	7	FLUV = PAR	
30 31	FLUV 100–200 MOK 300–450	4	FLUV = MOK	
61 65	FLUV 100–200 MOK 300–450	4–6	FLUV = MOK	
20 20	FLUV 100–200 MOK 300–450	4	FLUV < MOK	
25 25	FLUV 100–200 MIA 40–80	6	FLUV = MIA	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 14 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Perez, 1990 [420]	Ö	18–	MADRS ≥ 30
Moon, 1991 [373]	AP	18–70	MADRS ≥ 25
Zanardi, 2000 [581]	S	Inget angivet (medel = 51)	Inget angivet (HDRS ₂₁)

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
30 33	FLUV 100–300 MIA 60–180	6	FLUV = MIA	
31 8	FLUV 100–300 MIA 60–180	6	FLUV = MIA	
14 14	FLUV 300 VEN 300	6	FLUV = VEN	”Major depressive episode with psychotic features”

Tabell 15 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av moklobemid.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Casacchia, 1984 [78]	S	Inget angivet (medel = 49)	HDRS ₂₄ ≥20
Botte, 1992 [52]	Ö	20–75	Inget angivet (HDRS)
Ose, 1992 [404]	Ö	24–79	HDRS ₁₇ 15–26
Versiani, 1989 [568]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥17
UK Moclobemide Study Group, 1994 [546]	Inget angivet	18–65	HDRS ₁₇ ≥16
Larsen, 1989 [307]	Ö + S	18–	HDRS ₁₇ ≥15
Bakish, 1992 [23]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Nair, 1995 [388]	Ö + S	60–90	HDRS ₁₇ ≥18
Baumhackl, 1989 [31]	Ö + S	20–97	HDRS ₁₇ ≥21
Casacchia, 1989 [79]	Ö + S	27–75	HDRS ₂₄ ≥20

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
18 16	MOK 150–450 PLA	4	MOK > PLA	ICD-9: 296,1 + 300,4
23 24	MOK 200–600 PLA	6	MOK > PLA	ICD-9: 296,1 + 300,4
35 33	MOK 300–500 PLA	4	MOK = PLA	
164 164 162	MOK 300–600 IMI 33,3–200 PLA	6	MOK > PLA IMI > PLA	
Tot 249	MOK 300–450 IMI 75–150 PLA	6	MOK = PLA IMI = PLA	
22 20 18	MOK 150–300 KLO 75–150 PLA	6	MOK = PLA KLO = PLA	Newcastle Depression Scale: Reaktiv depression
57 57 55	MOK 200–600 AMI 50–150 PLA	6	MOK > PLA AMI > PLA	
36 38 35	MOK 400 NOR 75 PLA	7	MOK = PLA NOR = PLA	HDRS ₁₇ <10: NOR > PLA
181 179	MOK 300–600 IMI 33,3–200	4	MOK = IMI	
20 20	MOK 150–300 IMI 75–150	4	MOK = IMI	Även dystymi

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 15 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Van, 1989 [554]	Ö + S	18–70	HDRS ₂₁ ≥21
Rimón, 1993 [474]	Ö	21–65	HDRS ₂₁ ≥17
Pancheri, 1994 [410]	Ö	60–85	HDRS ₂₁ ≥18
Larsen, 1984 [308]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥15
Funke, 1990 [199]	Inget angivet	Inget angivet	HDRS ₂₄ ≥21
DUAG, 1993 [124]	S	19–70	HDRS ₁₇ ≥18
Lecrubier, 1995 [314]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥17
Koczkas, 1989 [287]	Ö + S	19–69	HDRS ₁₇ ≥15
Kragh-Sørensen, 1995 [291]	AP	19–69	HDRS ₁₇ 11–15 HDRS ₁₇ ≥16
Cattiez, 1990 [83]	Ö	24–76	Ingen nedre gräns
Civeira, 1990 [89]	Ö + S	Inget angivet (medel = 48)	HDRS ₂₄ ≥20

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
6 6	MOK 450–750 IMI 150–200	4	MOK ≈ IMI	Ingen statistisk beräkning
58 61	MOK 75–525 IMI 25–175	4	MOK = IMI	
15 15	MOK 200–600 IMI 20–100	60 dagar	MOK = IMI	Även dystymi, cyklotymi, och anpassningsstörning
19 19	MOK 300 KLO 150	6	MOK = KLO	Även kronisk och atypisk depr. Endog depr exkl
15	MOK (x=346) KLO (x=183)	4	MOK = KLO	Diagnossystem? "Endogenous depression"
51 56	MOK 400 KLO 150	6	MOK < KLO	Newcastle Depression Scale
90 78	MOK 300–600 KLO 75–150	6	MOK = KLO	± dystymi. Melankoli exkl
32 30	MOK 300 KLO 150	6	MOK = KLO	
23 21 48 48	MOK 400 KLO 150 MOK 400 KLO 150	6	MOK = KLO MOK = KLO	Newcastle Depression Scale
32 31	MOK 300–600 KLO 75–150	6	MOK = KLO	Diagnossystem? "Endog depr + dysthymic disord + other depressions"
33 31	MOK 150– KLO 75–	4	MOK = KLO	Diagnossystem? "Various forms of depression"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 15 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Gueffi, 1992 [225]	S	18–65	MADRS ≥ 25
Larsen, 1991 [306]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥ 15
Van Moffaert, 1989 [556]	S	18–60	Inget angivet (HDRS)
Van Moffaert, 1989 [556]	Ö	18–60	Inget angivet (HDRS)
Newburn, 1990 [390]	Ö + S	20–64	HDRS ₇ ≥ 17
Evans, 1992 [158]	Ö + S	18–65	HDRS ₁₇ ≥ 17
Laux, 1989 [311]	S	Inget angivet (medel = 48)	HDRS ₂₁ ≥ 20
Realini, 1989 [449]	Ö	18–70	Inget angivet (HDRS)
Van, 1989 [554]	Ö	18–70	HDRS ₂₁ ≥ 17
Burner, 1990 [73]	Ö	Inget angivet	HDRS ₂₁ ≥ 18
De Vanna, 1990 [128]	S	60–	HDRS ₂₄ ≥ 20

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
62 67	MOK 300–600 KLO 100–200	6	MOK = KLO	
59 57 51	MOK 300–400 KLO 150–200 ISO 30–40	6	MOK = KLO MOK = ISO	HDRS <9: MOK < KLO Även dystymi, atypisk depression och anpassnings- störning
13 14	MOK–600 AMI–210	6 (4)	MOK = AMI	”Endogenous depression”
8 9	MOK–600 AMI–150	6 (4)	MOK = AMI	”Neurotic depression”
26 23	MOK 200–400 AMI–150	6	MOK = AMI	
24 24	MOK 300–400 AMI 125–150	4	MOK = AMI	
20 20	MOK 300–450 MAP 150–225	4	MOK = MAP	
6 11	MOK 300–450 MAP 100–150	4	MOK ≠ MAP	Ingen statistisk beräkning
12 12	MOK 300–450 MAP 100–150	4	MOK ≈ MAP	Ingen statistisk beräkning
30 31	MOK–450 MAP–150	4	MOK = MAP	
Tot 39	MOK 150–300 MAP 75–150	6	MOK = MAP	ICD-9. ”Endogenous or neurotic depression”

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 15 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Gachoud, 1994 [200]	AP	18–	HDRS ₇ ≥17
Steinmeyer, 1993 [521]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥17
Vaz-Serra, 1994 [559]	Inget angivet	Inget angivet (medel = 44)	Inget angivet (HDRS)
Williams, 1993 [574]	Ö + S	19–	HDRS ₂₁ ≥17
Geerts, 1994 [206]	Ö + S	18–70	HDRS ₁₇ ≥17
Lönnqvist, 1994 [329]	Ö + S	18–	HDRS ₁₇ ≥16
Gattaz, 1995 [205]	S	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Reynaert, 1995 [453]	Ö + S	17–78	HDRS ₁₇ ≥16
Duarte, 1996 [145]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥16
Lapierre, 1997 [305]	Ö	18–64	HDRS ₁₇ ≥18
Ramaekers, 1997 [442]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥17

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
66 64	MOK 300–400 MAP 75–100	4	MOK = MAP	
57 58	MOK 300–600 MAP 75–150	6	MOK = MAP	
40 40	MOK 300 MAP 75	6	MOK > MAP	Även dystymi, atypisk depression och anpassningsstörning
62 60	MOK 300–600 FLU 20–40	6	MOK = FLU	
24 25	MOK 300–600 FLU 20–40	6	MOK = FLU	
102 107	MOK 300–450 FLU 20–40	6	MOK = FLU	Även ospecificerad depression, dystymi, anpassningsstörning
36 34	MOK 300–600 FLU 20–40	4	MOK = FLU	
50 48	MOK 300–600 FLU 20–40	6	MOK = FLU	
21 21	MOK 300 FLU 20	6	MOK = FLU	Dystymi med samtidig egentlig depression
66 62	MOK 300–600 FLU 20–40	6	MOK = FLU	
22 19	MOK 300–600 FLU 20–40	6	MOK = MOK	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 15 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Orsel Donbak, 1996 [403]	Ö + S	18–65	Inget angivet (HDRS)
Barrelet, 1991 [28]	Ö + S	Inget angivet (medel = 54)	HDRS ₁₇ ≥17
Bougerol, 1992 [57]	Ö + S	18–	HDRS ₁₇ ≥17
Bocksberger, 1993 [50]	S	66–	MADRS ≥20
De Vanna, 1990 [128]	Ö	60–80	HDRS ₂₁ ≥16
Tiller, 1990 [534]	Ö + S	60–	HDRS ₇ ≥17

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
27 28	MOK 300–600 SER 50–200	13	MOK = SER	
31 30	MOK 300–450 FLUV 100–200	4	MOK = FLUV	
65 61	MOK 300–450 FLUV 100–200	4–6	MOK = FLUV	
20 20	MOK 300–450 FLUV 100–200	4	MOK > FLUV	
Tot 80	MOK 300–500 MIA 75–125	4	MOK = MIA	
13 13	MOK 150–600 MIA 30–90	8	MOK = MIA	Sekvensanalytisk studie

Tabell 16 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av mianserin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Magnus, 1979 [335]	Ö	18–60	HDRS ₇ ≥20
Smith, 1978 [510]	S	Inget angivet (medel = 56)	Inget angivet (Egen skala + BDI)
McGrath, 1985 [351]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ <19
Murphy, 1976 [382]	AP	18–70	Inget angivet (Egen skala)
Perry, 1978 [421]	S	18–70	HDRS ₇ ≥20
Branconnier, 1981 [59]	Inget angivet	60–	HDRS ₁₇ ≥15
Carman, 1991 [77]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥18
Wilcox, 1994 [573]	Ö + SF	18–	HDRS ₁₇ ≥18
Edwards, 1983 [151]	Ö	18–66	HDRS ₁₇ ≥17

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
30 30 30	MIA 10 x 3 MIA 30 tn PLA	6	MIA = PLA MIA > PLA	Diagnossystem? "Depressive illness and... required treatment with ADs"
21 18	MIA 30 PLA	2 (!)	MIA > PLA	ICD-9 (version?): 296,2 Endast kvinnor
Tot 113	MIA 30–150 PLA	6	MIA > PLA	RDC: "Depressive – disorder" av olika typ
35 34 33	MIA 40 IMI 100 PLA	6	MIA > PLA IMI > PLA MIA = IMI	Diagnossystem? "Primary diagnosis of depression"
18 14 19	MIA 60 IMI 150 PLA	3	MIA = PLA IMI = PLA MIA = IMI	Diagnossystem? "Psychotic depression + depressive neurosis"
25 25 25	MIA–60 AMI–150 PLA	4	MIA > PLA AMI > PLA MIA = AMI	Diagnossystem? "Non-psychotic primary depressive disorder"
50 50 50	MIA 30–150 AMI 60–300 PLA	6	MIA > PLA AMI > PLA	
47 46 46	MIA 30–150 AMI 60–300 PLA	6	MIA > PLA AMI > PLA MIA = AMI	
17 16 19	MIA 30–90 MAP 75–225 PLA	6	MIA = PLA MAP = PLA MIA = MAP	Feighner: "Primary depressive illness"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 16 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Murphy, 1975 [380]	AP	18–70	Inget angivet (HDRS)
Pichot, 1978 [428]	S–Ö	18–65	>36 modifierad HDRS
Vinar, 1981 [576]	S	18–75	Inget angivet (egen skala)
Eklund, 1985 [153]	S	60–80	HDRS ₇ ≥17
Montgomery, 1983 [372]	S	27–76	HDRS ₁₇ ≥18
Blaha, 1980 [47]	S	24–72	Inget angivet (HDRS)
De Buck, 1980 [125]	Inget angivet	32–71	Inget angivet (HDRS)
Pinder, 1980 [429]	Ö	21–70	Inget angivet (HDRS)
Pinder, 1980 [429]	S	17–72	Inget angivet (HDRS)
Levin, 1982 [321]	Ö + S	19–70	HDRS ₁₇ ≥20

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien
 Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
55 54	MIA 30–60 IMI 75–150	4	MIA = IMI	Diagnossystem? "Depressive illness ± marked anxiety component"
30 24	MIA 60 IMI 150	4	MIA = IMI	"French system of classification"
Tot 122	MIA (x=78) IMI (x=161)	3	MIA = IMI	Diagnossystem? "Endogenous depression"
25 25	MIA 20–60 IMI 50–150	4	MIR = IMI	MRC criteria: "depressive illness"
15 15 15	MIA 60 IMI 150 NOM 150	6	MIA = IMI MIA = NOM IMI > NOM	Feighner: "Primary affective disorder"
29 33	MIA 30–80 KLO 75–200	3	MIA = KLO	ICD (version?): 296,0 (35 st), 296,2, 296,3, 296,8
17 15	MIA 30–60 KLO 75–150	4	MIA = KLO	ICD (version?): 296,0, 296,2, 298,0, 300,4
35 38	MIA 30–60 KLO 75–150	4	MIA = KLO	ICD (version?): 296,0, 296,2, 296,8, 296,9, 298,0, 300,4
36 36	MIA 30–60 KLO 75–150	4	MIA = KLO	Se föregående studie
20 22	MIA 30–60 KLO 75–150	5	MIA = KLO	ICD (version?): 296,2

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 16 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Rapisarda, 1982 [446]	Ö + S	18–60	Inget angivet (HDRS)
Dunbar, 1985 [148]	Ö	25–57	Inget angivet (HDRS)
Itil, 1972 [254]	Ö	17–77	Inget angivet (global + egen skala)
Wheatley, 1975 [570]	AP	18–65	Inget angivet (HDRS)
Coppen, 1976 [109]	S	Inget angivet (medel = 56)	$\text{HDRS}_{16} \geq 16$
Jaskari, 1977 [257]	S	17–64	Inget angivet (HDRS)
Murphy, 1978 [381]	Ö	18–70	Inget angivet (modif HDRS)
Daly, 1979 [120]	S	18–65	Inget angivet (HDRS)
Kretschmar, 1980 [293]	S	59–86	Inget angivet (HDRS)
Mendlewicz, 1982 [359]	S	29–68	Inget angivet (HDRS)

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
Tot 60	MIA 60 KLO 75	4	MIA = KLO	Diagnossystem? "Endog, reactive and neurotic depr"
31 31	MIA 30–60 KLO 75–150	3–4	MIA = KLO	ICD (version?) "Neurotic disorder associated with symptoms of depression"
13 12	MIA 75 AMI 200	3	MIA = AMI	Diagnossystem? "Endogenous + neurotic depression"
39 40	MIA 30–60 AMI 75–150	4	MIA = AMI	Diagnossystem? "Primary diagnosis of depression"
17 22	MIA 60 AMI 150	6	MIA = AMI	Newcastle Rating Scale: "Endogenous + reactive"
57 51	MIA 60–90 AMI 150–225	3	MIA = AMI	Diagnossystem? "Depression of neurotic or psychotic type"
55 51	MIA 30–60 AMI 75–150	4	MIA = AMI	Diagnossystem? "Primary diagnosis of depression"
35 36	MIA 30–80 AMI 75–200	3	MIA = AMI	Diagnossystem? "Endogenous + reactive depression"
20 17	MIA (m=50) AMI (m=125)	3	MIA = AMI	Diagnossystem? "Endogenous depression"
10 10	MIA 60 AMI 150	2 (!)	MIA = AMI	Feighner: "Primary affective disorder"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 16 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Feighner, 1983 [185]	Ö	Inget angivet (medel = 41)	HDRS ₂₁ ≥19
Guy, 1983 [227]	S	18–65	HDRS ₂₁ ≥19
Godwin Rabkin, 1984 [216]	Ö + S	18–65	HDRS ₂₁ ≥19
Möller, 1995 [386]	S	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Altamura, 1989 [9]	S	60–83	HDRS ₂₁ ≥18
Waite, 1986 [549]	S	66–	HDRS ₇ ≥16
Hoc, 1982 [242]	Ö	26–70	HDRS ₁₇ ≥15
Khan, 1980 [278]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥15
Indago, 1984 [253]	Ö + S	21–70	Inget angivet (HDRS)
Palha, 1985 [408]	S	17–73	HDRS ₁₇ ≥20
Möller, 1991 [387]	Ö	18–65	HDRS ₇ ≥16

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Diagnossystem? = Äldre studier där kriterierna för depressionsdiagnos inte anges

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
37 39	MIA 30–150 AMI 60–300	6	MIA = AMI	RDC: "Major depressive disorder"
21 19	MIA 30–150 AMI 60–300	6	MIA = AMI	RDC: "Major, minor and intermittent depression"
Tot 49	MIA 30–150 AMI 60–300	6	MIA = AMI	RDC: "Major depressive disorder"
26 25	MIA 90 AMI 150	4	MIA = AMI	
33 37 36	MIA 60 AMI 75 TRA 150	5	MIA = AMI MIA = TRA AMI = TRA	
13 17 15	MIA≈50 AMI≈125 DOT≈125	6	MIA = AMI MIA = DOT AMI = DOT	Feighner: "Primary depression" Fri dosering
43 43	MIA 30–60 NOR 75–150	6	MIA = NOR	ICD (version?) "Psychotic + neurotic depression"
30 30	MIA 30–60 MAP 75–150	5	MIA = MAP	Diagnossystem? "Primary depressive psychosis"
35 32	MIA 30–60 MAP 75–150	4	MIA = MAP	RDC: "Endogenous + reactive depression"
Tot 60	MIA 30–60 MAP 75–150	4	MIA = MAP	Diagnossystem? "Primary depressive illness"
145 151	MIA 30–90 MAP 50–150	4	MIA = MAP	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 16 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Siegfried, 1986 [500]	S	65–	HDRS ₂₁ ≤ 18
Besaçon, 1993 [44]	Ö	18–65	MADRS ≥ 25
La Pia, 1992 [300]	Ö + S	60–80	HDRS ₂₁ ≥ 18
De Wilde, 1985 [129]	S	18–70	MADRS ≥ 25
Ahlfors, 1988 [5]	S	18–70	Inget angivet (MADRS)
Mertens, 1988 [362]	S	18–80	HDRS ₂₁ ≥ 19
Dorman, 1992 [144]	S	65–	HDRS ₁₇ ≥ 17
Daléry, 2001 [119]	Ö + S	60–	MADRS ≥ 25
Phanjoo, 1991 [426]	Ö + S	65–	MADRS ≥ 30
Perez, 1990 [420]	Ö	18–	MADRS ≥ 30
Moon, 1991 [373]	AP	18–70	MADRS ≥ 25

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
25 22 24	MIA 40 MAP 100 NOM 100	4	MIA = MAP MIA = NOM MAP = NOM	
Tot 75	MIA 60–90 FLU 20–40	8	MIA = FLU	Även atypisk depression, dystymi och cyklotymi
20 20	MIA 20 FLU 40	6	MIA = FLU	Även dystymi och kronisk depression
29 29	MIA 60–120 CIT 20–80	6	MIA = CIT	RDC: "Endogenous depr or chronic dysthymic disorder"
33 32	MIA 60–90 CIT 40–60	4	MIA = CIT (e) MIA > CIT (ne)	Newcastle Depression Scale: e = endogen ne = icke-endogen
32 38	MIA 60 PAR 30	6	MIA = PAR	
28 130	MIA 30–60 PAR 15–30	6	MIA = PAR	HDRS ≥50%: PAR > MIA
55 46	MIA 30 PAR 20	6	MIA = PAR	
25 25	MIA 40–80 FLUV 100–200	6	MIA = FLUV	
33 30	MIA 60–180 FLUV 100–300	6	MIA = FLUV	
28 31	MIA 60–180 FLUV 100–300	6	MIA = FLUV	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 16 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Tiller, 1990 [534]	Ö + S	60–	HDRS ₇ ≥17
De Vanna, 1990 [128]	Ö	60–80	HDRS ₂₁ ≥16

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
13 13	MIA 30–90 MOK 150–600	8	MIA = MOK	Sekvensanalytisk studie
Tot 40	MIA 75–125 MOK 300–500	4	MIA = MOK	

Tabell 17 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av mirtazapin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Vartiainen, 1994 [557]	S	Inget angivet (medel = 46)	HDRS ₂₁ ≥18
Claghorn, 1995 [96]	Ö	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Khan, 1995 [277]	Ö + S	18–65	HDRS ₂₁ ≥18
Smith, 1990 [513]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥18
Bremner, 1995 [65]	Ö	18–	HDRS ₇ ≥18
Halikas, 1995 [233]	Ö	56–	HDRS ₁₇ ≥18
Bruijn, 1996 [69]	S	18–65	HDRS ₁₇ ≥18
Richou, 1995 [455]	S	18–75	HDRS ₂₁ ≥18
Høyberg, 1996 [252]	Ö + S	60–85	HDRS ₂₁ ≥18
Mullin, 1996 [378a]	Ö + S	20–65	HDRS ₂₁ ≥18
Zivkov, 1995 [583]	S	18–65	HDRS ₂₁ ≥20

HDRS₇ = När inte den använda versionens antal frågor är angivna i studien

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
59 55	MIR 15–50 PLA	6	MIR = PLA	
45 45	MIR 10–35 PLA	6	MIR > PLA	
27 27	MIR 10–60 PLA	5	MIR > PLA	
47 47 46	MIR 10–35 AMI 80–280 PLA	6	MIR > PLA AMI > PLA MIR = AMI	
50 50 50	MIR 5–35 AMI 40–280 PLA	6	MIR > PLA AMI > PLA MIR = AMI	
49 48 49	MIR 5–35 TRA 40–280 PLA	6	MIR > PLA TRA = PLA	
54 53	MIR 40–100 IMI 37,5–450	5–6	MIR < IMI	Plasmakonzentrations- styrd dosering för IMI
87 87	MIR 20–80 KLO 50–200	6	MIR = KLO	
56 59	MIR 15–45 AMI 30–90	6	MIR = AMI	
79 77	MIR 20–60 AMI 75–225	5	MIR = AMI	
113 111	MIR 20–60 AMI 75–225	6	MIR = AMI	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 17 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Wheatley, 1998 [571]	Ö + S	18–65	HDRS ₁₇ ≥20
Leinonen, 1999 [317]	Ö + S	18–65	MADRS ≥22
Benkert, 2000 [39]	Ö + AP	18–70	HDRS ₁₇ ≥18
Gueffi, 2001 [223]	S	18–65	HDRS ₁₇ ≥25

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
66 8	MIR 15–60 FLU 20–40	6	MIR ≥ FLU	HDRS ≥50%: MIR > FLU
136 8	MIR 15–60 CIT 20–60	8	MIR = CIT	
127 8	MIR 15–45 PAR 20–40	6	MIR = PAR	
78 79	MIR 15–60 VEN 75–375	8	MIR = VEN	Alla pat: MDE + melankoli MADRS primär effektskala

Tabell 18 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av venlafaxin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Rudolph, 1998 [483]	Ö + SF	18–65	HDRS ₂₁ ≥20
Mendels, 1993 [356]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥20
Khan, 1998 [276]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Guelfi, 1995 [226a]	S	18–	MADRS ≥25
Luthringer, 1996 [331]	S	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Cunningham, 1997 [117]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Thase, 1997 [530]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Schweizer, 1994 [490]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Lecrubier, 1997 [313]	AP	18–65	Inget angivet (MADRS)

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
77 79 75 92	VEN 75 VEN 150–225 VEN 300–375 PLA	6	VEN > PLA VEN > PLA VEN > PLA	VEN 75 < VEN 300–375
78 72 72 75	VEN 25 VEN 50–75 VEN 150–200 PLA	6	VEN = PLA VEN > PLA VEN > PLA	
85 90 83 95	VEN 75 VEN 150 VEN 200 PLA	12	VEN > PLA VEN > PLA VEN > PLA	
46 47	VEN 150–375 PLA	4	VEN > PLA	
12 12	VEN 150–225 PLA	4	VEN = PLA	
92 87 99	VEN _{XR} 75–150 VEN _{IR} 75–150 PLA	12	VEN _{XR} > PLA VEN _{IR} > PLA	XR = Extended release IR = Immediate release
91 100	VEN _{XR} 75–225 PLA	8	VEN _{XR} > PLA	
64 71 78	VEN 75–225 IMI 75–225 PLA	6	VEN > PLA IMI > PLA VEN ≥ IMI	
78 75 76	VEN 75–150 IMI 75–150 PLA	13	VEN > PLA IMI = PLA	RDC: "Major + minor + intermittent depression." HDRS ≥50%: VEN > IMI

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 18 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Rudolph, 1999 [484]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Silverstone, 1999 [502]	Ö	18–	HDRS ₁₇ ≥20
Cunningham, 1994 [118]	Ö	18–	HDRS ₂₁ ≥20
Shrivastava, 1994 [498]	Ö	18–	Inget angivet (CGI)
Benkert, 1996 [38]	S	18–70	MADRS ≥30
Samuelian, 1998 [487]	Ö	18–	MADRS ≥24
Smeraldi, 1998 [509]	Ö + S	65–	MADRS ≥24
Gentil, 2000 [208]	Ö	18–55	HDRS ₂₁ ≥20
Clerc, 1994 [98]	S	18–	MADRS ≥25
Dierick, 1996 [140]	Ö	18–83	HDRS ₂₁ ≥20

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
95 103 97	VEN _{XR} 75–225 FLU 20–60 PLA	8	VEN = PLA FLU = PLA	MADRS: VEN > PLA HDRS ≤7: VEN > FLU
122 119 118	VEN _{XR} 75–225 FLU 20–60 PLA	12	VEN _{XR} > PLA FLU > PLA VEN _{XR} = FLU	
72 77 61	VEN 75–200 TRA 150–400 PLA	6	VEN > PLA TRA > PLA	
258 84	VEN 75–225 IMI 75–225	60 d	VEN = IMI	CGI-S, CGI-I primära effektmått Långtidsstudie 1 år
85 82	VEN 150–375 IMI 200	6	VEN = IMI	
52 9	VEN 50–150 KLO 50–150	6	VEN = KLO	
55 58 57	VEN 37,5–150 KLO 25–100 TRA 5–300	6	VEN = KLO VEN > TRA KLO > TRA	MMSE ≥23
57 58	VEN 75–150 AMI 75–150	8	VEN = AMI	Lång episodduration
33 34	VEN 200 FLU 40	6	VEN > FLU	HDRS ≥50%: VEN = FLU
153 161	VEN 75–150 FLU 20	8	VEN = FLU	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 18 fortsättning

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Tylee, 1997 [542]	AP	18–	MADRS ≥ 19
Costa e Silva , 1998 [113]	Ö	18–60	HDRS ₂₁ ≥ 20
Alves, 1999 [11]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥ 20
Tzanakaki, 2000 [543]	Ö + S	18–64	MADRS ≥ 25
McPartlin, 1998 [352]	AP	18–	MADRS ≥ 19
Mehtonen, 2000 [354]	Ö	18–65	HDRS ₂₁ ≥ 18
Zanardi, 2000 [581]	S	Inget angivet (medel = 51)	Inget angivet (HDRS ₂₁)
Guelfi, 2001 [223]	S	18–65	HDRS ₁₇ ≥ 25

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
171 170	VEN 75 FLU 20	12	VEN = FLU	
196 8	VEN 75–150 FLU 20–40	8	VEN = FLU	
40 47	VEN 75–150 FLU 20–40	12	VEN = FLU	
55 54	VEN 225 FLU 60	6	VEN = FLU	MDD + melankoli. Andel pat med CGI improvement = 1: VEN > FLU
183 178	VEN _{XR} 75 PAR 20	12	VEN = PAR	
75 61	VEN 75–150 SER 50–100	8	VEN = SER	HDRS <10: VEN > SER
14 14	VEN 300 FLUV 300	6	VEN = FLUV	”Major depressive episode with psychotic features”
79 78	VEN 75–375 MIR 15–60	8	VEN = MIR	Alla pat: MDE + melankoli MADRS primär effektskala

Tabell 19 Publicerade randomiserade kontrollerade studier av reboxetin.

Författare, år Referens	Patient- status	Ålder	Inklusions- poäng
Versiani, 2000 [566]	S	18–65	HDRS ₂₁ ≥20
Massana, 1998 [343]	Ö + S	Inget angivet	HDRS ₂₁ ≥22
Ban, 1998 [27]	S	18–65	HDRS ₁₇ ≥16
Berzowski, 1997 [43]	Ö + S	18–65	HDRS ₂₁ ≥22
Katona, 1999 [265]	Ö + S	66–	HDRS ₂₁ ≥18
Massana, 1999 [344]	Ö + S	18–65	HDRS ₂₁ ≥22

Antal	Dos (mg)	Studietid (veckor)	Resultat	Kommentarer
28 28	REB 10 PLA	6	REB > PLA	
126 127 128	REB 8–10 FLU 20–40 PLA	8	REB > PLA FLU > PLA REB = FLU	
84 89 85	REB 4–8 DES 100–200 PLA	4	REB > PLA DES > PLA	
130 8	REB 8–10 IMI 150–200	6	REB = IMI	HDRS ≥50%: REB > IMI
100 102	REB 4–6 IMI 50–100	8	REB = IMI	
79 89	REB 8–10 FLU 20–40	8	REB = FLU	

Tabell 20 Vanliga biverkningar för de olika grupperna eller typerna av antidepressiva medel.

TCA¹	SSRI²	Moklobemid
Muntorrhet	Illamående Sexuella dysfunktioner	Illamående
Förstoppning	Huvudvärk	Muntorrhet
Ackommodationssvårigheter	Diarré	Sömnbesvär
Ökad svettning	Ångest/agitation	Huvudvärk
Yrsel	Trötthet/dåsighet	Yrsel

¹ TCA = tricykliska antidepressiva (imipramin, klomipramin, trimipramin, amitriptylin och nortriptylin) inklusive maprotilin

² SSRI = selektiva serotoninåterupptagshämmare (fluoxetin, citalopram, escitalopram, paroxetin, sertralin och fluvoxamin)

Mianserin/ Mirtazapin	Venlafaxin	Reboxetin
Trötthet/dåsighet	Illamående	Muntorrhet
Ökad aptit/viktökning	Ångest/nervositet	Förstoppning
Yrsel	Ökad svettning	Ökad svettning
Illamående	Huvudvärk	Sömnbesvär
Muntorrhet	Muntorrhet	Hjärtklappning

Referenser (tabeller)

1. Abraham HC, Kanter VB, Rosen I, Standen JL. A controlled clinical trial of imipramine (Tofranil) with out-patients. *Br J Psychiatry* 1963;109:286-93.
2. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A, Small GW. Characteristics of fluoxetine versus placebo responders in a randomized trial of geriatric depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:707-14.
3. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A, Small GW. Side effects and time course of response in a placebo-controlled trial of fluoxetine for the treatment of geriatric depression. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:658-65.
4. Aguglia E, Casacchia M, Cassano GB, Faravelli C, Ferrari G, Giordano P, et al. Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:197-202.
5. Ahlfors UG, Elovaara S, Harma P, Suoniemi I, Heikkilä L, Nummi K, et al. Clinical multicentre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. *Nordisk Psykiatrisk Tidskrift* 1988;42:201-10.
6. Ainslie JD, Bush Jones M, Stiefel JR. Practical drug evaluation method. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:368-73.
7. Altamura A, Mauri MC, Colacicchio PL, Scapicchio PL, Hadjichristos C, Carucci G, et al. Trazodone in late life depressive states: a double-blind multicenter study versus amitriptyline and mianserin. *Psychopharmacology* 1988;95:S34-S36.
8. Altamura AC, De Novellis F, Guercetti G, Invernizzi G, Percudani M, Montgomery SA. Fluoxetine compared with amitriptyline in elderly depression: a controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989;9:391-96.
9. Altamura AC, Mauri MC, Rudas N, Carpiniello B, Montanini R, Perini M, et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. *Clin Neuropharmacol* 1989;12 (suppl 1):S25-S33.
10. Altamura AC, Percudani M, Guercetti G, Invernizzi G. Efficacy and tolerability of fluoxetine in the elderly: a double-blind study versus amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 (suppl 1):103-06.
11. Alves C, Cachola I, Brandao J. Efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *Primary Care Psychiatry* 1999;5:57-63.
12. Amin M, Brahm E, Bronheim LA, Klingner A, Ban TA, Lehmann HE. A double-blind, comparative clinical trial with Ludiomil (CIBA 34,276-Ba) and amitriptyline in newly admitted depressed patients. *Curr Ther Res* 1973;15:691-99.
13. Amin M, Lehmann H, Mirmiran J. A double-blind, placebo-controlled dose-finding study with sertraline. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:164-67.
14. Amin MM, Ananth JV, Coleman BS, Darcourt G, Farkas T, Goldstein B, et al.

- Fluvoxamine: Antidepressant effects confirmed in a placebo-controlled international study. *Clin Neuropharmacol* 1984;7 (suppl 1):580-81.
15. Amore M, Bellini M, Berardi D, Berlinzani L, Cervino G, Cremonini A, et al. Double-blind comparison of fluvoxamine and imipramine in depressed patients. *Curr Ther Res* 1989;46:815-20.
 16. Amsterdam JD, Case WG, Csanalosi E, Singer M, Rickels K. A double-blind comparative trial of zimelidine, amitriptyline, and placebo in patients with mixed anxiety and depression. *Pharmacopsychiatry* 1986;19:115-19.
 17. Angst J, Frei M, Lehmann M, Padruet A, Vetter P. A double-blind comparative study on the effectiveness of maprotiline (Ludiomil) and imipramine (Tofranil) in endogenous depression. In: P. Kielholz, editor. *Depressive illness. Diagnosis, assessment, treatment*. Bern: Hans Huber Publishers; 1972. p. 245-52.
 18. Ansseau M, Gabriëls A, Loyens J, Bartholomé F, Evrard JL, De Nayer A, et al. Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. *Hum Psychopharmacol* 1994;9:329-36.
 19. Arfwidsson L, d'Elia G, Laurell B, Ottosson J-O, Perris C, Persson G. Comparison of chlorimipramine and imipramine in ambulatory treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1972;48:367-76.
 20. Arminen S-L, Ikonen U, Pulkkinen M, Leinonen E, Mahlanen A, Koponen H, et al. Paroxetine and imipramine: a 12-week, double-blind, multicentre study in hospitalized depressed patients. *Nord J Psychiatry* 1992;46 (suppl 27):27-31.
 21. Arminen S-L, Ikonen U, Pulkkinen P, Leinonen E, Mahlanen A, Koponen H, et al. A 12-week double-blind multi-centre study of paroxetine and imipramine in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:382-89.
 22. Ashby WR, Collins GH. A clinical trial of imipramine ("Tofranil") on depressed patients. *J Ment Sci* 1961;107:547-51.
 23. Bakish D, Bradwejn J, Nair N, McClure J, Remick R, Bulger L. A comparison of moclobemide, amitriptyline and placebo in depression: a Canadian multicentre study. *Psychopharmacology* 1992;106:S98-S101.
 24. Bakish D, Wiens A, Ellis J, Alda M, Lapierre Y. A double-blind placebo-controlled comparison of moclobemide and amitriptyline in the treatment of depression. *Can J Psychiatry* 1992;37 (Suppl 1):12-17.
 25. Balestrieri A, Benassi P, Cassano GB, Castrogiovanni P, Catalano A, Colombi A, et al. Clinical comparative evaluation of maprotiline, a new antidepressant drug. *Int Pharmacopsychiatry* 1971;6:236-48.
 26. Ball JRB, Kiloh LG. A controlled trial of imipramine in treatment of depressive states. *Br Med J* 1959;ii:1052-55.
 27. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E, Batista R, Castillo A, Lipcsey A, et al. Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. *Hum Psychopharmacol* 1998;13:S29-S39.
 28. Barrelet L, Blajev B, Bolzani L, de Saussure C, Kasas A, Van H, Gachoud J-P. Etude multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du

moclobémide et de la fluvoxamine chez des patients hospitalisés et ambulatoires présentant un épisode dépressif majeur. *Schweizerische Rundschau für Medizin (PRAXIS)* 1991;80:524-28.

29. Bascara L. A double-blind study to compare the effectiveness and tolerability of paroxetine and amitriptyline in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80 (suppl 350):141-42.

30. Battegay R, Hager M, Rauchfleisch U. Double-blind comparative study of paroxetine and amitriptyline in depressed patients of a university psychiatric outpatient clinic (pilot study). *Neuropsychobiology* 1985; 13:31-37.

31. Baumhackl U, Bizièvre K, Fischbach R, Geretsegger C, Hebenstreit G, Radmayr E, Stabl M. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry* 1989;155 (suppl 6):78-83.

32. Beaini AY, Hindmarch I, Snaith RP. A re-examination of the clinical effects of imipramine and amitriptyline in depressive illness. *J Affect Disord* 1980;2:89-94.

33. Beasley Jr CM, Holman SL, Potvin JH. Fluoxetine compared with imipramine in the treatment of inpatient depression. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5:199-207.

34. Beasley Jr CM, Sayler ME, Bosomworth JC, Wernicke JF. High-dose fluoxetine: efficacy and activating-sedating effects in agitated and retarded depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:166-74.

35. Beasley Jr CM, Sayler ME, Potvin JH. Fluoxetine versus amitriptyline in the treatment of major depression: a multi-

center trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:143-49.

36. Beckers G, Vereecken A, de Bleeker E, Jaunes C, Sieben G, Faidherbe J, et al. Moclobemide versus amitriptyline in the treatment of depression: two small double-blind multicentre studies in Belgium. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 360:52-53.

37. Bellak L, Rosenberg S. Effects of anti-depressant drugs on psychodynamics. *Psychosomatics* 1966;7:106-14.

38. Benkert O, Gründer G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J Psychiatr Res* 1996;30:441-51.

39. Benkert O, Szegegi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:656-63.

40. Benkert O, Szegegi A, Wezel H, Staab HJ, Meister W, Philipp M. Dose escalation vs continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:288-96.

41. Bennie EH, Mullin JM, Martindale JJ. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56:229-37.

42. Bersani G, Rapisarda V, Ciani N, Bertolino A, Sorge G. A double-blind comparative study of sertraline and amitriptyline in outpatients with major depressive episodes. *Hum Psychopharmacol* 1994;9: 63-68.

43. Berzewski H, Van Moffaert M, Gagliano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7 (suppl 1): S37-S47.
44. Besançon G, Cousin R, Guitton B, Lavergne F. Etude en double aveugle de la miansérine et de la fluoxétine chez des patients déprimés traités en ambulatoire. *L'Encéphale* 1993;XIX:341-45.
45. Bignamini A, Rapisarda V. A double-blind multicentre study of paroxetine and amitriptyline in depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 (suppl 4): 37-41.
46. Bizière K, Berger M. Efficacy of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor versus imipramine in subgroups of depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 360:59-60.
47. Blaha L, Pinder RM, Stulemeijer SM. Double-blind comparative trial of mianserin versus clomipramine. *Curr Med Res Opin* 1980;6 (suppl 7):99-106.
48. Blashki TG, Mowbray R, Davies B. Controlled trial of amitriptyline in general practice. *Br Med J* 1971;1:133-38.
49. Blumenthal M, Seppälä K. Dubbel-blind undersökning med Surmontil och Tofranil. *Nord J Psychiatry* 1965;19:385-88.
50. Bocksberger JP, Gachoud JP, Richard J, Dick P. Comparison of the efficacy of moclobemide and fluvoxamine in elderly patients with a severe depressive episode. *Eur Psychiatry* 1993;8:319-24.
51. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000;157: 729-36.
52. Botte L, Evrard J-L, Gilles C, Stenier P, Wolfrum C. Controlled comparison of RO 11-1163 (Moclobemide) and placebo in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Belg* 1992;92:355-69.
53. Botte L, Gilles C, Evrard JL, Mesters P, Wolfrum C, Berger M, et al. Moclobemide versus placebo in the treatment of depression: a multicentre study in Belgium. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 360:42.
54. Botter PA. A clinical double-blind comparison of maprotiline and amitriptyline in depression. *Curr Med Res Opin* 1976;3:634-41.
55. Bouchard JM, Delaunay J, Delisle J-P, Grasset N, Mermberg PF, Molczadzki M, et al. Citalopram versus maprotiline: a controlled, clinical multicentre trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:583-92.
56. Bougerol T, Scotto J-C, Patris M, Strub N, Lemming O, Høpfner Petersen HE. Citalopram and fluoxetine in major depression. Comparison of two clinical trials in a psychiatrist setting and in general practice. *Clinical Drug Investigations* 1997;14:77-89.
57. Bougerol T, Uchida C, Gachoud J-P, Köhler M, Mikkelsen H. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with fluvoxamine in depressive disorder (DSM III). *Psychopharmacology* 1992; 106:S102-S08.

58. Bramanti P, Ricci RM, Roncari R, Bilone F, Inga F, Teti V, et al. An Italian multicenter experience with fluvoxamine, a new antidepressant drug, versus imipramine. *Curr Ther Res* 1988;43:718-24.
59. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S. The therapeutic profile of mianserin in mild elderly depressives. *Psychopharmacol Bull* 1981;17:129-31.
60. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Rosenthal S. Treating the depressed elderly patient: the comparative behavioral pharmacology of mianserin and amitriptyline. In: E. Costa and G. Racagni, editors. *Typical and atypical antidepressants: clinical practice*. New York: Raven Press; 1982. p. 195-212.
61. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Spera KF, Oxenkrug GF, Bass JL. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry* 1983;44:130-33.
62. Brasseur R, Tyberghein JM. La maprotiline et le traitement des états dépressifs. *Acta Therapeutica* 1976;2:271-84.
63. Bremner JD, Smith WT. ORG 3770 VS amitriptyline in the continuation treatment of depression: a placebo controlled trial. *Eur J Psychiat* 1996;10:5-15.
64. Bremner JD. Fluoxetine in depressed patients: a comparison with imipramine. *J Clin Psychiatry* 1984;45:414-19.
65. Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56:519-25.
66. Bressa GM, Brugnoli R, Pancheri P. A double-blind study of fluoxetine and imipramine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 (suppl 1):69-73.
67. Browne MW, Kreeger LC, Kazamias NG. A clinical trial of amitriptyline in depressive patients. *Br J Psychiatry* 1963;109:692-94.
68. Bruck J, Söllner E, Tschabitscher H. Ergebnisse einer klinischen Prüfung von Amitriptylin und C 34,276-Ba (Dibenzobicyclooctadienderivat) im Doppelblindversuch. *Nervenarzt* 1974;45:492-96.
69. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PGH, van den Broek WW, van Hulst AM, van der Mast RC, van de Wetering BJM. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology* 1996;127:231-37.
70. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C. Effects of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41:15-22.
71. Burke BV, Sainsbury MJ, Mezo BA. A comparative trial of amitriptyline and trimipramine in the treatment of depression. *Med J Aust* 1967;1:1216-18.
72. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331-36.
73. Burner M. Antidépresseur inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A. *Médecine et hygiène* 1990;48:2245-47.
74. Burt CG, Gordon WF, Holt NF, Hordern A. Amitriptyline in depressive

- states: a controlled trial. *J Ment Sci* 1962; 108:711-30.
75. Byerley WF, Reimherr FW, Wood DR, Grosser BI. Fluoxetine, a selective serotonin uptake inhibitor, for the treatment of outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:112-15.
 76. Byrne MM. Meta-analysis of early phase II studies with paroxetine in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80 (suppl 350):138-39.
 77. Carman JS, Ahdieh H, Wyatt-Knowles E, Warga E, Panagides J. A controlled study of mianserin in moderately to severely depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:135-39.
 78. Casacchia M, Carolei A, Barba C, Frontoni M, Rossi A, Meco G, Zylberman MR. A placebo-controlled study of the antidepressant activity of moclobemide, a new MAO-A inhibitor. *Pharmacopsychiatry* 1984;17:122-25.
 79. Casacchia M, Rossi A. A comparison of moclobemide and imipramine in treatment of depression. *Pharmacopsychiatry* 1989;22:152-55.
 80. Casacchia M, Moll E. Moclobemide (Ro 11-1163) versus imipramine in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 360:43.
 81. Cassano GB, Conti, Massimetti G, Mengali F, Waekelin JS, Levine J. Use of standardized documentation system (BLIPS/BDP) in the conduct of a multicenter international trial comparing fluvoxamine, imipramine, and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:52-58.
 82. Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M, for the Italian Study Group on Depression in Elderly Patients. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed non-demented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:396-402.
 83. Cattiez PH, Dierick M, Troisfontaines B, van Audenrode L, Defleur J, Hermans W, et al. Moclobemide (Ro 11-1163) vs clomipramine in the treatment of depression: a double-blind multicenter study in Belgium. *Drug Dev Res* 1990;21:325-31.
 84. Chiu H-J, Hong C-J, Chan C-H. Paroxetine in the treatment of Chinese patients with depressive episode: a double-blind randomized comparison with imipramine. *Chin Med J (Taipei)* 1996;57: 418-23.
 85. Chouinard G. A double-blind controlled clinical trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:32-37.
 86. Chouinard G, Saxena B, Bélanger M-C, Ravindran A, Bakish D, Beauclair L, et al. A Canadian multicenter, double-blind study of paroxetine and fluoxetine in major depressive disorder. *J Affect Disord* 1999;54:39-48.
 87. Christiansen PE. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressed patients in psychiatric specialist care. *Nord J Psychiatry* 1992;46 (Suppl 27):33-39.
 88. Christiansen PE, Behnke K, Black CH, Öhrström JK, Bork-Rasmussen H, Nilsson J. Paroxetine and amitriptyline

- in the treatment of depression in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:158-63.
89. Civeira J, Cervera S, Giner J, Allen SR, Hellstern K, Malanowski H, et al. Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression: a multicentre trial in Spain. *Acta Psychiatr Scand* 1990; Suppl 360:48-49.
90. Claghorn J. A double-blind comparison of paroxetine and placebo in the treatment of depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 (Suppl 4):25-30.
91. Claghorn J, Gershon S, Goldstein BJ. Zimeldine tolerability in comparison to amitriptyline and placebo: findings from a multicentre trial. *Acta Psychiatr Scand* 1983;68 (suppl 308):104-14.
- 92a. Claghorn J, Gershon S, Goldstein BJ, Behrnetz S, Bush DF, Huitfeldt B. A double-blind evaluation of zimelidine in comparison to placebo and amitriptyline in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983;7:367-82.
- 92b. Claghorn JL. The safety and efficacy of paroxetine compared with placebo in a double-blind trial of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1992;53(2 suppl):33-35.
93. Claghorn JL. A double-blind study of maprotiline (Ludiomil) and imipramine in depressed outpatients. *Curr Ther Res* 1977;22:446-52.
94. Claghorn JL, Earl CQ, Walczak DD, Stoner KA, Wong LF, Kanter D, Houser VP. Fluvoxamine maleate in the treatment of depression: a single-center, double-blind, placebo-controlled comparison with imipramine in outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:113-20.
95. Claghorn JL, Kiev A, Rickles K, Smith WT, Dunbar GC. Paroxetine versus placebo: a double-blind comparison on depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:434-38.
96. Claghorn JL, Lessem MD. A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1995;34:165-71.
97. Classen W, Laux G. Psychometric alterations in treatment with the MAO-A-inhibitor moclobemide. *J Neural Transm* 1990;32 (Suppl):185-88.
98. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Paillès J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:139-43.
99. Cohn CK, Robinson DS, Roberts DL, Schwiderski UE, O'Brien K, Ieni JR. Responders to antidepressant drug treatment: a study comparing nefazodone, imipramine, and placebo in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 2):15-18.
100. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, Cohn JB, Fabre LF, Claghorn JL, et al. Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (suppl B):28-33.
101. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4:313-22.

102. Cohn JB, Crowder JE, Wilcox CS, Ryan PJ. A placebo- and imipramine-controlled study of paroxetine. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:185-89.
103. Cohn JB, Varga L, Lyford A. A two-center double-blind study of nomifensine, imipramine, and placebo in depressed geriatric outpatients. *J Clin Psychiatry* 1984; 45 (4, Sec. 2):68-72.
- 104a. Cohn JB, Wilcox CS. Paroxetine in major depression: a double-blind trial with imipramine and placebo. *J Clin Psychiatry* 1992;52 (suppl 2):52-56.
- 104b. Cohn JB, Wilcox C. A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:26-31.
105. Coleman BS, Block BA. Fluvoxamine maleate, a serotonergic antidepressant; a comparison with clomipramine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:475-78.
106. Conti L, Dell'Osso L, Musetti L, Cassano GB. Placebo-controlled data on fluvoxamine maleate, a serotonergic antidepressant. In: G. D. Burrows, editor. *Clinical and pharmacological studies in psychiatric disorders*. London: John Libbey; 1985. p. 59-65.
107. Conti L, Dell'Osso L, Re F, Musetti L, Cassano GB. Fluvoxamine maleate: double-blind clinical trial vs placebo in hospitalized depressed patients. *Curr Ther Res* 1988;43:468-80.
108. Conti L, Placidi GF, Dell'Osso L, Lenzi A, Cassano GB. Therapeutic response in subtypes of major depression. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry* 1987;III:101-07.
109. Coppen A, Gupta R, Montgomery S, Ghose K, Bailey J, Burns B, de Ridder JJ. Mianserin hydrochloride: a novel antidepressant. *Br J Psychiatry* 1976;129:342-45.
110. Coppen A, Gupta R, Montgomery S, Ghose K, Bailey J, Burns B, de Ridder JJ. Ein neues Antidepressivum. Mianserin Hydrochlorid (Tolvin®). *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1978;54:1569-73.
111. Coppen AJ, Ghose K. Clinical and pharmacological effects of treatment with a new antidepressant. *Arzneimittelforschung* 1976;26:1166-67.
112. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragul RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11:58-65.
113. Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:352-57.
114. Cournoyer G, de Montigny C, Ouellette J, Langlois R, Elie R, Caille G, le Morvan P. A comparative double-blind controlled study of trimipramine and amitriptyline in major depression: lack of correlation with 5-hydroxytryptamine reuptake blockade. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:385-93.
115. Crawford R, Donald A, Forrest A, Hay J. A clinical trial of maprotiline (Ludiomil®) in the treatment of depressive patients in general practice and the psychiatric clinic. *J Int Med Res* 1975;3 (suppl 2):89-96.
116. Croft H, Jr ES, Houser T, Batey SR, Donahue RMJ, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antide-

- pressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clinical Therapeutics* 1999; 21:643-58.
117. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediated release (IR) in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:157-64.
118. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BL, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:99-106.
119. Daléry J, Aubin V. Étyde comparative de la paroxétine et de la miansérine dans la dépression du sujet âgé: efficacité, tolérance, sérotonindépendance. *L'Éncephale* 2001;XXVII:71-81.
120. Daly RJ, Browne PJ. Mianserin in the treatment of depressive illness: a comparison with amitriptyline. *Ir J Med Sci* 1979; 148:145-48.
121. Daneman EA. Imipramine in office management of depressive reactions (a double blind clinical study). *Diseases of the nervous system* 1961;22:213-17.
122. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology* 1986;90:131-38.
123. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990;18:289-199.
124. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993;28:105-16.
125. De Buck R. A comparison of the efficacy and side-effects of mianserin and clomipramine in primary depression: a double blind randomized trial. *Curr Med Res Opin* 1980;6 (suppl 7):88-98.
126. de Jonghe F, Ravelli DP, Tuynman-Qua H. A randomized, double-blind study of fluoxetine and maprotiline in the treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:62-67.
127. de Jonghe F, Swinkels J, Tuynman-Qua H. Randomized double-blind study of fluvoxamine and maprotiline in treatment of depression. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:21-27.
128. De Vanna M, Kummer J, Agnoli A, Gentili P, Lorizio A, Anand R. Moclobemide compared with second-generation antidepressants in elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 360:64-66.
129. De Wilde J, Mertens C, Fredricson Overø K, Høpfner Petersen HE. Citalopram versus mianserin: a controlled, double-blind trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:89-96.
130. De Wilde J, Spiers R, Mertens C, Bartholomé F, Schotte G, Leyman S. A double-blind, comparative, multicentre study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:141-45.
131. De Wilde JE, Mertens CE, Wakelin JS. Clinical trials of fluvoxamine

- vs chlorimipramine with single and three times daily dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:427S-31S.
132. De Wilde JEM, Doogan DP. Fluvoxamine and chlorimipramine in endogenous depression. *J Affect Disord* 1982;4:249-59.
133. Dell AJ. A comparison of maprotiline (Ludiomil) and amitriptyline (1). *J Int Med Res* 1977;5 (suppl 4):22-24.
134. Demyttenaere K, Van Ganse E, Gregoire J, Gaens E, Mesters P. Compliance in depressed patients treated with fluoxetine or amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:11-17.
135. D'Haenen H, Morez VE, Kaufman L, Derde MP. The dexamethasone suppression test predictive of the therapeutic response to specific antidepressants. *Psychiatrie & Psychobiologie* 1987;2:34-40.
136. Diamond S. Double-blind controlled study of amitriptyline-perphenazine combination in medical office patients with depression and anxiety. *Psychosomatics* 1966;7:371-75.
137. Dick P, Ferrero E. A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chlorimipramine. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15 (suppl 3):419S-25S.
138. Dick P, Ferrero E, Fayolle K. A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chlorimipramine. 31-35. Källa ej angiven i artikeln.
139. Dierick M, Cattiez P, Franck G, Burton P, Defleur J, Hermans W, et al. Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression: a double-blind multicentre study in Belgium. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 360:50-51.
140. Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:57-71.
141. Dimitriou E, Paraschos A, Logothetis J. A double-blind comparison of lofepramine and clomipramine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:684-87.
142. Dominguez RA, Goldstein BJ, Jacobson AF, Steinbook RM. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46:84-87.
143. Doogan DP, Langdon CJ. A double-blind, placebo-controlled comparison of sertraline and dothiepin in the treatment of major depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:95-100.
144. Dorman T. Sleep and paroxetine: a comparison with mianserin in elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 (suppl 4):453-58.
145. Duarte A, Mikkelsen H, Delini-Stula A. Moclobemide versus fluoxetine for double depression: a randomized double-blind study. *J Psychiatr Res* 1996;30:453-58.
146. Dunbar GC, Claghorn JL, Kiev A, Rickels K, Smith WT. A comparison of paroxetine and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:302-05.

147. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J, Shrivastava RK. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatry* 1991;159:394-98.
148. Dunbar GC, Naarala M, Hiltunen H. A double-blind group comparison of mianserin and clomipramine in the treatment of mildly depressed psychiatric out-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72 (suppl 320):60-66.
149. Dunlop SR, Dornseif BE, Wernicke JF, Potvin JH. Pattern analysis shows beneficial effect of fluoxetine treatment in mild depression. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:173-80.
150. Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry* 1992;53 (suppl 2):21-26.
151. Edwards JG, Goldie A. Placebo-controlled trial of mianserin and maprotiline in primary depressive illness: a preliminary report. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:239S-48S.
152. Edwards JG, Goldie A. Placebo-controlled trial of paroxetine in depressive illness. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:203-09.
153. Eklund K, Dunbar GC, Pinder RM, Steffensen K. Mianserin and imipramine in the treatment of elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72 (suppl 320):54-59.
154. Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:323-31.
155. Entsuah AR, Bradley MM, Littman GS. Cumulative mean change procedure: application to a comparative trial of venlafaxine, imipramine, and placebo in the treatment of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:695-706.
156. Escobar JI, Gomez J, Constrain C, Rey J, Santacruz H. Controlled clinical trial with trazodone, a novel antidepressant. A South American experience. *J Clin Pharmacol* 1980;20:124-30.
157. Evans JI. Two new psychotropic drugs. (I) A new antidepressant. *The Practitioner* 1967;198:135-39.
158. Evans L, George T, O'Sullivan B, Mitchell P, Johnson G, Adena M. An Australian multicentre study of moclobemide versus amitriptyline in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26:454-58.
159. Fabre L, Birkhimer LJ, Zaborny BA, Wong LF, Kapik BM. Fluvoxamine versus imipramine and placebo: a double-blind comparison in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:119-27.
160. Fabre LF. A 6-week. double-blind trial of paroxetine, imipramine, and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1992;53(2, suppl):40-43.
161. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WM, et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry* 1995;38:592-602.

162. Fabre LF, Crismon L. Efficacy of fluoxetine in outpatients with major depression. *Curr Ther Res* 1985;37:115-23.
163. Fabre LF, McLendon DM, Gainey A. Trazodone efficacy in depression: a double-blind comparison with imipramine and placebo in day-hospital type patients. *Curr Ther Res* 1979;25:827-34.
164. Fabre LF, Putman HP, III. A fixed-dose clinical trial of fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1987;48:406-08.
165. Fabre LF, Scharf MB, Itil TM. Comparative efficacy and safety of nortriptyline and fluoxetine in the treatment of major depression: a clinical study. *J Clin Psychiatry* 1991;52 (6 suppl):62-67.
166. Fairweather DB, Kerr JS, Harrison DA, Moon CA, Hindmarch I. A double blind comparison of the effects of fluoxetine and amitriptyline on cognitive function in elderly depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:41-47.
167. Faltus F, Filip V, Posmurová M, Zapletálek M, Libiger J, Kolomazník M, et al. A double-blind comparison of nomifensine, maprotiline and imipramine in the treatment of depression. *Activitas Nervosa Superior (Praha)* 1982;24:213-14.
168. Faravelli C, Pallanti S. Clomipramine by different routes of administration: short- and long-term efficacy and predictors of clinical outcome. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:459-63.
169. Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA, Salzman C, Schwaller M, Dunner DL. A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10:145-50.
170. Fava M, Hoog SL, Judge R, Kopp JB, Nilsson ME, Gonzales JS. Acute efficacy of fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder including effects of baseline insomnia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:137-47.
171. Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL, Tepner RG, Kopp JB, Nilsson ME. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Disord* 2000;59:119-26.
172. Fawcett J, Zajecka JM, Kravitz HM, Edwards J, Jeffriess H, Scorza E. Fluoxetine versus amitriptyline in adult outpatients with major depression. *Curr Ther Res* 1989;45:821-32.
173. Feiger AD. A double-blind comparison of gepirone extended release, imipramine, and placebo in the treatment of outpatient major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:659-65.
174. Feighner JP. Trazodone, a triazolopyridine derivative, in primary depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1980;41:250-55.
175. Feighner JP. A comparative trial of fluoxetine and amitriptyline in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:369-72.
176. Feighner JP. Revue des études de la trazodone à l'Institut de Recherche Feighner chez des patients ambulatoires ou hospitalisés. *L'Encéphale* 1986;XII:243-48.
177. Feighner JP. A double-blind comparison of paroxetine, imipramine and

placebo in depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 (suppl 4):31-35.

178. Feighner JP, Aden GC, Fabre LF, Rickels K, Smith WT. Comparison of alprazolam, imipramine, and placebo in the treatment of depression. *JAMA* 1983; 249:3057-64.

179. Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80 (suppl 350): 125-29.

180. Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *J Clin Psychiatry* 1992;53(2, suppl):44-47.

181. Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, Hendrickson GG. A placebo-controlled inpatient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4: 239-44.

182. Feighner JP, Boyer WF, Merideth CH, Hendrickson GG. A double-blind comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in outpatients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4:127-34.

183. Feighner JP, Brauzer B, Gelenberg AJ, Gomez E, Kiev A, Kurland ML, Weiss BL. A placebo-controlled multicenter trial of Limbitrol versus its components (amitriptyline and chlordiazepoxide) in the symptomatic treatment of depressive illness. *Psychopharmacology* 1979;61:217-25.

184. Feighner JP, Cohn JB, Fabre LF, Fieve RR, Mendels J, Shrivastava RK, Dunbar GC. A study comparing paroxet-

ine placebo and imipramine in depressed patients. *J Affect Disord* 1993;28:71-79.

185. Feighner JP, Jacobs RS, Jackson RE, Hendrickson G, Merideth CH, O'Meara PD. A double-blind comparative trial with mianserin and amitriptyline in outpatients with major depressive disorders. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:227S-37S.

186. Feighner JP, Meredith CH, Frost NR, Chammas S, Hendrickson G. A double-blind comparison of alprazolam vs imipramine and placebo in the treatment of major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1983;68:223-33.

187. Feighner JP, Overø K. Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:824-30.

188. Feighner JP, Pambakian R, Fowler RC, Boyer WF, D'Amico MF. A comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in patients with moderate to severe depression. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:219-21.

189. Fieve RR, Goodnick PJ, Peselow E, Schlegel A. Fluoxetine response: end-point vs pattern analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1:320-23.

190. Fieve RR, Goodnick PJ, Peselow ED, Barouche F, Schlegel A. Pattern analysis of antidepressant response to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1986;47:560-62.

191. Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression inpatients 70 and older. *Int Psychogeriatr* 1999;11:85-99.

192. Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, Kensler TT, Roberts DL, Kaplita S, et al. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55:234-41.
193. Forlenza OV, Almeida OP, Stoppe Jr. A, Hirata ES, Ferreira RCR. Antidepressant efficacy and safety of low-dose sertraline and standard-dose imipramine for the treatment of major depression in older adults: results from a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Psychogeriatr* 2001;13: 75-84.
194. Forlenza OV, Stoppe Júnior A, Hirata ES, Reis Ferreira RC. Antidepressant efficacy of sertraline and imipramine for the treatment of major depression in elderly outpatients. *San Paulo Med J* 2000; 118:99-104.
195. Forrest WA. A comparison between daily and nightly dose regimen of amitriptyline and maprotiline (Ludiomil®) in the treatment of reactive depression in general practice. *J Int Med Res* 1975;3 (suppl 2): 120-25.
196. Fournier J-P, Lane RM, Chouinard G, Watson DB, Amin M, Remick RA, Thorpe LU. A double-blind comparison of sertraline and imipramine in outpatients with major depression: acute (8 weeks) and continuation (16 weeks) treatment. *Hum Psychopharmacol* 1997; 12:203-15.
197. Freed E, Goldney R, Lambert T, Tiller J, Johnston R. A double-blind, multicentre study to assess the tolerability and efficacy of paroxetine compared with amitriptyline in the treatment of depressed patients in Australian general practice. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:416-21.
198. Friedman C, De Mowbray MS, Hamilton V. Imipramine (Tofranil) in depressive states. A controlled trial with in-patients. *J Ment Sci* 1961;107:948-53.
199. Funke HJ, Moritz E, Hellstern K, Malanowski H. Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression: a single-centre study, Federal Republic of Germany. *Acta Psychiatr Scand* 1990; Suppl 360:46-47.
200. Gachoud J-P, Dick P, Köhler M. Comparison of the efficacy and tolerability of moclobemide and maprotiline in depressed patients treated by general practitioners. *Clin Neuropharmacol* 1994;17 (suppl 1):S29-S37.
201. Gagliano CA. A double blind comparison of paroxetine and fluoxetine in patients with major depression. *Br J Clin Res* 1993;4:145-52.
202. Gagliano CA, Müller PGM, Fourie J, Le Roux JF. The therapeutic efficacy of paroxetine: (a) an open study in patients with major depression not responding to antidepressants; (b) a double-blind comparison with amitriptyline in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80 (suppl 350):130-31.
203. Garry JW, Leonard TJ. Trial of amitriptyline in chronic depression. *Br J Psychiatry* 1963;109:54-55.
204. Gasperini M, Gatti F, Bellini L, Anniverno R, Smeraldi E. Perspectives in clinical psychopharmacology of amitriptyline and fluvoxamine. *Neuropsychobiology* 1992;26:186-92.
205. Gattaz WF, Vogel P, Kick H, Kohnen R. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of inpatients with major depres-

- sion. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15 (suppl 2):35S-40S.
206. Geerts S, Bruynooghe F, De Cuyper H, Demeulemeester F, Haazen L. Moclobemide versus fluoxetine for major depressive episodes. *Clin Neuropharmacol* 1994;17 (suppl 1):S50-S57.
207. Gelenberg AJ, Wojcik JD, Falk WE, Baldessarini RJ, Zeisel SH, Schoenfeld D, Mok GS. Tyrosine for depression: a double-blind trial. *J Affect Disord* 1990;19:125-32.
208. Gentil V, Kerr-Correa F, Moreno R, D'Arrigo Busnello A, Alberto de Campos J, Francisco Juruena M, et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol* 2000;14:61-66.
209. Geretsegger C, Böhmer F, Ludwig M. Paroxetine in the elderly depressed patient: randomized comparison with fluoxetine of efficacy, cognitive and behavioural effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:25-29.
210. Geretsegger C, Stuppaeck CH, Mair M, Platz T, Fartacek R, Heim M. Multicenter double blind study of paroxetine and amitriptyline in elderly depressed inpatients. *Psychopharmacology* 1995;119:277-81.
211. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1980;41:216-20.
212. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Waltuch L, Kakkar P, Jarvik L. A placebo-controlled double-blind study of imipramine and trazodone in geriatric depression. In: J. O. Cole and J. E. Barrett, editors. *Psychopathology in the Aged*. New York: Raven Press; 1980. p. 167-82.
213. Gershon S, Mann J, Newton R, Gunther BJ. Evaluation of trazodone in the treatment of endogenous depression: Results of a multicenter double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1:39S-44S.
214. Ginestet D. Fluoxetine in endogenous depression and melancholia versus clomipramine. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 (suppl 1):37-40.
215. Ginestet D. Fluoxetine versus clomipramine dans les dépressions endogènes et les mélancolies. Etude multicentrique. *Synapse* 1989;56:79-83.
216. Godwin Rabkin J, McGrath PJ, Quitkin FM, Fyer A, Stewart JW, Liebowitz MR, Markowitz J. Mianserin versus amitriptyline for depression: a double-blind 6-week trial. *Neuropsychobiology* 1984;12:224-28.
217. Goldberg HL, Finnerty RJ. Trazodone in the treatment of neurotic depression. *J Clin Psychiatry* 1980;41:430-34.
218. Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dubé EM. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-released paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2002;63:577-84.
219. Gonella G, Bagnoli G, Ecari U. Fluvoxamine and imipramine in the treatment of depressive patients: a double-blind controlled study. *Curr Med Res Opin* 1990;12:177-84.

220. Goodnick PJ, Fieve RR, Peselow ED, Barouche F, Schlegel A. Double-blind treatment of major depression with fluoxetine: use of pattern analysis and relation of HAM-D score to CGI change. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:162-63.
221. Gore CP. Clomipramine (Anafranil), Tofranil (imipramine) and placebo: a comparative study in relation to electroconvulsive therapy. *J Int Med Res* 1973;1:347-51.
222. Gravem A, Amthor KF, Astrup C, Elgen K, Gjessing LR, Gunby B, et al. A double-blind comparison of citalopram (Lu 10-171) and amitriptyline in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75: 478-86.
223. Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Kørgaard S, and the mirtazapine-venlafaxine study group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:425-31.
224. Guelfi JD, Dreyfus JF, Pichot P. A double-blind controlled clinical trial comparing fluvoxamine with imipramine. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15 (suppl 3): 411S-17S.
225. Guelfi JD, Payan C, Fermanian J, Pedarriosse A-M, Manfredi R. Moclobemide versus clomipramine in endogenous depression. A double-blind randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992;160: 519-24.
- 226a. Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux JY, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995;56:450-58.
- 226b. Guillibert E, Pelicier Y, Archambault JC, Chabannes JP, Clerc G, Desvilles M, et al. A double-blind, multicentre study of paroxetine versus clomipramine in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80(suppl 350): 132-134.
227. Guy W, McEvoy JM, Ban TA, Wilson WH, Pate K. A double-blind clinical trial of mianserin versus amitriptyline: differentiation by adverse symptomatology. *Pharmacotherapy* 1983;3:45-51.
228. Guy W, Wilson WH, Ban TA, King DL, Manov G, Fjetland OK. A double-blind clinical trial of fluvoxamine and imipramine in patients with primary depression. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20:73-78.
229. Guy W, Wilson WH, Ban TA, King DL, Manov G, Fjetland OK. A double-blind clinical trial of fluvoxamine and imipramine in patients with primary depression. *Drug Dev Res* 1984;4:143-53.
230. Guyotat J. Intérêt de l'adrafenil dans le traitement des manifestations dépressives des malades âgés. *Psychologie Médicale* 1987;19:1901-10.
231. Guz I. A controlled, double-blind, between-patient trial comparing CIBA 34,726-Ba and imipramine in depressive states. In: P. Kielholz, editor. *Depressive illness. Diagnosis, assessment, treatment*. Bern: Hans Huber Publishers; 1972. p. 234-44.
232. Haffmans PMJ, Timmerman L, Hoogduin CAL. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a

- double-blind, multicentre study. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:157-64.
233. Halikas JA. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:S125-S33.
234. Hall J, Lonie D. A controlled pilot trial of amitriptyline for treatment of depression in in-patients. *N Z Med J* 1962; 61:548-50.
235. Harding T. A comparative clinical trial of oral clomipramine (Anafranil) against amitriptyline. *J Int Med Res* 1973; 1:343-46.
236. Harris B, Szulecka TK, Anstee JA. Fluvoxamine versus amitriptyline in depressed hospital out-patients: a multi-centre double-blind comparative trial. *Br J Clin Res* 1991;2:89-99.
237. Hebenstreit GF, Loidl M, Baumhackl U, Gallhofer B, Geretsegger C, Radmayr E, et al. Efficacy and safety of moclobemide compared with imipramine in the treatment of major depressive disorder. Double-blind multicenter study, Austria. *J Neural Transm* 1990;32 (Suppl): 177-84.
238. Heiligenstein JH, Tollefsen GD, Faries DE. Response patterns of depressed outpatients with and without melancholia: a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine versus placebo. *J Affect Disord* 1994;30:163-73.
239. Heller A, Zahourek R, Whittington HG. Effectiveness of antidepressant drugs: a triple-blind study comparing imipramine, desipramine, and placebo. *Am J Psychiatry* 1971;127:1092-95.
240. Hicks F, Robins E, Murphy GE. Comparison of adinazolam, amitriptyline, and placebo in the treatment of melancholic depression. *Psychiatry Res* 1988;23: 221-27.
241. Hoc J. Etude clinique comparative en double insu de la mianserine et la nortriptyline. *Acta Psychiatr Belg* 1978;78: 833-40.
242. Hoc J. The clinical efficacy and side-effects of mianserin and nortriptyline in depressed out-patients: a double-blind randomized trial. *Curr Med Res Opin* 1982;8:282-89.
243. Hollister LE, Overall JE, Johnson M, Pennington V, Katz G, Shelton J. Controlled comparison of amitriptyline, imipramine and placebo in hospitalized depressed patients. *J Nerv Ment Dis* 1964; 139:370-75.
244. Hollyman JA, Freeling P, Paykel ES, Bhat A, Sedgwick P. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline among depressed patients in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1988;38:393-97.
245. Hordern A, Holt NF, Burt CG, Gordon WF. Amitriptyline in depressive states. Phenomenology and prognostic considerations. *Br J Psychiatry* 1963;109: 815-25.
246. Hutchinson DR, Tong S, Moon CAL, Vince M, Clarke A. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 (suppl 4):43-51.
247. Hutchinson JT, Smedberg D. Treatment of depression: A compara-

- tive study of E.C.T. and six drugs. *Br J Psychiatry* 1963;109:536-38.
248. Hynes MV. A comparative clinical trial of oral clomipramine (Anafranil) against amitriptyline. *J Int Med Res* 1973; 1:338-42.
249. Hypericum Depression Trial Study Group. *Hypericum perforatum* (St John's Wort) in major depressive disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287: 1807-14.
250. Höhn R, Gross GM, Gross M, Lasagna L. A double-blind comparison of placebo and imipramine in the treatment of depressed patients in a state hospital. *J Psychiatr Res* 1961;1:76-91.
251. Höschl C, Kozeny J. Verapamil in affective disorders: a controlled, double-blind study. *Biol Psychiatry* 1989;25:128-40.
252. Høyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, Norum D, Stordal E, Ekdahl P, et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:184-90.
253. Indaco A, Orefice G, Carrieri P. Mianserin versus maprotiline in patients with a depressive syndrome. *Acta Neurologica (Napoli)* 1984;6:140-46.
254. Itil TM, Polvan N, Hsu W. Clinical and EEG effects of GB-94, a "tetracyclic" antidepressant (EEG model in discovery of a new psychotropic drug). *Curr Ther Res* 1972;14:395-413.
255. Itil TM, Shrivastava RK, Mukherjee S, Coleman BS. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in out-patients with primary depression. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15 (suppl 3):433S-38S.
256. Jaskari MO, Ahlfors UG, Ginman L, Lydecken K, Tienari P. Zur Behandlung der Depression. Vergleichende Untersuchung der Wirkung von Mianserin (Tolvin®) und Amitriptylin. *Therapie der Gegenwart* 1979;118:806-18.
257. Jaskari MO, Ahlfors UG, Ginman L, Lydeckne K, Tienari P. Three double-blind comparative trials of mianserine (Org GB 94) and amitriptyline in the treatment of depressive illness. *Pharmakopsychiatrie* 1977;10:101-3.
258. Jones MB, Ainslie JD. Value of a placebo wash-out. *Diseases of the Nervous System* 1966;27:393-96.
259. Jouvent R, Le Houezec J, Payan C, Mikkelsen H, Fermanian J, Millet V, Dufour H. Dimensional assessment of onset of action of antidepressants: a comparative study of moclobemide vs. clomipramine in depressed patients with blunted affect and psychomotor retardation. *Psychiatry Res* 1998;79:267-75.
260. Judd FK, Moore K, Norman TR, Burrows GD, Gupta RK, Parker G. A multicentre double blind trial of fluoxetine versus amitriptyline in the treatment of depressive illness. *Aust N Z J Psychiatry* 1993;27:49-55.
261. Jukes AM. A comparison of maprotiline (Ludiomil®) and placebo in the treatment of depression. *J Int Med Res* 1975;3 (suppl 2):84-88.
262. Kampman R, Nummikko-Pelkonen A, Kuha S. Tricyclic antidepressants in the treatment of depressions. A double-blind

- clinical comparison of clomipramine (Anafranil®) and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 1978;58:142-48.
263. Kane JM, Cole K, Sarantakos S, Howard A, Borenstein M. Safety and efficacy of bupropion in elderly patients: preliminary observations. *J Clin Psychiatry* 1983;44:134-36.
264. Kasper S, Möller H-J, Montgomery SA, Zondag E. Antidepressant efficacy in relation to item analysis and severity of depression: a placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9 (suppl 4): 3-12.
265. Katona C, Bercoff A, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999;55:203-13.
266. Katz IR, Simpson GM, Curlik SM, Parmelee PA, Muhly C. Pharmacologic treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. *J Clin Psychiatry* 1990;51 (suppl 7):41-47.
267. Kay NE, Davies B. A controlled trial of maprotiline (Ludiomil) and amitriptyline in general practice. *Med J Aust* 1974;1: 704-05.
268. Keegan D, Bowen RC, Blackshaw S, Saleh S, Dayal N, Remillard F, et al. A comparison of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:117-24.
269. Kellams JJ, Klapper MH, Small JG. Trazodone, a new antidepressant: efficacy and safety in endogenous depression. *J Clin Psychiatry* 1979;40:390-95.
270. Kenning IS, Richardson NL, Tucker FG. The treatment of depressive states with imipramine hydrochloride. *Can Psychiatr Assoc J* 1960;5:60-64.
271. Kerkhofs M, Rielaert C, De Maertelaer V, Linkowski P, Czarka M, Mendlewicz J. Fluoxetine in major depression: efficacy, safety and effects on sleep polygraphic variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:253-60.
272. Kerr JS, Fairweather DB, Hindmarch I. Effects of fluoxetine on psychomotor performance, cognitive function and sleep in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:341-43.
273. Kessell A, Holt NF. A controlled study of a tetracyclic antidepressant – maprotiline (Ludiomil). *Med J Aust* 1975;1:773-76.
274. Kessell A, Pearce TAA, Holt NF. A controlled study of nortriptyline and imipramine. *Am J Psychiatry* 1970;126: 938-45.
275. Khan A, Fabre LF, Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:141-44.
276. Khan A, Upton V, Rudolph RL, Entsuah R, Leventer SM. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:19-25.
277. Khan MC. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 5-weeks' study

- of Org 3770 (mirtazapine) in major depression. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10:S119-S24.
278. Khan MC, Moslehuddin K. A double-blind comparative trial of mianserin and maprotiline in the treatment of depression. *Curr Med Res Opin* 1980;6 (suppl 7):63-71.
279. Kiev A. A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1992;53 (2, suppl):27-29.
280. Kiev A, Feiger A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:146-52.
281. Kiev A, Okerson L. Comparison of the therapeutic efficacy of amoxapine with that imipramine. *Clin Trials J* 1979;16: 68-72.
282. Klieser E, Lehmann E. Experimental comparison between the effect of standardized trazodone-amitriptyline and placebo treatment in vitalized depressive patients. *Psychopharmacology* 1988;95:S3-S5.
283. Klieser E, Lehmann E. Experimental examination of trazodone. *Clin Neuropharmacol* 1989;12 (suppl 1):S18-S24.
284. Kline NS. A controlled comparison of trimipramine and amitriptyline. *J Clin Psychiatry* 1982;43:100-04.
285. Klok CJ, Brouwer GJ, van Praag HM, Doogan D. Fluvoxamine and clomipramine in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64:1-11.
286. Knox J. Maprotiline compared with imipramine in the treatment of depression in the elderly. *Br J Clin Pract* 1980;34 (suppl 7):54-59.
287. Koczkas C, Holm P, Karlsson A, Nagy A, Ose E, Pétursson H, et al. Moclobemide and clomipramine en endogenous depression. A randomized clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:523-29.
288. Koluch J, Buzek B, Hříbal R, Mikulík J, Mrna B. The evaluation of the effect of trimetoprimine and imipramine in a double blind trial. *Activitas Nervosa Superior (Praha)* 1975;17:231-32.
289. Koran LM, Hamilton SH, Hertzman M, Meyers BS, Halaris AE, Tollefsen GD, et al. Predicting response to fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:421-27.
290. Kozłowski VL, Williams JR, Misevic G. A study of the effects of Aventyl HCl (nortriptyline hydrochloride) in the treatment of patients with depressive symptoms. *Illinois Medical Journal* 1968; 133:161-65.
291. Kragh-Sørensen P, Müller B, Andersen JV, Buch D, Bjerregaard Stage K. Moclobemide versus clomipramine in depressed patients in general practice. A randomized double-blind, parallel, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:24S-30S.
292. Kretschmar JH. Results of a double-blind trial comparing mianserin and amitriptyline in elderly patients with depressive illness. In: G. Drykoningen, W. Linford Rees and C. Ruiz Ogara, editors. *Progress in the pharmacotherapy of depression: Mianserin HCl*. Amsterdam – Oxford: Excerpta Medica; 1979. p. 19-25.

293. Kretschmar JH. Mianserin and amitriptyline in elderly hospitalized patients with depressive illness: a double-blind trial. *Curr Med Res Opin* 1980;6 (suppl 7):144-51.
294. Kristof FE, Lehmann HE, Ban TA. Systematic studies with trimipramine – a new antidepressive drug. *Can Psychiatr Assoc J* 1967;12:517-20.
295. Kuha S, Mehtonen O-P, Henttonen A, Naarala M. The efficacy of fluoxetine versus maprotiline in depressed patients and by dose. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 1991;45:109-17.
296. Kuhs H, Rudolf GAE. A double-blind study of the comparative antidepressant effect of paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80 (suppl 350): 145-46.
297. Kuhs H, Schlake H-P, Rolf LH, Rudolf GAE. Relationship between parameters of serotonin transport and antidepressant plasma levels or therapeutic response in depressive patients treated with paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:364-69.
298. Kyle CJ, Høpner Petersen HE, Fredricson Overø K. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety* 1998;8:147-53.
299. La Pia S, Giorgio D, Ciriello R, Sannino A, De Simone L, Paoletti C, Colonna CV. Double blind controlled study to evaluate the effectiveness and tolerability of fluoxetine versus mianserin in the treatment of depressive disorders among elderly and their effects on cognitive-behavioral parameters. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry* 1992;VIII:139-46.
300. La Pia S, Giorgio D, Ciriello R, Sannino A, De Simone L, Paoletti C, Colonna CV. Evaluation of the efficacy, tolerability, and therapeutic profile of fluoxetine versus mianserin in the treatment of depressive disorders in the elderly. *Curr Ther Res* 1992;52:847-58.
301. Laakman G, Faltermaier-Temizel M, Bossert-Zaudig S, Baghai T, Lorkowski G. Treatment of depressive outpatients with lorazepam, alprazolam, amitriptyline and placebo. *Psychopharmacology* 1995;120: 109-15.
302. Laakmann G, Blaschke D, Engel R, Schwarz A. Fluoxetine vs amitriptyline in the treatment of depressed out-patients. *Br J Psychiatry* 1988;153 (suppl 3):64-68.
303. Lapierre YD, Browne M, Horn E, Oyewumi LK, Sarantidis D, Roberts N, et al. Treatment of major affective disorder with fluvoxamine. *J Clin Psychiatry* 1987;48:65-68.
304. Lapierre YD, Butter HJ. Imipramine and maprotiline in agitated and retarded depression: a controlled psychiatric and psychophysical assessment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1978;2:207-16.
305. Lapierre YD, Joffe R, McKenna K, Bland R, Kennedy S, Ingram P, et al. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of major depressive disorder in adults. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22:118-26.
306. Larsen JK, Gjerris A, Holm P, Andersen J, Bille A, Christensen EM, et al. Moclobemide in depression: a randomized, multicentre trial against isocarboxazide and

- clomipramin emphasizing atypical depression. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:564-70.
307. Larsen JK, Holm P, Høyer E, Mejlhede A, Mikkelsen PL, Olesen A, Schaumburg E. Moclobemide and clomipramine in reactive depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:530-36.
308. Larsen JK, Holm P, Mikkelsen PL. Moclobemide and clomipramine in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:254-60.
309. Lauritsen B. Continental hospital studies with maprotiline (Ludiomil®). *J Int Med Res* 1975;3 (suppl 2):61-66.
310. Lauritsen BJ, Madsen H. A multinational, double-blind trial with a new antidepressant maprotiline (Ludiomil®) and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:192-201.
311. Laux G, Beckmann H, Classen W, Becker T. Moclobemide and maprotiline in the treatment of inpatients with major depressive disorder. *J Neural Transm* 1989; 28 (suppl):45-52.
312. Leahy MR, Martin ICA. Double-blind comparison of nortriptyline and amitriptyline in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1967;113:1433-34.
313. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou P, Hackett D. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:485-93.
314. Lecrubier Y, Pédarriosse A-M, Payan C, Schmid-Burgk W, Stabl M. Moclobemide versus clomipramine in non-melancholic, nonpsychotic major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:260-65.
315. Lehmann HE, Pecknold JC, Ban TA, Orbach L. A double-blind comparative clinical trial with maprotiline (Ludiomil) and imipramine in newly-admitted depressed patients. *Curr Ther Res* 1976; 19:463-68.
316. Lehmann LS, Bowden CL, Redmond FC, Stanton BC. Amitriptyline and nortriptyline response profiles in unipolar depressed patients. *Psychopharmacology* 1982;77:193-97.
317. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Ågren H, and the Nordic Antidepressant Study Group. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:329-37.
318. Lépine JP, Goger J, Blashko C, Probst C, Moles M-F, Kosolowski J, et al. A double-blind study of the efficacy and safety of sertraline and clomipramine in outpatients with severe major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:263-71.
319. Lepola UM, Loft H, Heldbo Reines E. Escitalopram (10 to 20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18: 211-217.
320. Levin A. Maprotiline and amitriptyline in the treatment of depressive illness. A double-blind comparison. *South African Medical Journal* 1974;48:47-49.
321. Levin A. Mianserin and clomipramine in the treatment of depression. *South African Medical Journal* 1982;61:701-04.
322. Levine S. A controlled comparison of maprotiline (Ludiomil®) with imipramine

- avoiding observer bias. *J Int Med Res* 1975;3 (suppl 2):75-78.
323. Levine S, Deo R, Mahadevan K. A comparative trial of a new antidepressant, fluoxetine. *Br J Psychiatry* 1987;150: 653-55.
324. Levine S, Deo R, Mahadevan K. A comparative trial of a new antidepressant, fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 (suppl1):41-45.
325. Link C, Dunbar G. An overview of studies comparing the efficacy, safety, and tolerability of paroxetine and clomipramine. *Nord J Psychiatry* 1992;46 (suppl 27):17-22.
326. Lipman RS, Covi L, Rickels K, McNair DM, Downing R, Kahn RJ, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:68-77.
327. Loeb C, Albano C, Gandolfo C. Fluoxetine versus imipramine. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 (suppl 1):75-79.
328. Logue JN, Sachais BA, Feighner JP. Comparisons of maprotiline with imipramine in severe depression: a multicenter controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1979;19: 64-74.
329. Lonnqvist J, Sintonen H, Syvälahti E, Appelberg B, Koskinen T, Mannikko T, et al. Antidepressant efficacy and quality of life depression: a double-blind study with moclobemide and fluoxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:363-69.
330. Lund Laursen A, Mikkelsen PL, Rasmussen S, le Fèvre Honoré P. Paroxetine in the treatment of depression – a randomized comparison with amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:249-55.
331. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:637-46.
332. Lydiard RB, Knight Laird L, Morton Jr WA, Kellner C, Laraia MT, Ballenger JC. Fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of depressed outpatients: effects on depression. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:68-70.
333. Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M, Harrison WM. A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58:484-91.
334. Maas JW, Koslow SH, Katz MM, Bowden CL, Gibbons RL, Stokes PE, et al. Pretreatment neurotransmitter metabolite levels and response to tricyclic antidepressant drugs. *Am J Psychiatry* 1984;141: 1159-71.
335. Magnus RV. Mianserin – a study of different dosage regimes in psychiatric outpatients. *Br J Clin Pract* 1979;33:251-58.
336. Mann JJ, Georgotas A, Newton R, Gershon S. A controlled study of trazodone, imipramine, and placebo in outpatients with endogenous depression. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1:75-80.
337. Manna V, Martucci N, Agnoli A. Double-blind controlled study on the clinical efficacy and safety of fluox-

- etine vs clomipramine in the treatment of major depressive disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 (suppl 1):81-88.
338. Marais GFT. Clinical evaluation of the antidepressants maprotiline and amitriptyline: a double-blind controlled trial. *South African Medical Journal* 1974;48:1530-32.
339. March JS, Kobak KA, Jefferson JW, Mazza J, Greist JH. A double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:200-02.
340. Marchesi C, Ceccherininelli A, Rossi A, Maggini C. Is anxious-agitated major depression responsive to fluoxetine? A double-blind comparison with amitriptyline. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31:216-21.
341. Martényi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:227-32.
342. Masco HL, Sheetz MS. Double-blind comparison of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of major depressive illness. *Advances In Therapy* 1985;2:275-84.
343. Massana J. Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl): 8-10.
344. Massana J, Möller H-J, Burrows GD, Montenegro RM. Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:73-80.
345. Master RS. Amitriptyline in depressive states: a controlled trial in India. *Br J Psychiatry* 1963;109:826-29.
346. Mathur GN. A double-blind comparative trial of maprotiline (Ludiomil®) and amitriptyline. *J Int Med Res* 1975;3 (suppl 2):71-74.
347. Matuzas W, Javaid JI, Glass R, Davis JM, Ross JA, Uhlenhuth EH. Plasma concentrations of imipramine and clinical response among depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2:140-42.
348. Mayberg HS, Silva JA, Brennan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional anatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002;159: 728-37.
349. McCallum P, Meares R. A controlled trial of maprotiline (Ludiomil) in depressed outpatients. *Med J Aust* 1975;2: 392-94.
350. McClure DJ, Low GL, Gent M. Clomipramine HCl – a double-blind study of a new antidepressant drug. *Can Psychiatr Assoc J* 1973;18:403-08.
351. McGrath PJ, Rabkin JG, Stewart JW, Harrison W, Quitkin FM, Markowitz J. Placebo-controlled study of mianserin in depressed outpatients. *Neuropsychobiology* 1985;14:128-32.
352. McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C, Casoy J. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general

practice. *Primary Care Psychiatry* 1998;4: 127-32.

353. Medical Research Council. Clinical trial of the treatment of depressive illness. *Br Med J* 1965;1:881-86.

354. Mehtonen O-P, Sogaard J, Roponen P, Behnke K, for the Venlafaxine 631 Study Group. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:95-100.

355. Mendels J. Comparative trial of nortriptyline and amitriptyline in 100 depressed patients. *Am J Psychiatry* 1968; 124:59-62.

356. Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenber R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993;29: 169-74.

357. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anxiety* 1999;9: 54-60.

358. Mendels J, Schless AP. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo administered once a day in treating depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47:357-61.

359. Mendlewicz J, Pinder RM, Stulemeijer SM, Van Dorth R. Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid of depressed patients during treatment with mianserin or amitriptyline. *J Affect Disord* 1982;4:219-26.

360. Merideth CH, Feighner JP. A double-blind, controlled evaluation of zimeldine,

imipramine and placebo in patients with primary affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1983;68 (suppl 308):70-79.

361. Merideth CH, Feighner JP, Hendrickson G. A double-blind comparative evaluation of the efficacy and safety of nomifensine, imipramine, and placebo in depressed geriatric outpatients. *J Clin Psychiatry* 1984;45:73-77.

362. Mertens C, Pintens H. Paroxetine in the treatment of depression. A double-blind multicenter study versus mianserin. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:683-88.

363. Mertens C, Pintens H. A double-blind, multicentre study of paroxetine and mianserin in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80 (suppl 350):140.

364. Middleton RSW. A comparison between maprotiline (Ludiomil®) and imipramine in the treatment of depressive illness in the elderly. *J Int Med Res* 1975;3 (suppl 2):79-83.

365. Mielke DH, Koepke RP, Phillips JH. A controlled evaluation of a tetracyclic (maprotiline) and a tricyclic (imipramine) antidepressant and their effects on the heart. *Curr Ther Res* 1979;25:738-42.

366. Miller SM, Naylor GJ, Murtagh M, Winslow G. A double-blind comparison of paroxetine and placebo in the treatment of depressed patients in a psychiatric outpatient clinic. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80 (suppl 350):143-44.

367. Mindham BAE. A comparison of maprotiline (Ludiomil) and amitriptyline. *J Int Med Res* 1977;5 (suppl 4):25-33.

368. Molnar G. Maprotiline – a double-blind study of a new tetracyclic antidepressant.

- sant in severe depression. *Can Psychiatr Assoc J* 1977;22:19-23.
369. Montgomery SA, McAuley R, Montgomery DB, Dawling S, Braithwaite RA. Clinical efficacy, side effects and plasma concentrations of maprotiline and amitriptyline. *Br J Clin Pract* 1980;(suppl 7):60-66.
370. Montgomery SA, McAuley R, Montgomery DB, Dawling S, Braithwaite RA. Pharmacokinetics and efficacy of maprotiline and amitriptyline in endogenous depression: a double-blind controlled trial. *Clinical Therapeutics* 1980;3:292-310.
371. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Lyby K, Connor P, Tanghøj P. Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 (suppl 5):65-70.
372. Montgomery SA, Roy D, Wynne-Willson S, Robinson C, Montgomery DB. Plasma levels and clinical response with imipramine in a study comparing efficacy with mianserin and nomifensine. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:205S-11S.
373. Moon CAL. The effects of psychomotor performance of fluvoxamine versus mianserin in depressed patients in general practice. *Br J Clin Pract* 1991;45: 259-62.
374. Moon CAL, Jago W, Wood K, Doogan DP. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in the treatment of major depressive disorder and associated anxiety in general practice. *J Psychopharmacol* 1994;8:171-76.
375. Moon CAL, Vince M. Treatment of major depression in general practice: a double-blind comparison of paroxetine and lofepramine. *Br J Clin Pract* 1996;50: 240-44.
376. Muijen M, Roy D, Silverstone T, Mehmet A, Christie M. A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:384-90.
377. Mulgirigama LD, Pare CMB, Turner P, Wadsworth J. Clinical response in depressed patients in relation to plasma levels of tricyclic antidepressants and tyramine pressor response. *Postgraduate Medical Journal* 1977;53 (suppl 4):155-59.
- 378a. Mullin J, Lodge A, Bennie E, McCreadie R, Singh Bhatt G, Fenton G. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. *J Psychopharmacol* 1996;10:235-40.
- 378b. Mulsant B, Pollock B, Nebes R, Miller M, Sweet R, Stack J, et al. A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:406-414.
379. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stark J, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (suppl 20):16-20.
380. Murphy JE. A comparative clinical trial of Org GB 94 and imipramine in the treatment of depression in general practice. *J Int Med Res* 1975;3:251-60.

381. Murphy JE, Bridgman KM. A comparative clinical trial of mianserin (Norval®) and amitriptyline in the treatment of depression in general practice. *J Int Med Res* 1978;6:199-206.
382. Murphy JE, Donald JF, Molla AL. Mianserin in the treatment of depression in general practice. *The Practitioner* 1976; 217:135-38.
383. Möller H-J, Berzewski H, Eckmann F, Gonzalves N, Kissling W, Knorr W, et al. Double-blind multicenter study of paroxetine and amitriptyline in depressed inpatients. *Pharmacopsychiatry* 1993;26:75-78.
384. Möller H-J, Gallinat J, Hegerl U, Arato A, Janka Z, Pflug B, Bauer H. Double-blind, multicenter comparative study of sertraline and amitriptyline in hospitalized patients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:170-77.
385. Möller H-J, Glaser K, Leverkus F, Gobel C. Double-blind, multicenter comparative study of sertraline versus amitriptyline in outpatients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 2000;33: 206-12.
386. Möller H-J, Kasper S, Müller H, Kissling W, Fuger J, Ruhrmann S. A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and amitriptyline in depressive inpatients. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:249-52.
387. Möller H-J, Riehl T, Dietzfelbinger T, Wernicke T. A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and maprotiline in outpatients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:179-92.
388. Nair NPV, Amin M, Holm P, Katona C, Klitgaard N, Ng Ying Kin NMK, et al. Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients. A randomized, multicentre trial against placebo. *J Affect Disord* 1995;33:1-9.
389. Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger J, Lydiard B, Feighner J, Patterson WM, Greist JH. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *Depression* 1995;3:163-69.
390. Newburn GM, Fraser AR, Menkes DB, Mullen PE. A double blind trial of moclobemide versus amitriptyline in the treatment of depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 1990;24:475-79.
391. Newhouse PA, Rama Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Clary CM. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:559-68.
392. Ng Ying Kin NMK, Klitgaard N, Nair NPV, Amin M, Kragh-Sorensen P, Schwartz G, et al. Clinical relevance of serum nortriptyline and 10-hydroxy-nortriptyline measurements in the depressed elderly: a multicenter pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:1-6.
393. Ng Ying Kin NMK, Nair NPV, Amin M, Schwartz G, Ahmed SK, Holm P, et al. The dexamethasone suppression test and treatment outcome in elderly depressed patients participating in a placebo-controlled multicenter trial involving moclobemide and nortriptyline. *Biol Psychiatry* 1997;42:925-31.

394. Nielsen BM, Behnke K, Arup P, Christiansen PE, Geisler A, Ipsen E, et al. A comparison of fluoxetine and imipramine in the treatment of outpatients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:269-72.
395. Nielsen OA, Morsing I, Petersen JS, Larsen T, Møller SE, Manniche PM, Skausig OB. Paroxetine and imipramine treatment of depressive patients in a controlled multicentre study with plasma amino acid measurements. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:233-41.
396. Nodine JH, Siegler PE, Bodi T, Mapp Y, Dykyj R. A variable dose phase 3, human bioassay of nortriptyline. *The Am J Med Sci* 1965;250:433-47.
397. Noguera R, Altuna R, Alvarez E, Ayuso JL, Casais L, Udina C. Fluoxetin vs clomipramine in depressed patient: a controlled multicentre trial. *J Affect Disord* 1991;22:119-24.
398. Norton KRW, Sireling LI, Bhat AV, Rao B, Paykel ES. A double-blind comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in depressed patients. *J Affect Disord* 1984;7:297-308.
399. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:138-45.
400. Okasha A, Sadek A. A controlled double-blind clinical trial between maprotiline and amitriptyline in depressive illness. *J Egypt Medical Association* 1976;59:557-62.
401. Olie JP, Gunn KP, Katz E. A double-blind placebo-controlled multicentre study of sertraline in the acute and continuation treatment of major depression. *Eur Psychiatry* 1997;12:34-41.
402. Ontiveros A, Garcia-Barriga C. A double-blind, comparative study of paroxetine and fluoxetine in out-patients with depression. *Br J Clin Res* 1997;8:23-32.
403. Orsel Donbak S, Turkçapar MH, Ozturk Kiliç EZ, Demirergi N, Akdemir A, Sirin A, Ozbay MH. Moclobemide and sertraline in the treatment of depressive disorders: a comparative study. *Acta Psychiatr Belg* 1996;5:138-51.
404. Ose E, Holm P. Moclobemide and placebo in mild major depression: a double-blind randomized trial. *Psychopharmacology* 1992;106:S114-S15.
405. Ottevangner EA. The efficacy of fluvoxamine in patients with severe depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:731-40.
406. Ottevangner EA. Fluvoxamine and clomipramine in depressed hospitalised patients: results from a randomised, double-blind study. *L'Encéphale* 1995;XXI:317-21.
407. Overall JE, Hollister LE, Pokorny AD, Casey JF, Katz G. Drug therapy in depressions. Controlled evaluation of imipramine, isocarboxazide, dextroamphetamine-amobarbital, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1962;3:16-22.

408. Pacheco Palha A, Ferreira L, Abreu-Lima C, Ramalhão C, Fernandes R. A double-blind trial comparing mianserin and maprotiline in depressed inpatients. *Clinical Therapeutics* 1985;7:584-92.
409. Pakesch G, Dossenbach M. Wirkung und Sicherheit von Fluoxetin versus Clomipramin bei ambulanten Patienten mit einem depressiven Syndrom in einer klinischen Prüfung bei niedergelassenen Ärzten. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1991;103:176-82.
410. Pancheri P, Delle Chiaie R, Donnini M, Seripa S, Gambino C, Vicario E, Trillo L. Effects of moclobemide on depressive symptoms and cognitive performance in a geriatric population: a controlled comparative study versus imipramine. *Clin Neuropharmacol* 1994;17 (suppl 1):S58-S73.
411. Paprocki J, Barcala Peixoto MP. Double-blind, between-patient trial on antidepressive effect of maprotiline in comparison with imipramine. *A Folha Médica* 1974;68:611-18.
412. Parrack S, Ridges AP. Urinary amine metabolites in depression: a combined biochemical and general practice study: I. Clinical aspects. *J Int Med Res* 1980;8 (suppl 3):27-36.
413. Patris M, Bouchard J-M, Bougerol T, Charbonnier J-F, Chevalier J-F, Clerc G, et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:129-36.
414. Payler DK. A comparison of maprotiline and clomipramine in general practice. *Br J Clin Pract* 1980;suppl 7:67-72.
415. Pecknold JC, Amin MM, Ban TA, Orbach L. Systematic clinical studies with clomipramine in depressed psychiatric patients-II. Report on a placebo-controlled clinical trial. *Psychopharmacol Bull* 1976;12:24-25.
416. Pecknold JC, Familamiri P, McClure DJ, Elie R, Chang H. Trimipramine and maprotiline: antidepressant, anxiolytic, and cardiotoxic comparison. *J Clin Psychiatry* 1985;46:166-71.
417. Pecknold JC, Gratton L, Ban TA, Klingner A. Systematic clinical studies with clomipramine in depressed psychiatric patients-III. Standard-controlled clinical trial. *Psychopharmacol Bull* 1976;12:26-27.
418. Pecknold JC, McClure DJ, Elie R, Appeltauer L, Wrzesinski L. Trimipramine and amitriptyline: comparison in anxiety-depression. *Curr Ther Res* 1979;26:497-504.
419. Pélicier Y, Schaeffer P. Etude multicentrique en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance de la paroxétine et de la clomipramine dans la dépression réactionnelle du sujet âgé. *L'Encéphale* 1993;XIX:257-61.
420. Perez A, Ashford JJ. A double-blind, randomized comparison of fluvoxamine with mianserin in depressive. *Curr Med Res Opin* 1990;12:234-41.
421. Perry GF, Fitzsimmons B, Shapiro L, Irwin P. Clinical study of mianserin, imipramine and placebo in depression: blood level and MHPG correlations. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:35S-41S.
422. Peselow ED, Filippi A-M, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short- and

- long-term efficacy of paroxetine HCl: A. Data from a 6-week double-blind parallel design trial vs imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:267-76.
423. Peselow ED, Stanley M, Filippi A-M, Barouche F, Goodnick P, Fieve RR. The predictive value of the dexamethasone suppression test. A placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1989;155:667-72.
424. Peters UH, Lenhard P, Metz M. Ambulante Therapie der Depression mit Fluoxetin – eine multizentrische Doppelblindstudie. *Nervenheilkunde* 1990;9:28-31.
425. Petrie WM, McEvoy JP, Wilson WH, Ban TA, Guy W. Viloxazine in the treatment of depressive neurosis: a placebo and standard (imipramine) controlled clinical study. *Int Pharmacopsychiatry* 1980;15: 193-96.
426. Phanjoo AL, Wonnacott S, Hodgson A. Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:476-79.
427. Philipp M, Kohnen R, Hiller K-O. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999;319: 1534-39.
428. Pichot P, Dreyfus JF, Pull C. A double-blind multicentre trial comparing mianserin with imipramine. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:87S-90S.
429. Pinder RM, Blum A, Stulemeijer SM, Barres M, Molczadzki M, Rigaud A, et al. A double-blind multicentre trial comparing the efficacy and side-effects of mianserin and chlorimipramine in depressed in- and outpatients. *Int Pharmacopsychiatry* 1980;15:218-27.
430. Pinder RM, Blum A, Stulemeijer SM, Barres M, Molczadzki M, Rigaud A, et al. A double-blind, multi-centre trial comparing the efficacy and side-effects of mianserin and clomipramine in depressed in-patients and out-patients. *Curr Med Res Opin* 1980;6 (Suppl 7):115-27.
431. Poelinger W, Haber H. Fluoxetine 40 mg vs maprotiline 75 mg in the treatment of out-patients with depressive disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 (suppl 1):47-50.
432. Porot M, Bosson P, Plénat M, Dameron J-F. Essai clinique du Ludiomil dans les états dépressifs. *Psychologie Médicale* 1975;7:371-81.
433. Porter AMW. Depressive illness in a general practice. A demographic study and a controlled trial of imipramine. *Br Med J* 1970;1:773-78.
434. Prange AJ, Jr., McCurdy RL, Cochrane CM. The systolic blood pressure response of depressed patients to infused norepinephrine. *J Psychiatr Res* 1967;5: 1-13.
435. Preskorn SH, Lane RM. Sertraline 50 mg daily: the optimal dose in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:129-41.
436. Preskorn SH, Silkey B, Beber J, Dorey C. Antidepressant response and plasma concentrations of fluoxetine. *Ann Clin Psychiatry* 1991;3:147-51.

437. Prusoff BA, Weissman MM, Tanner J, Lieb J. Symptom reduction in depressed outpatients treated with amitriptyline or maprotiline: repeated measurement analysis. *Compr Psychiatry* 1976;17:749-56.
438. Pull CB, Pichot P, Dreyfus JF. Une comparaison, en double insu entre miansérine et imipramine. *Acta Psychiatr Belg* 1978;78:827-32.
439. Pull CB, Pichot P, Pull MC, Dreyfus JF. A double-blind multicentre trial comparing mianserin and imipramine. In: G. Drykoningen, W. Linford Rees and C. Ruiz Ogara, editors. *Progress in the pharmacotherapy of depression: Mianserin HCl*. Amsterdam – Oxford: Excerpta Medica; 1979. p. 3-7.
440. Pöldinger W, Bures E. Fluvoxamine in patients with depressive disorder. In: *Proceedings of the international symposium on fluvoxamine*. Bern: Duphar Medical Publications; 1984. p. 41-44.
441. Rack PH. A comparative clinical trial of oral clomipramine (Anafranil) against imipramine. *J Int Med Res* 1973;1:332-37.
442. Ramaekers JG, Anseau M, Muntjewerff ND, Sweens JP, O'Hanlon JF. Considering the P450 cytochrome system as determining combined effects of antidepressants and benzodiazepines on actual driving performance of depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12: 159-69.
443. Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R. Dopaminergic hypothesis for retarded depression: a symptom profile for predicting therapeutical responses. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:552-54.
444. Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R, Drago F. Comparative effects of amitriptyline and amineptine in patients affected by anxious depression. *Neuropsychobiology* 1995;31:130-34.
445. Rapaport M, Coccaro E, Sheline Y, Perse T, Holland P, Fabre L, Bradford D. A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:373-78.
446. Rapisarda V, Bongiorno G. Double blind test with mianserin versus chlorimipramine. *Advances in Biochemistry and Psychopharmacology* 1982;32:141-49.
447. Ravindran AV, Judge R, Hunter BN, Bray J, Morton NH. A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. *J Clin Psychiatry* 1997;58:112-18.
448. Ravindran AV, Teehan MD, Bakish D, Yatham L, O'Reilly R, Fernando ML, et al. The impact of sertraline, desipramine, and placebo on psychomotor functioning in depression. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:273-81.
449. Realini R, Mascetti R, Calanchini C. Efficacité et tolérance du moclobémide (Ro 11-1163 Aurorix®) en comparaison avec la maprotiline chez des patients ambulatoires présentant un épisode dépressif majeur. *Psychologie Médicale* 1989;21:1689-97.
450. Reimherr FW, Byerley WF, Ward MF, Lebegue BJ, Wender PH. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, for the treatment of outpatients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:200-05.

451. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, Cole JO, Itil TM, LaPierre YD, et al. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1990;51 (suppl B):18-27.
452. Remick RA, Reesal R, Oakander M, Allen J, Claman J, Ramirez CE, et al. Comparison of fluvoxamine and amitriptyline in depressed outpatients. *Curr Ther Res* 1994;55:243-50.
453. Reynaert C, Parent M, Mirel J, Janne P, Haazen L. Moclobemide versus fluoxetine for a major depressive episode. *Psychopharmacology* 1995;118:183-87.
454. Richmond PW, Roberts AH. A comparative trial of imipramine, amitriptyline, isocarboxazid and tranylcypromine in outpatient depressive illness. *Br J Psychiatry* 1964;110:846-50.
455. Richou H, Ruimy P, Charbaut J, Delisle JP, Brunner H, Patris M, Zivkov M. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:263-71.
456. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, Fox I, Schweizer E, Weise C. A placebo-controlled, double-blind, clinical trial of paroxetine in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80 (suppl 350): 117-23.
457. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, Fox I, Schweizer E, Weise C. The efficacy and safety of paroxetine compared with placebo in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1992;53 (2 suppl): 30-32.
458. Rickels K, Amsterdam J, Avallone MF. Fluoxetine in major depression: a controlled study. *Curr Ther Res* 1986;39:559-63.
459. Rickels K, Case WG. Trazodone in depressed outpatients. *Am J Psychiatry* 1982;139:803-06.
460. Rickels K, Case WG, Werblowsky J, Csanalosi I, Schless A, Weise CC. Amoxapine and imipramine in the treatment of depressed outpatients: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1981;138:20-24.
461. Rickels K, Chung HR, Csanalosi IB, Hurowitz AM, London J, Wiseman K, et al. Alprazolam, diazepam, imipramine, and placebo in outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiat* 1987;44: 862-66.
462. Rickels K, Csanalosi I, Chung HR, Case G, Pereira-Ogan JA, Downing RW. Amitriptyline in anxious-depressed outpatients: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1974;131:25-30.
463. Rickels K, Feighner JP, Smith WT. Alprazolam, amitriptyline, doxepin, and placebo in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:134-41.
464. Rickels K, Gordon PE, Weise CC, Bazilian SE, Feldman HS, Wilson DA. Amitriptyline and trimipramine in neurotic depressed outpatients: a collaborative study. *Am J Psychiatry* 1970;127:208-18.
465. Rickels K, Gordon PE, Wheeler Jenkins B, Perloff M, Sachs T, Stepansky W. Drug treatment in depressive illness (Amitriptyline and chlordiazepoxide in two neurotic populations). *Diseases of the Nervous System* 1970;31:30-42.

466. Rickels K, Hesbacher P, Downing RW. Differential drug effects in neurotic depression. *Diseases of the Nervous System* 1970;31:468-75.
467. Rickels K, London J, Fox I, Hassman H, Csanalosi I, Weise C. Adinazolam, diazepam, imipramine, and placebo in major depressive disorder: a controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:127-31.
468. Rickels K, Robinson DS, Schweizer E, Marcus RN, Roberts DL. Nefazodone: aspects of efficacy. *J Clin Psychiatry* 1995;56 (suppl 6):43-46.
469. Rickels K, Schweizer E, Clary C, Fox I, Weise C. Nefazodone and imipramine in major depression: a placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1994;164: 802-05.
470. Rickels K, Weise CC, Csanalosi I, Chung HR, Feldman HS, Rosenfeld H, Whalen EM. Clomipramine and amitriptyline in depressed outpatients. A controlled study. *Psychopharmacologia* 1974;34:361-76.
471. Rickels K, Weise CC, Sandler K, Schless A, Zal M, Norstad N. Nomifensine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *Int Pharmacopsychiatry* 1982; 17 (suppl 1):73-88.
472. Rieger W, Rickels K, Norstad N, Johnson J. Maprotiline (Ludiomil) and imipramine in depressed in-patients: a controlled study. *J Int Med Res* 1975;3: 413-16.
473. Rifkin A, Saraf K, Kane J, Ross D, Klein DF. A comparison of trimipramine and imipramine: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1980;41:124-29.
474. Rimón R, Jääskeläinen J, Kaartinen P, Kalli A, Kilponen E, Koskinen T, et al. Moclobemide versus imipramine in depressed out-patients: a double-blind multi-centre study. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;7:141-47.
475. Robertson MM, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BL, Edwards DRL, Lock T, et al. A double-blind controlled comparison of fluoxetine and lofepramine in major depressive illness. *J Psychopharmacol* 1994;8:98-103.
476. Robin AA, Langley GE. A controlled trial of imipramine. *Br J Psychiatry* 1964; 110:419-22.
477. Ropert R. Fluoxetine versus clomipramine in major depressive disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 (suppl 1): 89-95.
478. Rosenberg C, Damsbo N, Fuglum E, Jacobsen LV, Horsgård S. Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice. A Nordic multicentre clinical study. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9 (suppl 1):41-48.
479. Roth D, Mattes J, Sheehan KH, Sheehan DV. A double-blind comparison of fluvoxamine, desipramine and placebo in outpatients with depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14:929-39.
480. Roulet N, Alvarez RR, Duffy JP, Lenkoski LD, Bidder TG. Imipramine in depression: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1962;119:427-31.
481. Rowan P, Paykel ES, Parker RR, West E. Comparative effects of phenelzine and amitriptyline: a placebo controlled trial. *Neuropharmacology* 1980;19:1223-25.

482. Roy JY, Pinard G, Hillel J, Gagnon MA, Tétreault L. Evaluation comparative de la dibencycladine (Ludiomil) et de l'imipramine chez le déprimé psychotique. *Int J Clin Pharmacol* 1973;7:54-61.
483. Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:116-22.
484. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord* 1999;56:171-81.
485. Rush AJ, Weissenburger J, Vasavada N, Orsulak PJ, Fairchild CJ. Dexamethasone suppression test status does not predict differential response to nortriptyline versus amitriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:421-25.
486. Salzmann MM. A controlled trial with trimipramine, a new anti-depressant drug. *Br J Psychiatry* 1965;111:1105-06.
487. Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol* 1998;12:273-78.
488. Sandifer MG, Wilson IC, Gambill JM. The influence of case selection and dosage in an antidepressant drug trial. *Br J Psychiatry* 1965;111:142-48.
489. Schnyder U, Koller-Leiser A. A double-blind, multicentre study of paroxetine and maprotiline in major depression. *Can J Psychiatry* 1996;41:239-44.
490. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994;55:104-08.
491. Schweizer E, Rickels K, Hassman H, Garcia-Espana F. Buspirone and imipramine for the treatment of major depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1998;59:175-83.
492. Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:233-36.
493. Schöne W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13 (suppl 2):34S-39S.
494. Schöne W, Ludwig M. Paroxetin in der Depressionsbehandlung geriatrischer Patienten - eine Doppelblinde Vergleichsstudie mit Fluoxetin. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 1994;62:16-18.
495. Sechter D, Troy S, Paternetti S, Boyer P. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. *Eur Psychiatry* 1999;14:41-48.
496. Shaw DM, Thomas DR, Briscoe MH, Watkins SE, Crimmins R, Harris B, et al. A comparison of the antidepressant action of citalopram and amitriptyline. *Br J Psychiatry* 1986;149:515-17.
497. Sheline YI, Bardgett ME, Csernansky JG. Correlated reductions in cerebrospinal fluid 5-HIAA and MHPG concentrations after treatment with selec-

- tive serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:11-14.
498. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J, et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:322-29.
499. Shrivastava RK, Shrivastava P, Overweg N, Blumhardt CL. A double-blind comparison of paroxetine, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1992;53 (2 suppl):48-51.
500. Siegfried K, O'Connolly M. Cognitive and psychomotor effects of different antidepressants in the treatment of old age depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1:231-43.
501. Silverstone JT, Carne HJ, Dell A, Franklin CJG, Singer R, Swirsky SN, Forrest WA. A comparison of maprotiline and amitriptyline in the treatment of depression in general practice. *Practitioner* 1977;218:279-82.
502. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60:22-28.
503. Singh AN, Saxena B, Nelson HL. Maprotiline (Ludiomil, CIBA 34,276-Ba) and imipramine in depressed outpatients: a double-blind clinical study. *Curr Ther Res* 1976;19:451-62.
504. Skarbek A. Trial of amitriptyline in chronic depression. *Diseases of the Nervous System* 1963;24:115-19.
505. Skarbek A, Smedberg D. Amitriptyline: a controlled trial in chronic depressive states. *J Ment Sci* 1962;108:859-61.
506. Skaug O, Nielsen O, Morsing I, Petersen JS, Larsen T, Møller S, Manniche P. Paroxetine and imipramine of depressed patients in a controlled, multicentre study with plasma amino acid measurements. *Nord J Psychiatry* 1992;46 (suppl 27):23-26.
507. Sloane RB, Habib A, Batt UE. The use of imipramine (Tofranil) for depressive states in open ward settings of a general hospital: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 1959;80:540-46.
508. Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Meyers BS, Nemeroff CB, Fluoxetine Collaborative Study Group. Clinical response predictors in a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine for geriatric major depression. *Int Psychogeriatrics* 1995;7 (Suppl): 41-53.
509. Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. *Primary Care Psychiatry* 1998;4:189-95.
510. Smith AHW, Naylor GS, Moody JP. Placebo-controlled double-blind trial of mianserin hydrochloride. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:67S-70S.
511. Smith RC. Amoxapine, imipramine and placebo in depressive illness. *Curr Ther Res* 1975;18:346-53.
512. Smith WT, Glaudin V. A placebo-controlled trial of paroxetine in the

treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1992;53 (2 suppl):36-39.

513. Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs amitriptyline vs placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:191-96.

514. Snow LH, Rickels K. The controlled evaluation of imipramine and amitriptyline in hospitalized depressed psychiatric patients. *Psychopharmacologia* 1964;5: 409-16.

515. Sonntag A, Rothe B, Guldner J, Yassouridis A, Holsboer F, Steiger A. Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression* 1996;4:1-13.

516. Sramek JJ, Kashkin K, Jasinsky O, Kardatzke D, Kennedy S, Cutler NR. Placebo-controlled study of ABT-200 versus fluoxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depression* 1995;3:199-203.

517. Stahl SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 2000;48:894-901.

518. Staner L, Kerkhofs M, Detroux D, Leyman S, Linkowski P, Mendlewicz J. Acute, subchronic and withdrawal sleep EEG changes during treatment with paroxetine and amitriptyline: a double-blind randomized trial in major depression. *Sleep* 1995;18:470-77.

519. Stark P, Hardison CD. A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:53-58.

520. Steinbook RM, Jacobson AF, Weiss BL, Goldstein BJ. Amoxapine, imipramine and placebo: a double-blind study with pretherapy urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels. *Curr Ther Res* 1979;26:490-96.

521. Steinmeyer EM, Vorbach EU, Arnoldt KH. Efficacy and safety of moclobemide compared with maprotiline in treatment of major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1993;26:246-53.

522. Stier CS, Neumann M, Elizur A. Comparative double-blind study between maprotiline and amitriptyline in one fixed nightly dose in major depressive disorder. *Curr Ther Res* 1982;32:447-56.

523. Stratas NE. A double-blind study of the efficacy and safety of dothiepin hydrochloride in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1984;45: 466-69.

524. Stuppaek CH, Geretsegger C, Whitworth AB, Schubert H, Platz T, König P, et al. A multicenter double-blind trial of paroxetine versus amitriptyline in depressed inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:241-46.

525. Svestka J, Náhunek K, Cesková E, Rysánek R, Misurec J. Controlled comparison of mianserine with imipramine in endogenous depressions. *Activitas Nervosa Superior (Praha)* 1979;21:147-48.

526. Symes MH. Monochlorimipramine: A controlled trial of a new antidepressant. *Br J Psychiatry* 1967;113:671-72.

527. Szegedi A, Wetzell H, Angersbach D, Dunbar GC, Schwarze H, Philipp M, Benkert O. A double-blind study comparing paroxetine and maprotiline in depressed

- outpatients. *Pharmacopsychiatry* 1997;30: 97-105.
528. Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Philipp M, Benkert O. Response to treatment in minor and major depression: results of a double-blind comparative study with paroxetine and maprotiline. *J Affect Disord* 1997;45:167-78.
529. Tétrault L, Doucet P, Blanchet A, Bordeleau J-M. Evaluation comparative des propriétés antidépresseurs de l'opipramol, de l'imipramine et du placebo dans la dépression névrotique. *L'Union Médicale du Canada* 1966;95:546-53.
530. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58:393-98.
531. Thomson J, Rankin H, Ashcroft GW, Yates CM, McQueen JK, Cummings SW. The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychological Medicine* 1982;12:741-51.
532. Tienari P. A tripartite double-blind comparative trial of mianserin and amitriptyline in the treatment of depressive illness. In: G. Drykoningen, W. Linford Rees and C. Ruiz Ogara, editors. *Progress in the Pharmacotherapy of Depression: Mianserin HCl. Proceedings of a Symposium held in Barcelona September 4th, 1978.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1979.
533. Tignol J. A double-blind, randomized, fluoxetine-controlled, multicenter study of paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13 (suppl 2):18S-22S.
534. Tiller J, Maguire K, Davies B. A sequential double-blind controlled study of moclobemide and mianserin in elderly depressed patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1990;5:199-204.
535. Timmerman L, de Beurs P, Tan BK, Leijnse-Ybema H, Sanchez C, Høpfner Petersen HE, Cohen Stuart MH. A double-blind comparative clinical trial of citalopram vs maprotiline in hospitalized depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:239-53.
536. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. *Int Psychogeriatr* 1995;7:89-104.
537. Tollefson GD, Greist JH, Jefferson JW, Heiligenstein JH, Sayler ME, Tollefson SL, Koback K. Is baseline agitation a relative contraindication for a selective serotonin reuptake inhibitor: a comparative trial of fluoxetine versus imipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:385-91.
538. Tollefson GD, Heiligenstein JH, Tollefson SL, Birkett MA, Knight DL, Nemeroff CB. Is there a relationship between baseline and treatment-associated changes in [3 H]-IMI platelet binding and clinical response in major depression? *Neuropsychopharmacology* 1996;14: 47-53.
539. Tollefson GD, Holman SL. Analysis of the Hamilton Depression Rating

- Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:253-59.
540. Trick KLK. Double-blind comparison of maprotiline (Ludiomil®) with amitriptyline in the treatment of depressive illness. *J Int Med Res* 1975;3 (suppl 2):67-70.
541. Trick KLK. Double-blind comparison of maprotiline with amitriptyline in the treatment of depressive illness. *Int Pharmacopsychiatry* 1975;10:193-98.
542. Tylee A, Beaumont G, Bowden MW, Reynolds A. A double-blind, randomized 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice. *Primary Care Psychiatry* 1997;3:51-58.
543. Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I, Zissis NP. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:29-34.
544. Ucha Udabe R, Márquez CA, Traballi CA, Portez N. Double-blind comparison of moclobemide, imipramine and placebo in depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 360:54-56.
545. Uhlenhuth EH, Park LC. The influence of medication (imipramine) and doctor in relieving depressed psychoneurotic outpatients. *J Psychiatr Res* 1963;2: 101-22.
546. UK Moclobemide Study Group. A multicentre comparative trial of moclobemide, imipramine and placebo in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:109-13.
547. Wade A, Lemming OM, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17: 95-102.
548. Wagner W, Cimander K, Schnitker J, Koch H-F. Influence of concomitant psychotropic medication on the efficacy and tolerance of fluvoxamine. In: H. Hippus and N. Matussek, editors. *Differential therapy of depression. possibilities and limitations*. Basel: Karger; 1986. p. 34-56.
549. Waite J, Grundy E, Arie T. A controlled trial of antidepressant medication in elderly in-patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1:113-26.
550. Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient: double-blind, placebo-controlled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1:221-30.
551. Walczak DD, Apter JT, Halikas JA, Borison RL, Carman JS, Post GL, et al. The oral dose-effect relationship for fluvoxamine: a fixed-dose comparison against placebo in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8:139-51.
552. Valducci M, Valducci A, Paoletti C, Colonna CV. Studio clinico controllato in doppio cieco vs placebo per valutare l'efficacia e la tollerabilità della fluoxetina nella depressione maggiore. *Giornale Italiano di Ricerche Cliniche Terapeutiche* 1992;13:59-64.
553. van der Velde CD. Maprotiline versus imipramine and placebo in neurotic

- depression. *J Clin Psychiatry* 1981;42: 138-41.
554. Van H, Kasas A. Etudes cliniques hospitalières et ambulatoires de l'efficacité antidépressive du moclobémide (Aurorix®). *Psychologie Médicale* 1989;21:1699-709.
555. Van Moffaert M, Bartholomé F, Cosyns P, de Nayer AR, Mertens C. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:393-405.
556. Van Moffaert M, Vogels C, Beckers G, Vereecken A, Dermaux P, Wolfrum C. Moclobemide versus amitriptyline in the treatment of depression: two double blind multicenter studies in Belgium. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry* 1989;5:167-77.
557. Vartiainen H, Leinonen E. Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4: 145-50.
558. Watanabe S, Yokoyama S, Kubo S, Iwai H, Kuyama C. A double-blind controlled study of clinical efficacy of maprotiline and amitriptyline in depression. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1978;32:1-31.
559. Vaz-Serra A, Figueira ML, Firmino H, Albuquerque AJ, Jara JM, Pestana LC. Multicenter double-blind study of moclobemide and maprotiline. *Clin Neuropharmacol* 1994;17 (suppl 1):S38-S49.
560. Weissman MM, Lieb J, Prusoff B, Bothwell S. A double-blind trial of maprotiline (Ludiomil®) and amitriptyline in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1975;52:225-36.
561. Weissman MM, Prusoff B, Sholomskas AD, Greenwald S. A double-blind clinical trial of alprazolam, imipramine, or placebo in the depressed elderly. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12: 175-82.
562. Welner J. A multinational, multi-centre, double-blind trial of a new antidepressant (CIBA 34,276-Ba). In: P. Kielholz, editor. *Depressive illness. Diagnosis, assessment, treatment*. Bern: Hans Huber Publishers; 1972. p. 209-19.
563. Venäläinen E, Puhakka P. Chlorimipramine and amitriptyline in the treatment of depression. *Psychiatria Fennica* 1976; 173-76.
564. Wernicke JF, Dunlop SR, Dornseif BE, Bosomworth JC, Humbert M. Low-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:183-88.
565. Wernicke JF, Dunlop SR, Dornseif BE, Zerbe RL. Fixed-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:164-68.
566. Versiani M, Amin M, Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:28-34.

567. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves A, Schmid-Burgk W. Moclobemide, imipramine and placebo in the treatment of major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 360:57-58.
568. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB. Moclobemide, imipramine, and placebo in the treatment of major depression (DSM III). *J Neural Transm* 1989;28 (Suppl):65-75.
569. Versiani M, Ontiveros A, Mazzotti G, Ospina J, Davila J, Mata S, et al. Fluoxetine versus amitriptyline in the treatment of major depression with associated anxiety (anxious depression): a double-blind comparison. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14:321-27.
570. Wheatley D. Controlled clinical trial of a new antidepressant (Org. GB 94) of novel chemical formulation. *Curr Ther Res* 1975;18:849-54.
571. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CME. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:306-12.
572. White K, Razani J, Cadow B, Gelfand R, Palmer R, Simpson G, Sloane RB. Tranylcypromine vs nortriptyline vs placebo in depressed outpatients: a controlled trial. *Psychopharmacology* 1984;82:258-62.
573. Wilcox CS, Cohn JB, Katz BB, Mijares CP, Guarino JJ, Panagides J, DeFrancisco DF. A double-blind, placebo-controlled study comparing mianserin and amitriptyline in moderately depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:271-79.
574. Williams R, Edwards RA, Newburn GM, Mullen R, Menkes DB, Segkar C. A double-blind comparison of moclobemide and fluoxetine in the treatment of depressive disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;7:155-58.
575. Vinar O. Multihospital controlled comparison of the therapeutic effects of four antidepressants. *Activitas Nervosa Super* 1971;13:166-67.
576. Vinar O, Svestka J, Hanus H, Náhunek K, Zapletálek M. Mianserin and imipramine in depressions. A controlled multi-center comparison. *Activitas Nervosa Super* 1981;23:210-12.
577. Vogel HP, Bente D, Feder J, Helmchen H, Müller-Oerlinghausen B, Bohacek N, et al. Mianserin vs. amitriptyline – a double-blind-trial evaluated by the AMP-system. *Activitas Nervosa Superior (Praha)* 1975;17:229-30.
578. Wolf R, Dykieriek P, Gattaz WF, Maras A, Kohnen R, Dittman RW, et al. Differential effects of trimipramine and fluoxetine on sleep in geriatric depression. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:60-65.
579. Young JPR, Coleman A, Lader MH. A controlled comparison of fluoxetine and amitriptyline in depressed out-patients. *Br J Psychiatry* 1987;151:337-40.

580. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1631-33.
581. Zanardi R, Franchini L, Seretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:26-29.
582. Zapletálek M, Náhunek K, Pogády J, Faltus F, Kolomazník M, Cesková E, et al. Double-blind clinical comparison of desipramine and clomipramine with imipramine. *Activitas Nervosa Superior (Praha)* 1984;26:276-77.
583. Zivkov M, de Jongh GD. Org 3770 versus amitriptyline: a 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:173-80.
584. Åberg-Wistedt A, Ågren H, Ekselius L, Bengtson F, Åkerblad A-C. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:645-52.
585. Øhrberg S, Christiansen PE, Severin B, Calberg H, Nilakantan B, Borup A, et al. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressive patients in psychiatric practice. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:437-44.

3. Behandling av terapiresistenta depressioner och psykotiska depressioner

Slutsatser

I förhållande till de stora problem som finns med terapiresistenta depressioner är det vetenskapliga underlaget mycket bristfälligt. Förutom för elektrokonvulsiv terapi (ECT), som behandlas i ett annat kapitel i rapporten, är det endast för potentiering med litium som det finns ett rimligt vetenskapligt stöd (Evidensstyrka 2).

Cirka hälften av de patienter som behandlas får en kliniskt relevant förbättring. Den lämpliga doseringen förefaller vara den som ger plasmakoncentrationer över 0,5 mmol/l. Behandlingstidens längd efter uppnådd förbättring är inte helt klarlagd, men enstaka välgjorda studier talar för att den ska vara densamma som för det antidepressiva läkemedlet som använts. Slutsatsens generaliserbarhet begränsas av att huvuddelen av studierna använt tricykliska antidepressiva medel, medan de få studierna med SSRI-preparat inte visat lika goda effekter.

Ett visst stöd finns för tillägg av mianserin eller mirtazepin till SSRI-preparat eller tricykliska antidepressiva medel när dessa först prövats utan effekt på depressionen (Evidensstyrka 2).

Frågan om risker med kombinationen genom interaktionsfenomen har inte klarlagts tillfredsställande, även om inga nya biverkningar rapporterades i studierna.

Ett begränsat stöd finns för byte mellan preparat med skilda effekter på noradrenalin och serotonin, men fler studier är angelägna (Evidensstyrka 3).

Den bäst dokumenterade behandlingen av psykotiska depressioner är ECT (Evidensstyrka 2). Äldre studier har visat bättre effekt av att kombinera tricykliska antidepressiva medel med neuroleptika än av att ge något av dessa preparat separat.

Syfte

Avsikten med denna genomgång är att redovisa de kontrollerade behandlingsstudierna som gjorts med substanser som finns på den svenska läkemedelsmarknaden. Studier med andra preparat redovisas endast kortfattat.

Genomgången omfattar förutom behandling med terapieresistenta depressioner, även behandling av psykotiska depressioner samt infusionsbehandling och kombinationsbehandlingar av icke-resistenta depressioner.

Bakgrund

Många patienter med depression förbättras inte av sin behandling eller får sådana biverkningar att behandlingen inte kan genomföras. I litteraturen anges denna andel till mellan 20 och 40 procent. Variationen torde bero på patienturvalet, behandlingens intensitet och varaktighet, samt på om man endast redovisat terapieresistens eller också tagit med biverkningskänsliga patienter [25,32,45,57]. Även den lägre siffran visar på problemets betydelse.

Sökstrategi

Medline har genomsökts från 1966 till juni 2003. Dessutom har "Cochrane Database of Systematic Reviews", och "The Cochrane Controlled Trials Register" granskats (2003 Issue 3). "Refractory" och "resistant" har kombinerats med "depression", "depressive disorder", "antidepressive agents", "lithium", "thyroxine", "ECT", "antipsychotic agents", "anticonvulsive agents" samt med "meta-analysis", "review",

”clinical trial” och ”randomized controlled trial”. Den ursprungliga sökningen genererade 3 400 studier. Av dessa var dock endast 65 kontrollerade studier och 5 metaanalyser. Det är dessa som utgör underlaget för granskningen.

Metodproblem

1. *Depressionstyp.* I många studier anges inte om enbart unipolära depressioner ingått, eller om man även tagit med patienter med bipolär sjukdom. I denna genomgång har även studier med blandade patientgrupper tagits med, men slutsatser från dessa har endast dragits när det varit möjligt att analysera behandlingsresultaten för vardera gruppen separat, eller det varit en så liten andel med bipolär sjukdom att resultaten inte kunnat påverkas. Studier som uteslutande omfattar depression hos patienter med bipolär sjukdom redovisas i Kapitel 2. Det är också ofta oklart om patienterna lidit av så kallad dubbel depression där den akuta depressionen är pålagrad en kronisk depressivitet.
2. *Varaktighet och svårighetsgrad.* Ofta anges inte hur länge den aktuella depressionsepisoden pågått. Två prognostiska faktorer som identifierats är att behandlingseffekten är sämre, eller uppträder långsammare, ju mer långvarig depressionen varit och ju djupare den är. Detta gäller redan vid första behandlingsförsöket.
3. *Tidigare depressionshistoria.* Det är relativt ovanligt att patientens tidigare sjukhistoria anges, och än mindre vanligt är uppgifter om hur patienterna tidigare svarat på olika behandlingar.
4. *Behandling före studien.* I den mån denna specificeras är det ganska ovanligt att behandlingstid och följsamhet redovisas.
5. *Definition av terapiresistens.* Denna varierar mycket mellan olika studier. Flera operationaliserade graderingar har publicerats, men dessa har nästan inte använts i de identifierade studierna.

6. *Behandlingseffekt.* Olika mått används, men vanligast är en minst 50-procentig reduktion på ett symtomskattningsinstrument. Oftast används Hamilton-skalan, men ibland anges inte vilken av de flera varianterna som använts. I några studier redovisas också andelen som blivit symtomfria.
7. *Behandlingstidens längd.* Denna är oftast 3–4 veckor, men vissa potentieringsstudier har bara varat några dygn.
8. *Uppföljning.* Det är ovanligt att patienterna följs upp efter det att den kontrollerade studien avslutats. Många har då fortfarande depressionssymtom och man vet inte om förbättringen sedan fortsätter. Inte heller får man någon uppfattning om hur länge behandlingen bör fortsätta.
9. *Studiedesign.* Med enstaka undantag är studierna små och metodologiskt otillfredsställande. Risker för publikationsbias med åtföljande överskattning av behandlingseffekter är betydande.

Behandlingsalternativ vid terapistresistent depression

Litiumpotentiering

Litium givet ensamt har en svag antidepressiv effekt vid unipolär depression.

Utifrån en teori om signalämnet serotoninens centrala roll i depressions-sjukdomen testades i början av 1980-talet tillägg av litium, som förstärker serotonin-effekterna, till pågående antidepressiv behandling. De första, öppna studierna redovisade uttalade effekter redan efter något dygn.

Totalt har 12 placebokontrollerade studier påträffats, varav 2 inte är randomiserade. Två uteslöts pga att de bara pågick i 2 dygn [10,16], men de övriga 10 sammanfattas i Tabell 1.

Två metaanalyser har publicerats som båda visade en signifikant behandlingseffekt [4,6].

I en systematisk genomgång [67], där studier som även omfattade patienter med bipolära syndrom uteslöts, inkluderades endast 2 av ovanstående studier [28,77]. Man fann därför en obetydlig effekt av litiumpotentiering.

I en nyare studie undersöktes om fortsatt litiumpotentiering, sedan patienterna svarat akut på litium, skyddade mot återfall [5]. Dessa patienter hade en unipolär depression, och hade resultatlöst prövat tre olika behandlingar, innan de behandlades öppet med litium under 6 veckor. Av 75 patienter blev 41 (55 procent) återställda på mellan 6 och 10 veckor (patienter som förbättrats efter 6 veckor fortsatte 2–4 veckor med litium).

Studien omfattade 30 av dessa 41 patienter som randomiserades till 4 månaders fortsatt behandling med ett antidepressivt läkemedel och litium eller placebo. I gruppen som fortsatte med litium sågs inga återfall, medan 7 av 15 i placebogruppen återinsjuknade.

Med anledning av att ett omedelbart avbrott i litiumbehandlingen ökar risken för snara återfall trappades litium ut under 1 vecka. Detta är i kortaste laget, men återfallen inträffade efter i medeltal 4 veckors placebobehandling.

I en öppen uppföljning efter 1 år fann man att åtskilliga av de patienter som slutat med litium efter studien återföll [12]. Författarna drog slutsatsen att litiumpotentieringen borde fortsätta under 1 år.

Endast en placebokontrollerad studie har förutom litium också inkluderat en aktiv jämförelsebehandling [28]. I denna hade potentiering med tyreoidhormon likvärdig effekt med litium.

I en studie jämförde man doshöjning av fluoxetin, tillägg av desipramin till en oförändrad litiumdos, samt litiumtillägg till en oförändrad fluoxetindos [20]. Patienterna hade behandlats i 8 veckor med 20 mg

fluoxetin med ingen eller svag effekt. Man fann att litium föreföll effektivt i första hand vid fullständig fluoxetinresistens, medan doshöjning fungerade bättre för de som redan svarat något på fluoxetin. Skillnaderna var dock inte signifikanta.

Samma forskargrupp upprepade studien med ett större antal patienter [19]. Totalt randomiserades 49 patienter som haft otillräcklig effekt av 8 veckors fluoxetinbehandling, och 52 patienter utan terapeutisk effekt av samma behandling till 4 veckors fortsatt behandling i form av antingen ökning av fluoxetindosen till 40 eller 60 mg, tillägg av 25–50 mg desipramin eller 300–600 mg litium. Man fann inga signifikanta skillnader i effekt mellan de tre behandlingsalternativen, men litiumtillägget gav det numeriskt svagaste resultatet. Den använda litiumdosen gav en genomsnittlig litiumkoncentration på 0,37 mmol/l. Detta är sannolikt en otillräcklig nivå för terapeutisk effekt, även om man inte fann något samband mellan koncentration och effekt i denna studie.

I en annan studie med 59 patienter jämfördes 4 veckors tillägg av litium respektive karbamazepin, företrädesvis till SSRI-behandlade patienter [55]. Någon signifikant skillnad sågs inte, men fler i litiumgruppen hade en minst 50-procentig minskning av depressionsgraden. Cirka en tredjedel av patienterna hade bipolärt syndrom, men effekten var densamma oavsett polaritet.

Ytterligare en studie jämförde litium med brofaromin (selektiv MAO-A-hämmare) hos 51 patienter som inte svarat på maprotilin [26]. Man såg ingen skillnad i effekt mellan de båda tilläggsbehandlingarna, men litiumkombinationen orsakade mer biverkningar.

En studie jämförde litiumtillägg till antingen imipramin eller mirtazapin hos patienter som inte svarat på 4 veckors behandling under blinda förhållanden [11]. Litium gavs sedan öppet med bevarad blindning för de båda antidepressiva preparaten. Fler svarade på litiumpotentiering i imipramingruppen.

I en studie med 44 patienter som svarat ofullständigt på olika antidepressiva, randomiserades patienterna till tillägg av antingen litium eller kognitiv beteendeterapi under ytterligare 8 veckor [31]. Några signifikanta skillnader sågs inte, men litiumgruppen hade den största förbättringen i samtliga skalor. Skattningen skedde utan kännedom om vilken behandlingsgrupp patienterna tillhörde. Flertalet patienter kom upp i litiumnivåer över 0,6 mEq/l, men man fann inget samband mellan koncentration och effekt.

ECT betraktas allmänt som den effektivaste behandlingen vid terapiresistens [38]. I en studie med 30 patienter jämfördes effekten av litium i kombination med tricykliska antidepressiva mot ECT [17]. Man såg likvärdiga effekter, men tolkningen kompliceras av att många av patienterna hade en bipolär sjukdom vilket skulle kunna förklara den goda effekten av litiumtillägget.

Litium har också studerats som tillägg till olika antidepressiva för att påskynda eller förstärka behandlingseffekten vid icke-resistenta depressioner. Denna litteratur sammanfattas senare i kapitlet.

Slutsats: Den systematiska översikt som endast tog med två av de placebokontrollerade litiumstudierna pga brister i metodik eller patientsammansättning har inte värderat den samlade kunskapen på området och därför hamnat i en överdrivet kritisk position [67]. Samtidigt är data inte entydiga och med tanke på att det finns risk för att studier som inte visar positiva effekter förblir opublicerade finns också risken att effekten av litium överskattas. En större randomiserad och placebokontrollerad studie genomförs för närvarande i Storbritannien. Tills vidare finns dock ett måttligt stöd för effekten av litium.

Potentiering med tyreoidhormon

De första försöken att förstärka effekten av antidepressiva med tyreoidhormon gjordes redan på 1960-talet. Ett skäl var det funna sambandet mellan underfunktion i tyreoida och depressiva tillstånd.

Flera öppna studier visade på en snabbare antidepressiv effekt på icke-resistenta depressioner.

Fem randomiserade studier har påträffats av vilka tre är placebokontrollerade och den fjärde jämför T_3 och T_4 (se Tabell 2).

En metaanalys publicerades 1996 [3]. Medförfattare var samma forskare som gjort två av de fyra ingående randomiserade studierna. I metaanalysen inkluderades också flera okontrollerade studier vilket gjorde att effekten föreföll god. Baserar man sig bara på de tre placebokontrollerade studierna ses ingen signifikant effekt. Om en effekt likväl skulle finnas är det fortfarande oklart om T_3 är överlägset T_4 .

Tyreoideahormon har också studerats som tillägg till olika antidepressiva för att påskynda eller förstärka behandlingseffekten vid icke-resistenta depressioner. Denna litteratur sammanfattas senare i kapitlet.

Doshöjning eller preparatbyte?

I de tidigare refererade studierna där doshöjning av fluoxetin jämfördes med imipramin och litiumtillägg föreföll litiumtillägg överlägset doshöjning i den undergrupp som inte alls svarat på 8 veckors fluoxetin-behandling [19,20].

I en annan välgjord studie jämfördes 20 och 40 mg fluoxetin respektive 75 och 150 mg maprotilin hos patienter som inte haft någon effekt av 3 veckors behandling med de lägre doserna [8]. Någon förbättrad effekt uppnåddes inte av den dubblade dosen, men biverkningarna förvärrades.

I flera studier på patienter utan definierad terapiresistens har man funnit en ökad effekt av höga doser venlafaxin [61]. I en direkt jämförelse mellan paroxetin och venlafaxin bland terapiresistenta patienter var höga doser venlafaxin effektivare än paroxetin [52]. Studien redovisar dock patienternas tidigare behandlingshistoria bristfälligt, och det förefaller sannolikt att många patienter redan behandlats utan effekt med andra SSRI-preparat.

En nyligen publicerad studie jämförde tre alternativ när patienterna inte fått en tydlig förbättring (>50 procent reduktion av HRSD) efter 4 veckor på 50 mg och 2 veckor på 100 mg [35]. De totalt 295 patienterna randomiserades till fortsatt behandling med 100 mg, doshöjning till 200 mg eller tillägg av 30 mg mianserin. Man fann att drygt 2 av 3 svarade på fortsatt behandling med 100 mg respektive på kombinationsbehandling, medan effekten var signifikant lägre i gruppen som behandlades med 200 mg. Flertalet patienter visade förbättring under de 2 första veckorna efter randomiseringen.

En första överkorsningsstudie jämförde oxaprotilin (selektiv noradrenalinupptagshämmare) med fluvoxamin [48,49]. Något fler svarade på byte från oxaprotilin till fluvoxamin än tvärtom, men skillnaden var liten. I en andra studie med liknande uppläggning randomiserades 12 patienter som inte svarat på desipramin till fluvoxamin och av dessa svarade hälften på det nya preparatet [71].

En stor studie av patienter med kronisk depression, med eller utan dystymi jämförde imipramin med sertralin [30]. De patienter som inte svarat på något av dessa preparat efter 12 veckor randomiserades till ytterligare 12 veckors behandling med det andra medlet [69]. Mer än hälften av de 168 patienterna svarade på det andra preparatet, utan skillnad mellan de båda preparaten. Biverkningarna var mer uttalade av imipramin.

Kombination med två antidepressiva läkemedel

De mest skiftande kombinationer av både två och tre preparat finns redovisade i fallrapporter och behandlingsserier [33]. Endast sex kontrollerade undersökningar har emellertid identifierats.

I en studie behandlades patienter som inte svarat på tricykliska antidepressiva med mianserin som tilläggsbehandling [40]. De 37 patienter som randomiserades till antingen 30–60 mg mianserin eller placebo behandlades i 3 veckor. Man såg en signifikant större effekt i mianserin-gruppen, men andelen som svarat tillfredsställande redovisas inte.

En liknande studie jämförde tillägg av mianserin till fluoxetin, fortsatt fluoxetinbehandling, samt byte från fluoxetin till mianserin [21]. Patienterna som ingick i studien hade först behandlats med 20 mg fluoxetin utan märkbar effekt. Man fann att kombinationsbehandlingen var signifikant effektivare än fortsatt fluoxetinbehandling, medan skillnaden mot byte till mianserin inte var signifikant.

I den tredje studien jämfördes tillägg av mirtazepin med placebo hos patienter som inte svarat på i första hand SSRI-behandling [14]. Efter 4 veckor hade 7 av 11 på aktiv substans svarat, mot 3 av 15 i placebogruppen. Studien är liten, men välgjord, och skillnaden är signifikant.

Den fjärde studien redovisar tyvärr inte resultaten separat för terapiresistenta och icke-terapiresistenta patienter [36]. För gruppen som helhet, 31 patienter, fann man att tillägg av mianserin eller pindolol till fluoxetin förbättrade behandlingseffekten i förhållande till enbart fluoxetinbehandling.

Således finns fyra studier där tillägg av mianserin, eller det med mianserin besläktade preparatet mirtazepin, visat på signifikant symtomförbättring då inte en första behandling med SSRI-preparat eller tricykliska antidepressiva haft effekt. Man har inte systematiskt studerat interaktionen mellan de olika preparaten vilket är en svaghet.

I den femte studien randomiserades 17 patienter till antingen kombinationen amitriptylin och fenelzin, eller till ECT [15]. Oavsett om patienterna var psykotiska eller inte så var ECT-behandlingen överlägsen läkemedelskombinationen.

Slutligen har en studie undersökt om kombinationen av SSRI-preparatet fluvoxamin och moklobemid ger ökad effekt [18]. Studien använde matchning och inte randomisering för att fördela behandlingsalternativen. Samtliga 36 patienter hade en egentlig depression pålagrad på en dystymi. Patienturvalet är inte typiskt eftersom flertalet var män. De hade inte svarat på behandling i 8 veckor med ett tricykliskt preparat och därefter 6 veckor med fluvoxamin i maximal dos. Hälften av

patienterna behandlades under 6 veckor med tillägg av 600 mg moklobemid, medan den andra hälften fortsatte med 300 mg fluvoxamin. Minskningen i depressionssymtom var signifikant större i gruppen som fick kombinationsbehandling, men skillnaden var av tveksam klinisk betydelse, och den genomsnittliga nivån på de kvarvarande depressionssymtomen var fortfarande betydande. Man anger att 8 patienter svarade på kombinationsbehandling och 4 på fluvoxamin, men redovisar inte vad detta innebär i symtomreduktion.

Studien är därför inte möjlig att dra några tillförlitliga slutsatser från.

Monoterapi med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Den icke-selektiva generationen MAO-hämmare finns endast tillgänglig på licens, och först sedan en resistens eller intolerans mot godkända läkemedel dokumenterats. Preparaten hindrar nerbrytningen av vissa ämnen i födan vilket kan orsaka kraftig blodtrycksstegring. En förutsättning för behandling är därför kostomläggning.

Litteraturen ger ett svagt stöd för effekt av MAO-hämmare i behandlingen av refraktära unipolära depressioner. Flera öppna studier uppvisar visserligen effekt hos hälften av de behandlade, men endast fem kontrollerade studier har påträffats, och ingen av dessa innehöll någon placebojämförelse.

Den första studien är oklart redovisad, använder överkorsningsmetodik, och det är tveksamt om någon äkta randomisering eller fungerande blindning genomförts [39]. Det framgår inte ens klart hur många patienter som ingick i studien.

I en studie av patienter med atypisk depression som inte svarat på behandling med antingen imipramin eller fenelzin, randomiserades 46 patienter som inte svarat på imipramin till fenelzin varvid 31 av dessa svarade på behandlingen [39]. Av 22 patienter som inte svarat på fenelzin hade 9 effekt av imipramin.

De två andra studierna jämför tranylcypromin med brofaromin [47,72]. Det senare var en intressant substans som tillverkaren valde att inte utveckla vidare. Cirka hälften svarade på bägge behandlingarna i den första studien, mot närmare 70 procent i den andra. Studien omfattade även måttligt deprimerade patienter, och det förefaller sannolikt att en del snarare var inadekvat behandlade än terapiresistenta. Åtskilliga hade också bipolär sjukdom.

En liten studie undersökte effekten av höga doser selegilin på terapiresistent depression hos gamla [68]. Endast 13 patienter jämfördes med placebo i en överkorsningsdesign. Selegilin var effektivare än placebo, men effekten var måttlig. I Sverige är selegelin godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom, men i lägre doser än de som användes i studien. I högre doser har selegilin samma farmakologiska egenskaper som de gamla MAO-hämmarna.

Selegilinplåster har prövats på deprimerade patienter utan terapiresistens i två stora studier [1,9]. Effekten visades vara signifikant större än placebo, men förbättringen var måttlig och även efter 8 veckor var flertalet patienter fortsatt deprimerade. Biverkningarna var inte mer uttalande än av placebo, men förutsättningen var en diet utan aminosyran tyramin.

Inga studier där selegilin kombineras med andra antidepressiva medel har identifierats.

Tillägg av buspiron

Även buspiron, som är godkänt för att behandla generaliserat ångestsyndrom, påverkar serotoninsystemet, och har prövats vid terapiresistent depression i två kontrollerade studier [2,34].

Den första studien från Sverige fann ingen effekt av buspiron tillägget i förhållande till placebo [34]. Inte heller i den andra, finska, studien, fann man någon effekt [2]. I en analys i efterhand såg man dock en effekt bland de patienter som hade den djupaste depressionen.

Eftersom detta inte var en frågeställning som formulerades före studiens genomförande är ett sådant resultat inte pålitligt.

Det finns därför inget stöd för användningen av buspiron på denna indikation.

Tillägg av pindolol

Pindolol är en betareceptorblockerare som används mot hjärtsjukdomar. Preparatet har också en blockerande effekt på en typ av serotoninreceptorer i hjärnan (5-HT_{1A}). Öppna studier och vissa, men inte alla, kontrollerade studier av icke-resistenta depressioner har visat att den antidepressiva effekten inträder snabbare då pindolol läggs till [37,50].

Två randomiserade studier av terapirefraktär depression har identifierats [43,51].

Den första studien omfattade bara 10 patienter och visade ingen effekt av 2 veckors pindololtillägg [43].

I den andra studien randomiserades 80 patienter som inte svarat på klomipramin, eller olika SSRI-preparat, till antingen tillägg av 7,5 mg pindolol eller placebo under 10 dagar [51]. Inte heller här sågs någon effekt av tillägget.

En studie där man använt PET-teknik för att mäta pindolols bindning till serotoninreceptorer i hjärnan fann att de doser som använts i kliniska prövningar gav en låg bindningsgrad [53]. Om högre doser skulle gett bättre effekt, eller endast hade orsakat mer biverkningar, är för närvarande okänt.

Således finns inget stöd för användningen av pindolol på denna indikation.

Behandling med antipsykotiska medel vid icke-psykotisk depression

Endast två studier har publicerats där ett antipsykotiskt medel kombinerats med antidepressiva substanser [60,64].

Den första studien gjordes på 78 sjukhusvårdade patienter som inte svarat på minst två olika slags läkemedelsbehandlingar [64]. Endast 2 av dessa var psykotiska. Patienterna randomiserades till 4 veckors behandling med antingen 450 mg moklobemid plus placebo eller samma dos moklobemid plus 100 mg av antipsykosmedlet tioridazin. Svarsfrekvensen var hög och likartad i de båda grupperna. Studien har inte upprepats och det får anses anmärkningsvärt att hela 75 procent av patienterna fick en minst halverad depressionsnivå av den givna behandlingen.

Den andra studien använder det nyare antipsykosmedlet olanzapin som tillägg till fluoxetin[60]. Studien omfattade endast 28 patienter med terapistresistent, icke-psykotisk depression. Patienterna randomiserades till antingen fluoxetin (medeldos 50 mg), olanzapin (medeldos 12 mg) eller en kombination av båda medlen. Studien pågick i 8 veckor, och kombinationen var signifikant effektivare än de enskilda preparaten. I kombinationsgruppen svarade 6 patienter, i fluoxetingroupen 1 och i olanzapingroupen ingen. Med tanke på att studien är liten, och att en större studie inte visat på någon kombinationseffekt saknas idag tillräckligt stöd för att behandla icke-psykotiska depressioner med antipsykotiska medel.

Behandling av psykotiska depressioner

Tillägg av antipsykotiska medel

Vid behandling av depressioner med psykotiska inslag har flertalet studier visat en svag effekt av tricykliska antidepressiva. En studie fann att amitriptylin i kombination med perfenazin gav en bättre effekt än amitriptylin ensamt [62].

En välgjord studie på gamla med psykotisk depression fann däremot ingen tilläggs effekt av kombinationen nortriptylin och perfenazin, men däremot starkt ökad risk för biverkningar [41].

I en studie av en blandad grupp patienter med schizoaffektiv psykos, psykotisk depression och schizofreni med depression jämfördes risperidon med kombinationen haloperidol och amitriptylin [44]. I gruppen med psykotisk depression var kombinationsbehandlingen överlägsen risperidon.

Kombinationen SSRI-preparat och antipsykotiska medel har inte studerats i kontrollerade undersökningar [70].

Flera mindre studier från samma italienska centrum har visat god effekt av SSRI-preparat utan samtidigt neuroleptikatillägg [22,56,74,76].

I en ytterligare studie från samma forskargrupp jämfördes 300 mg fluvoxamin med samma dos fluvoxamin plus 7,5 mg pindolol [73]. Studien omfattade 72 patienter och pågick i 5 veckor. Hela 80 procent av patienterna i båda grupperna svarade, men behandlingseffekten kom signifikant snabbare i gruppen som fick pindololtillägg.

Det är angeläget att se om dessa resultat kan upprepas vid andra forskningscentra. Om det verkligen rör sig om samma slags psykotiska depressioner som diagnossystemen kräver har ifrågasatts [54], men försvaras av författarna [75]. Det är onekligen egendomligt att denna forskargrupp på ett fåtal år lyckats rekrytera flera hundra patienter med psykotiska depressioner, när denna depressionstyp inte är särskilt vanlig och tillståndet inte sällan sådant att informerat samtycke kan vara svårt att få.

Övriga behandlingsalternativ

Ett flertal ytterligare behandlingsprinciper har prövats i kontrollerade studier, men har inte reproducerats, använt metoder som inte är allmänt tillgängliga, eller haft sådana brister i metodik eller tillämpbarhet att de inte refereras ytterligare.

Diskussion

De flesta studier som gjorts av terapiresistent depression är små och/eller har metodologiska brister. I förhållande till problemets vanlighet och allvarlighetsgrad är kunskapsläget djupt otillfredsställande. Många översiktsartiklar blandar resultat från öppna studier och randomiserade undersökningar utan att göra nämnvärd skillnad på bevisvärdet. Flera till synes sofistikerade beslutsträd har publicerats som vid närmare granskning inte förefaller vara mer än konsensusprodukter. Trots försök till standardisering av begreppsapparat och definitioner är det fortfarande stor skillnad mellan de publicerade studiernas patientgrupper. Stora undersökningar, omfattande tusentals patienter, pågår just nu i USA och England av dels värdet med tillägg av litium eller tyreoidea-hormon, dels av olika behandlingsstrategier när en första behandling med SSRI-preparat inte haft effekt. Resultat av dessa kliniska undersökningar kan tyvärr inte förväntas förrän om 4–5 år.

Tabell 1 Placebokontrollerade studier med litium.

Författare År, referens	Patient- antal	Beh- tid	Anti- depressiv behandling	Dosering av litium
Heninger 1983 [24]	Li 8 Pbo 7	12 d	TCA	0,5–1,1 mEq/l
Zusky 1988 [77]	Li 8 Pbo 8	2 v	TCA	300–900 mg/dag
Schöpf 1989, 1994 [58,59]	Li 14 Pbo 13	7 d	TCA	400–800 mg/d (0,6–0,8 mEq/l)
Joffe 1993 [28]	Li 19 T ₃ 17 Pbo 16	2 v	TCA	Li ca 0,7 mEq/l
Stein 1993 [65]	Li 16 Pbo 18	3 v	TCA	Li 250 mg
Katona 1995 [29]	Li 29 Pbo 33	6 v	TCA eller SSRI	400–800 mg
Baumann 1996 [7]	Li 10 Pbo 14	1 v	SSRI citalopram	800 mg
Miljkovic 1997 [42]	Li 6 Pbo 6	4 v	SSRI Fluvoxamin	
Cappiello 1998 [13]		4 v	Desipramin	
Nierenberg 2003 [46]	Li 18 Pbo 17	6 v	Nortriptylin	Li ca 0,6 mEq/l

Effekt av behandling Minst 50% symtom- reduktion	Bortfall	Kvalitet	Kommentarer
Li 5/8 Pbo 0/7	0	Låg, ej randomiserad heterogen grupp, få pat	Flertalet i pbo-gruppen svarade sedan på litium
Li 3/8 Pbo 2/8	0	Låg, heterogen grupp, få pat	
Li 9/14 Pbo 0/13	0	Medel	Svårtydd design, alla i pbo-gruppen fick sedan litium, men då med sämre effekt
Li 10/8 T ₃ 9/17 Pbo 3/16	1 på li	Hög	
Li 6/16 Pbo 4/18	0	Medel	Låg dos litium. Studien fortsatte i 6 v, men då fick båda grupperna litium, men i olika doser
Li 15/29 Pbo 14/32	0	Hög	Bara drygt hälften hade litium >0,4 mmol/l. Även bipolära pat ingick
Li 6/10 Pbo 2/14	0	Hög	Liten studie, kort beh tid, likväl sign effekt
Ingen signifikant skillnad		Låg	Ej randomiserad
Li > pbo (andel "responders") Li = pbo (genomsnittlig symtomreduktion)		Medel	
Ingen signifikant skillnad		Hög	Kronisk depression med flera misslyckade beh försök

Tabell 2 Behandling med tyreoideahormon.

Författare År, referens	Patient- antal	Behandlingstid	Dosering
Steiner 1978 [66]	T ₃ 4 Pbo 4	5 v	25 µg
Gitlin 1987 [23]	16	2 + 2 v	25 µg
Joffe 1990 [27]	T ₃ 19 T ₄ 21	3 v	37,5 µg T ₃ 150 µg T ₄
Joffe 1993 [28]	Li 19 T ₃ 17 Pbo 16	2 v	Li ca 0,7 mEq/l 37,5 µg T ₃
Spoov 1998 [63]	22	4 + 4 v	Li Tyroxin (T ₄)

Effekt av behandling Minst 50% symtom- reduktion	Bortfall	Kvalitet	Kommentarer
T ₃ 3/4 Pbo 3/4		Låg	
T ₃ 0/7 Pbo 4/9		Medel	Överkorsningsstudie
T ₃ 9/19 T ₄ 4/21	2 i T ₃ grupp	Låg	Ingen pbo-grupp
Li 10/8 T ₃ 9/17 Pbo 3/16	1 i li grupp	Hög	
Tyroxin > li		Medel	Överkorsningsstudie. Låga litiumdoser

Referenser

1. Amsterdam JD. A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(2):208-14.
2. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001;62(6):448-52.
3. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(9):842-8.
4. Austin M-P, Souza F, Goodwin G. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients – a quantitative analysis. *Br J Psychiatry* 1991;159:510-14.
5. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157(9): 1429-35.
6. Bauer M, Döpfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:427-434.
7. Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(4):307-14.
8. Benkert O, Szegedi A, Wetzel H, Staab H, Meister W, Philipp M. Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:288-296.
9. Bodkin JA, Amsterdam JD. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1869-75.
10. Browne M, Lapierre YD, Hrdina PD, Horn E. Lithium as an adjunct in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(2):103-10.
11. Bruijn J, Moleman P, Mulder P, van den Broek W. Comparison of 2 treatment strategies for depressed inpatients: imipramine and lithium addition or mirtazepine and lithium addition. *J Clin Psychiatry* 1998;59:657-663.
12. Bschor T, Berghofer A, Strohle A, Kunz D, Adli M, Muller-Oerlinghausen B, et al. How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4):427-30.
13. Capiello A, McDougall CJ, Delgado PL, Malison RT, Jatlow P, Charney DS, et al. Lithium and desipra-

- mine versus desipramine alone in the treatment of severe major depression: a preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(5):191-8.
14. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51(2):183-8.
 15. Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, Linnoila M. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35(5):639-42.
 16. de Montigny C, Cournoyer G, Morissette R, Langlois R, Caille G. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(12):1327-34.
 17. Dinan TG, Barry S. A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(1):97-100.
 18. Ebert D, Albert R, May A, Stosiek I, Kaschka W. Combined SSRI-RIMA treatment in refractory depression. Safety data and efficacy. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119(3):342-4.
 19. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4):379-87.
 20. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study [see comments]. *Am J Psychiatry* 1994;151(9):1372-4.
 21. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech A. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:66-72.
 22. Gatti F, Bellini L, Gasperini M, Perez J, Zanardi R, Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996;153(3):414-6.
 23. Gitlin M, Weiner H, Fairbanks L. Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affective Disorders* 1987;13:267-72.
 24. Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. An effective prescription for treatment-refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(12):1335-42.
 25. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, et al. Partial response and non-response to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):826-37.
 26. Hoencamp E, Haffmans PM, Dijken WA, Hoogduin CA, Nolen WA, van Dyck R. Brofaromine versus lithium addition to maprotiline. A double-blind study in maprotiline refractory depressed

- outpatients. *J Affect Disord* 1994;30(3): 219-27.
27. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990;32(3):241-51.
28. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):387-93.
29. Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR, Lock T, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995;166(1): 80-6.
30. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, et al. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11):598-607.
31. Kennedy SH, Segal ZV, Cohen NL, Levitan RD, Gamar M, Bagby RM. Lithium carbonate versus cognitive therapy as sequential combination treatment strategies in partial responders to antidepressant medication: an exploratory trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64(4):439-44.
32. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 16:18-25.
33. Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002;63(8): 685-93.
34. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(12):664-8.
35. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161(2): 143-51.
36. Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, Campens D, Meltzer HY. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(2):177-82.
37. McAskill R, Mir S, Taylor D. Pindolol augmentation of antidepressant therapy. *Br J Psychiatry* 1998;173:203-8.
38. McCall WV. Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4(3): 315-24.
39. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, O'Cepek-Welickson K, Rabkin JG, Quitkin FM, et al. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry* 1993;150(1): 118-23.
40. Medhus A, Hestekstad S, Tjemsland L. Mianserin added to tricyclic antidepressants in depressed patients not responding to a tricyclic antidepressant alone. *Nord J Psychiatry* 1994;48:355-358.

41. Meyers BS, Klimstra SA, Gabriele M, Hamilton M, Kakuma T, Tirumalasetti F, et al. Continuation treatment of delusional depression in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):415-22.
42. Miljkovic BR, Pokrajac M, Timotijevic I, Varagic V. The influence of lithium on fluvoxamine therapeutic efficacy and pharmacokinetics in depressed patients on combined fluvoxamine-lithium therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(4):207-12.
43. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997;58(10):437-9.
44. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2):111-20.
45. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 16:5-9.
46. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, Montoya HD, Worthington JJ, Tedlow J, et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(1):92-5.
47. Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1993;28(3):189-97.
48. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, et al. Treatment strategy in depression. I. Non-tricyclic and selective reuptake inhibitors in resistant depression: a double-blind partial crossover study on the effects of oxaprotiline and fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(6): 668-75.
49. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, et al. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(6):676-83.
50. Olver JS, Cryan JF, Burrows GD, Norman TR. Pindolol augmentation of antidepressants: a review and rationale. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(1):71-9.
51. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Arch Gen Psychiatry* 1999;56(4):375-9.
52. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999;175:12-6.
53. Rabiner EA, Bhagwagar Z, Gunn RN, Sargent PA, Bench CJ, Cowen PJ, et al. Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: PET evidence that the dose used in clinical trials is too

- low. PG - 2080-2. Am J Psychiatry 2001; 158(12).
54. Rothschild AJ, Phillips KA. Selective serotonin reuptake inhibitors and delusional depression. Am J Psychiatry 1999; 156(6):977-8.
55. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. Neuropsychobiology 1999;40(3): 134-9.
56. Sacchetti E, Conte G, Guarneri L, Calzeroni A, Bertini M. Effectiveness of fluvoxamine and paroxetine in depressives with psychotic features. Human Psychopharmacology 1997;12:277-8.
57. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 16:10-7.
58. Schöpf J, Baumann P, Lemarchand T, Rey M. Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. Pharmacopsychiatry 1989; 22(5):183-7.
59. Schöpf J, Lemarchand T. Lithium addition in endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs: Relation to the status of the pituitary-thyroid axis. Pharmacopsychiatry 1994;27(5): 198-201.
60. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry 2001;158(1):131-4.
61. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. PG. Br J Psychiatry 2002;180.
62. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, et al. The pharmacological treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 1985;142(4): 430-6.
63. Spoov J, Lahdelma L. Should thyroid augmentation precede lithium augmentation – a pilot study. J Affect Disord 1998; 49(3):235-9.
64. Stabl M, Kasas A, Blajev B, Bajetta G, Zochling R, Holsboer-Trachsler E, et al. A double-blind comparison of moclobemide and thioridazine versus moclobemide and placebo in the treatment of refractory, severe depression. J Clin Psychopharmacol 1995;15 (4 Suppl 2): 41S-45S.
65. Stein G, Bernadt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. Br J Psychiatry 1993;162:634-40.
66. Steiner M, Radwan M, Elizur A, Blum I, Atsmon A, Davidson S. Failure of L-triiodothyronine to potentiate tricyclic antidepressant response. Curr Ther Res 1978;23:655-9.
67. Stimpson N, Agrawal N, Lewis G. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. Br J Psychiatry 2002;181:284-94.

68. Sunderland T, Cohen RM, Molchan S, Lawlor BA, Mellow AM, Newhouse PA, et al. High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(8):607-15.
69. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(3):233-9.
70. Weimer E, Braus DF, Cavus I, Thome J. [Augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) with atypical antipsychotics in the treatment of depression]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002;70(4):210-7.
71. White K, Wykoff W, Tynes LL, Schneider L, Zemansky M. Fluvoxamine in the treatment of tricyclic-resistant depression. *Psychiatr J Univ Ott* 1990; 15(3):156-8.
72. Volz HP, Faltus F, Magyar I, Moller HJ. Brofaromine in treatment-resistant depressed patients – a comparative trial versus tranylcypromine. *J Affect Disord* 1994;30(3):209-17.
73. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Lucca A, Smeraldi E, Perez J. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):441-6.
74. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *PG - 1631-3. Am J Psychiatry* 1996; 153(12).
75. Zanardi R, Franchini L, Perez J, Gasparini M, Smeraldi E. Reply to Rothschild 1998. *Am J Psychiatry* 1998; 156:978.
76. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:26-29.
77. Zusky PM, Biederman J, Rosenbaum JF, Manschreck TC, Gross CC, Weilberg JB, et al. Adjunct low dose lithium carbonate in treatment-resistant depression: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(2):120-4.

4. Kombinationsbehandlingar och mer experimentella behandlingar av egentliga depressioner

Slutsatser

Ett stort antal behandlingar har prövats för att påskynda eller förstärka effekten av konventionella antidepressiva medel vid okomplicerade depressiva tillstånd.

Det finns ett visst stöd för att tillägg av mianserin till tricykliska medel eller SSRI-preparat ger en ökad effekt (Evidensstyrka 2).

Det finns ett måttligt stöd för att ett kortvarigt (mindre än 6 veckor) tillägg av bensodiazepiner till antidepressiv behandling ökar följsamhet med behandlingen, och ger en snabbare antidepressiv effekt om sömnsvårigheter eller ångest är framträdande symtom (Evidensstyrka 2).

Det saknas stöd för att potentiering med litium, tyreoidhormon eller pindolol ger en kliniskt relevant förstärkning av behandlingseffekten.

Det saknas också stöd för att tryptofan ensamt eller som tillägg till antidepressiva medel har en kliniskt betydelsefull effekt.

Tillägg av folsyra till antidepressiva läkemedel för att öka effekten har ett visst stöd (Evidensstyrka 2). Behandlingstidens längd är dock inte klarlagd och inte heller optimal dos.

Behandling med s-adenosylmetionin (SAM), en nödvändig substans för ett flertal hjärnfunktioner, som ensamt antidepressivum har ett visst stöd, men behandlingstidens längd och optimal dosering är inte klarlagd (Evidensstyrka 2).

Behandling med testosteron av deprimerade män med låga testosteronnivåer har ett begränsat stöd (Evidensstyrka 3).

Behandling av deprimerade kvinnor i menopaus med östrogen har ett begränsat stöd (Evidensstyrka 3).

Bakgrund

Eftersom tiden tills effekten av antidepressiv behandling blir märkbar kan vara åtskilliga veckor har ett stort antal metoder prövats för att påskynda eller förstärka den antidepressiva effekten.

Litteratursökning

Det finns inga självklara sökbegrepp utan namnen på de olika antidepressiva medlen har kombinerats inbördes och med litium, tyreoidhormon, pindolol, testosteron, östrogen, omega-3-fettsyror, folsyra, tryptofan, s-adenosylmetionin samt med begreppen kliniska prövningar, översiktsartiklar och metaanalys. Sökningen har gjorts i PubMed och Cochrane Library t o m juni 2003.

Kombination av två antidepressiva läkemedel

I fyra studier har kombinationen av tricykliska antidepressiva och MAO-hämmare jämförts med preparaten var för sig [39,46,66,68]. Man såg ingen ökad effekt av kombinationen, men i studien av Young var trimipramin den effektivaste behandlingen [68].

Kombinationen imipramin och mianserin har prövats i en studie med 40 patienter [29]. Efter 6 veckor hade 77 procent i kombinationsgruppen mot 27 procent i imipramingruppen uppnått en mer än halverad depressionsnivå. Man såg inga nya svårare biverkningar av kombinationen.

I en likartad studie jämfördes 20 mg fluoxetin med kombinationen 20 mg fluoxetin och 30 mg mianserin [16]. Några signifikanta skillnader i effekt eller biverkningar sågs inte, men studien omfattade bara 34 patienter.

Kombination av antidepressiva läkemedel och bensodiazepiner

På många håll i världen behandlas deprimerade patienter rutinmässigt med såväl antidepressiva medel som med bensodiazepiner både som ångestdämpande som för sömnen.

Möjligheten att behandling med bensodiazepiner kan ge upphov till ett beroende har dock gjort att en sådan kombinationsbehandling ifrågasätts.

Syftet med kombinationen är att ge en ångestreduktion och en förbättrad nattsömn, innan den specifika antidepressiva effekten uppnåtts.

En metaanalys, baserad på 9 studier, med totalt 679 patienter har publicerats [20]. I denna fann man att risken för avbruten behandling minskade med mellan 20 och 50 procent i gruppen med kombinationsbehandling, och att andelen som uppnått en minst 50-procentig symptomlindring efter 4 veckor var mellan 15 och 66 procent högre. Efter 6 veckor sågs inte längre några säkra skillnader.

Eftersom något beroende av bensodiazepiner inte utvecklas efter några veckors behandling, och den kliniska effekten förefaller relevant, finns det stöd för samtidig behandling med bensodiazepiner under högst 4 veckor, om ångest och sömnproblem är framträdande.

Potentiering av antidepressiva läkemedel med litium

Sammanlagt har fyra placebokontrollerade studier påträffats [10,32, 38,49].

Ingen av studierna visar på någon ökad behandlingseffekt av att lägga till litium till olika tricykliska antidepressiva. Några studier med SSRI-preparat har inte kunnat identifieras.

Potentiering av antidepressiva läkemedel med tyreoidahormon

I en metaanalys ingår sex äldre studier med totalt 125 patienter [3]. I samtliga studier var det antidepressiva medlet tricykliskt och man använde T_3 . Metaanalysen fann att tillägg av tyreoidahormon påskyndade förbättringen av depressionen, men att den slutliga förbättringen inte blev större än i gruppen som inte behandlades med T_3 . Flertalet studier var inte randomiserade och använde inga standardiserade diagnossystem för depression. I en fransk studie av bättre kvalitet sågs också signifikant snabbare effekt av ett tillägg av T_3 till 150 mg klomipramin, men vid studiens slut sågs inga skillnader [55].

Sammantaget finns ett begränsat stöd för att tillägg av T_3 till tricykliska antidepressiva kan ge en något snabbare antidepressiv effekt, men den kliniska betydelsen är osäker.

Potentiering av antidepressiva läkemedel med pindolol

Sammanlagt sju studier, redovisade i tio publikationer har påträffats [8,9,11,42,43,52,60–62,69].

Av dessa har fem likartad uppläggning, och undersöker pindolols tilläggseffekt till olika SSRI-preparat.

Den sjätte jämför tillägg av pindolol under olika lång tid och finner att längre behandling ger bättre effekt [69].

Den sjunde studerar om pindolol påskyndar effekten av ECT [52].

Studierna ger olika resultat, utan att man kan utröna om detta beror på skillnader i de behandlade patientgrupperna. Flera studier finner ingen effekt av pindolol, någon finner en ökad antidepressiv effekt, och i en ses en initialt snabbare effekt som inte kvarstår vid studiens slut.

Sammantaget finns inget tydligt stöd för principen att lägga till pindolol till antidepressiv läkemedelsbehandling.

Behandling av depressioner med tryptofan och 5-hydroxytryptofan (5-HT)

Bakgrund

Tryptofan är en essentiell aminosyra (kan inte tillverkas i kroppen) som har två centrala funktioner. Dels omvandlas den i kroppen till nikotinsyreribonukleotid som är väsentlig för en mängd energikrävande processer i cellerna, dels via 5-hydroxytryptofan till serotonin (5-hydroxytryptamin).

Eftersom störningar i serotoninssystemet antagits vara en av de viktigaste aspekterna i depressionssjukdomarna, har det länge varit av intresse att öka serotoninaktiviteten i hjärnan vid depressioner. Ett stort antal studier har också visat att en snabb, kemiskt framkallad, sänkning av hjärnans serotoninnivåer, orsakar sänkt stämningsläge eller en fullständig depression hos personer med depressionshistoria, oavsett om de behandlas med antidepressiva läkemedel eller inte.

Sedan mitten av 1960-talet har ett stort antal studier försökt klarlägga dels om tryptofan har en egen antidepressiv effekt, dels om tillägg av tryptofan till antidepressiva läkemedel eller ECT kan påskynda eller förstärka den antidepressiva effekten. Tillkomsten av en rad nya antidepressiva läkemedel, och försök med andra slags kombinationsbehandlingar, har minskat intresset för tryptofan. Endast tre randomiserade studier har publicerats de senaste 10 åren, och av dessa gällde en jämförelse med ljusterapi vid årstidsdepression [21] och en annan effekterna vid premensuell nedstämdhet [56].

I USA har tryptofan varit godkänt som kosttillskott, medan det i Sverige klassificeras som läkemedel.

I slutet av 1980-talet rapporterades ett antal allvarliga allergiska reaktioner, det så kallade eosinofiala–myalgiska syndromet [6,24,34,53]. Även om vissa studier talar för att orsaken var en förorening i produktionsprocessen, förefaller även andra faktorer spela in och såväl Läkemedelsverket som FDA förespråkar försiktighet vid användningen av preparatet.

Tryptofan eller 5-HT som ensam behandling

I den metaanalys som gjorts inkluderades endast två studier, eftersom de övriga bedömdes ha fel frågeställning, inte vara randomiserade, eller inte ha någon placebobehandlad kontrollgrupp [50,51]. De två studierna visade båda på en antidepressiv effekt av tryptofan respektive 5-hydroxytryptofan [59,65]. Det totala antalet studerade patienter är dock bara 64 stycken, och det saknades helt långtidsdata för effekt och säkerhet. Författarna har dessutom på tveksamma grunder uteslutit en tredje studie som inte fann några skillnader mellan tryptofan och placebo [15]. Det kan också ifrågasättas om det är korrekt att slå samman två studier som inte använder samma aminosyra.

Stödet för att använda tryptofan som ensamt antidepressivt medel är ytterst svagt.

Tryptofan för att potentiера effekten av MAO-hämmare

De första kombinationsstudierna jämförde MAO-hämmare med en kombination av tryptofan och MAO-hämmare [2,4,22]. Endast en av studierna är randomiserad [2]. Den använder en MAO-hämmare som aldrig funnits i Sverige (nialamid), behandlingstiden är endast 3 veckor, men kombinationsbehandlingen är signifikant effektivare än nialamid givet ensamt.

Inga studier med MAO-hämmare har publicerats sedan 1976, och de metodologiska svagheter i de gjorda studierna gör att några klara slutsatser om kombinationseffekt inte kan dras.

Tryptofan för att potentiера effekten av tricykliska antidepressiva

Endast en studie har jämfört tryptofan med både placebo och kombinationen av tryptofan och ett tricykliskt antidepressivum (amitriptylin). Här såg man ingen signifikant ökad effekt av kombinationsbehandlingen, även om symtomen reducerades något mer i denna grupp.

I tre studier har behandling med klomipramin jämförts med en grupp som också erhöll tryptofan eller 5-HT [36,59,64].

Den första studien, som redan citerats, jämförde tryptofan med amitriptylin, en kombination av de båda preparaten samt med placebo [59]. Studien som pågick i 12 veckor omfattade 120 måttligt deprimerade primärvårdspatienter och fann att de tre aktiva behandlingarna var överlägsna placebo, men inte skilde sig inbördes i effekt.

I den andra studien som pågick i endast 3 veckor såg man en signifikant större antidepressiv effekt av kombinationsbehandlingen trots att endast 24 patienter deltog [36]. Studien omfattade sjukhusvårdade kvinnor och den använda dosen av klomipramin var 150 mg och av tryptofan 0,1 g/kg kroppsvikt. Redovisningen av biverkningar är summarisk och inte särskilt informativ.

I den tredje studien som pågick 4 veckor randomiserades 26 inneliggande patienter av båda könen till antingen 50 mg klomipramin eller till samma dos i kombination med 300 mg 5-HT [64]. Med tanke på den djupa depressionen som patienterna led av är klomipramindosen låg. Man såg en signifikant fördel av kombinationsbehandlingen. Författarna hävdar att inga biverkningar noterades i någon av grupperna.

Tryptofan för att potentiera selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Två studier har påträffats [31,63].

I den första jämfördes zimelidin (ett preparat som avregistrerades pga biverkningar) med kombinationen zimelidin och tryptofan [63]. Endast 25 patienter ingick i studien som varade i 3 veckor. Man fann inga signifikanta skillnader mellan grupperna.

Den andra studien använde istället fluoxetin och pågick i 8 veckor [31].

Under den första veckan var kombinationsbehandlingen effektivare, men sedan sågs inga skillnader. Studien omfattade 39 patienter, men

analysen baserades endast på de 30 patienter som fullföljde hela behandlingen. Av de 9 som avbröt tillhörde 4 placebogruppen och 5 tryptofangruppen.

Tryptofan för att potentiera ECT-behandling

Här har två studier påträffats [17,27]. I den ena gavs tryptofan intravenöst och i den andra som tabletter. Inte i någon av studierna fann man någon förstärkt effekt av tryptofantillägget.

Sammanfattning

Underlaget för att behandla depressioner med enbart tryptofan är svagt, i synnerhet med tanke på den goda effekt- och säkerhetsdokumentationen för en rad läkemedel och psykologiska behandlingar.

Potentiering av tricykliska antidepressiva kan ha en viss effekt, men det saknas helt kunskap om behandlingstidens längd, och doseringen är otillräckligt utredd.

Potentiering av SSRI eller ECT saknar stöd i de publicerade studierna.

Experimentella behandlingar av intresse

Behandling med folsyra och med S-adenosylmetionin (SAM)

Folsyra är ett vitamin som har centrala uppgifter i nervsystemet. Flera studier har funnit att 10–35 procent av patienter med svårare depressioner har låga folsyrenivåer [1,13,19,35]. Studier i andra kulturer och kanske med annan kostsammansättning har funnit betydligt färre med låga folsyrenivåer [30,67]. Såväl folsyra som vitamin B₁₂ påverkar omvandlingen av homocystein till metionin som i sin tur är ett förstadium till SAM. SAM har ett stort antal funktioner i hjärnans ämnesomsättning [12,13].

Låga nivåer av folsyra eller B_{12} medför förhöjda nivåer av homocystein. Detta är en av många riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

Dessa biokemiska fynd har lett till ett antal försök att behandla depressioner med folsyra eller SAM. SAM är i många länder tillgängligt som ett kosttillskott.

Effekten av folsyretillägg till antidepressiva medel har studerats i tre placebokontrollerade studier [15b,23,40], vilka sammanfattats i en Cochranegenomgång [58]. En signifikant effekt sågs, oberoende av patienternas ursprungliga folsyrenivå i blodet. Två av studierna med 151 patienter gällde personer över 18 år, och den tredje med 96 patienter omfattade personer över 65 års ålder.

Studielängden varierade mellan 3 och 24 veckor och det är osäkert hur länge en optimal behandling ska pågå.

SAM har studerats i fem studier, varav två rapporteras i samma publikation, som ensam behandling med imipramin, desipramin och placebo som jämförelser [5,18,26,47]. I en ytterligare studie kombinerades SAM med imipramin respektive placebo [7]. Effekten skiljer sig inte från standarddoser av tricykliska antidepressiva, och samma effekt ses oberoende av om SAM ges som tabletter eller i injektion. I den lilla kombinationsstudien sågs en snabbare och större antidepressiv effekt av SAM-tillägget.

Biverkningarna var få och milda och mindre uttalade än av de tricykliska preparaten.

Endast korttidsstudier har rapporterats, men totalt har cirka 400 patienter behandlats. Eftersom substansen är allmänt tillgänglig har ekonomiska incitament för en mer systematisk utveckling saknats, vilket är en förklaring till den begränsade dokumentationen av denna intressanta, men fortfarande experimentella behandling.

Behandling med omega-3 fettsyror

Fettsyror, speciellt fosfolipider, är nödvändiga för en normal hjärnfunktion [25], men också för många andra centrala kroppsfunktioner. Särskild omega-3 gruppen, som finns i bl a fiskleverolja, har väckt intresse och ett stort antal studier har gjorts för att utröna dess betydelse som förebyggande medel mot cancer och hjärt-kärlsjukdomar. På depressionsområdet har fyra studier påträffats [33,37,41,57].

I tre av dessa har omega-3 eller placebo lagts till en pågående men ineffektiv antidepressiv behandling [37,41,57]. Man fann en signifikant tilläggs effekt, men den optimala dosen är inte klarlagd, och intervallet mellan effektiv och ineffektiv dos förefaller smalt. Man vet inte heller hur länge tilläggsbehandlingen ska fortsätta.

Som ensam behandling fann man inte omega-3 vara överlägset placebo [33].

Behandling med testosteron och andra androgener

Tre studier har identifierats [44,45,48]. I en av dessa användes en ny beredningsform (gel), medan behandlingen i de båda andra gavs som injektioner. Studien av Pope avsåg patienter med terapiresistent depression [45]. Effekten av testosterongel var större än av placebo, men otillräcklig för de flesta patienterna.

Behandling med östrogen

Endast två randomiserade studier har påträffats [28,54]. I den äldre studien ingick 40 djupt deprimerade kvinnor, som inte svarat på flera behandlingar under 2 års tid. Dessa randomiserades till höga doser östrogen eller placebo i en 12 veckors studie [28]. Man fann en signifikant större effekt av östrogen än av placebo, men flertalet av patienterna var fortfarande deprimerade.

Den nyare studien av Soares rekryterade 50 kvinnor i övergångsåldern med olika slags depressiva tillstånd (egentlig depression, dystymi, ”minor depression”) [54]. Under 12 veckor behandlades patienten med antingen

100 µg estradiolplåster eller placeboplåster. Flertalet kvinnor på aktiv behandling blev symtomfria, men försämrades efter studiens avslutning.

En liten studie av postmenopausala kvinnor med matchad kontrollgrupp fann en signifikant antidepressiv effekt av 0,625 mg konjugerat östrogen i jämförelse med placebo [14].

Referenser

1. Abou-Saleh MT, Coppen A. Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(1):78-82.
2. Alino JJ, Gutierrez JL, Iglesias ML. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) and a MAOI (nialamide) in the treatment of depressions. A double-blind controlled study. *Int Pharmacopsychiatry* 1976;11(1): 8-15.
3. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1617-22.
4. Ayuso Gutierrez JL, Alino JJ. Tryptophan and an MAOI (nialamide) in the treatment of depression. A double-blind study. *Int Pharmacopsychiatry* 1971;6(2): 92-7.
5. Bell KM, Potkin SG, Carreon D, Plon L. S-adenosylmethionine blood levels in major depression: changes with drug treatment. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154:15-8.
6. Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, White KE, Mayeno AN, Loegering DA, et al. An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. *N Engl J Med* 1990; 323(6):357-65.
7. Berlanga C, Ortega-Soto HA, Ontiveros M, Senties H. Efficacy of S-adenosyl-L-methionine in speeding the onset of action of imipramine. *Psychiatry Res* 1992;44(3):257-62.
8. Berman RM, Anand A, Cappiello A, Miller HL, Hu XS, Oren DA, et al. The use of pindolol with fluoxetine in the treatment of major depression: final results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 1999;45(9):1170-7.
9. Berman RM, Darnell AM, Miller HL, Anand A, Charney DS. Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(1):37-43.
10. Bloch M, Schwartzman Y, Bonne O, Lerer B. Concurrent treatment of non-resistant major depression with desipramine and lithium: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(1):44-8.
11. Bordet R, Thomas P, Dupuis B. Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Reseau de Recherche et d'Experimentation Psychopharmacologique. Am J Psychiatry* 1998;155(10):1346-51.
12. Bottiglieri T, Hyland K, Laundry M, Godfrey P, Carney MW, Toone BK, et al. Folate deficiency, bipterin and monoamine metabolism in depression. *Psychol Med* 1992;22(4):871-6.
13. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(2):228-32.

14. Carranza-Lira S, Valentino-Figueroa ML. Estrogen therapy for depression in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;65(1):35-8.
- 15a. Cooper AJ, Datta SR. A placebo controlled evaluation of L-tryptophan in depression in the elderly. *Can J Psychiatry* 1980;25(5):386-90.
- 15b. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomized, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121-30.
16. Dam J, Ryde L, Svejsø J, Lauge N, Lauritsen B, Bech P. Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(2):48-54.
17. D'Elia G, Lehmann J, Raotma H. Evaluation of the combination of tryptophan and ECT in the treatment of depression. I. Clinical analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1977;56(4):303-18.
18. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1172S-6S.
19. Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(3):426-8.
20. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2001;65(2):173-7.
21. Ghadirian AM, Murphy BE, Gendron MJ. Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1998;50(1):23-7.
22. Glassman AH, Platman SR. Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *J Psychiatr Res* 1969;7(2):83-8.
23. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990;336(8712):392-5.
24. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990;322(13):869-73.
25. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;60(4):217-34.
26. Kagan BL, Sultz DL, Rosenlicht N, Gerner RH. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1990;147(5):591-5.
27. Kirkegaard C, Møller SE, Bjørn N. Addition of L-tryptophan to electroconvulsive treatment in endogenous depression. A double-blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1978;58(5):457-62.

28. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y. Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(5):550-4.
29. Lauritzen L, Clemmesen L, Klysner R, Loldrup D, Lunde M, Schaumburg E, et al. Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1992;25(4):182-6.
30. Lee S, Wing YK, Fong S. A controlled study of folate levels in Chinese inpatients with major depression in Hong Kong. *J Affect Disord* 1998;49(1):73-7.
31. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, Driver HS, Kennedy SH, Shapiro CM. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(4):337-46.
32. Lingjaerde O, Edlund AH, Gormsen CA, Gottfries CG, Haugstad A, Hermann IL, et al. The effects of lithium carbonate in combination with tricyclic antidepressants in endogenous depression. A double-blind, multicenter trial. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50(2):233-42.
33. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HF, Puryear LJ. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):996-8.
34. Medsger TA, Jr. Tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome. *N Engl J Med* 1990;322(13):926-8.
35. Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Depression and folate status in the US Population. *Psychother Psychosom* 2003;72(2):80-7.
36. Nardini M, De Stefano R, Iannuccelli M, Borghesi R, Battistini N. Treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan combined with chlorimipramine, a double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983;3(4):239-50.
37. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):477-9.
38. Nick J, Luaute JP, Des Lauriers A, Moinet A, Monfort J. [The clomipramine-lithium combination: controlled trial]. *Encephale* 1976;2(1):5-16.
39. O'Brien S, McKeon P, O'Regan M. The efficacy and tolerability of combined antidepressant treatment in different depressive subgroups. *Br J Psychiatry* 1993;162:363-8.
40. Passeri M, Cucinotta D, Abate G, Senin U, Ventura A, Stramba Badiale M, et al. Oral 5'-methyltetrahydrofolic acid in senile organic mental disorders with depression: results of a double-blind multicenter study. *Aging (Milano)* 1993;5(1):63-71.
41. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(10):913-9.
42. Perez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997;349(9065):1594-7.

43. Perez V, Puiigdemont D, Gilaberte I, Alvarez E, Artigas F. Augmentation of fluoxetine's antidepressant action by pindolol: analysis of clinical, pharmacokinetic, and methodologic factors. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):36-45.
44. Perry PJ, Yates WR, Williams RD, Andersen AE, MacIndoe JH, Lund BC, et al. Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(12):1096-101.
45. Pope HG, Jr., Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160(1):105-11.
46. Razani J, White KL, White J, Simpson G, Sloane RB, Rebal R, et al. The safety and efficacy of combined amitriptyline and tranylcypromine antidepressant treatment. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(6):657-61.
47. Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G, Coniglio M, La Greca P, Le Grazie C. Double-blind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women. *Psychother Psychosom* 1993;59(1):34-40.
48. Seidman SN, Spatz E, Rizzo C, Roose SP. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62(6): 406-12.
49. Shahal B, Piel E, Mecz L, Kremer I, Klein E. Lack of advantage for imipramine combined with lithium versus imipramine alone in the treatment of major depression – a double-blind controlled study. *Biol Psychiatry* 1996;40(11):1181-3.
50. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Are tryptophan and 5-hydroxytryptophan effective treatments for depression? A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36(4):488-91.
51. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD003198.
52. Shiah IS, Yatham LN, Srisurapanont M, Lam RW, Tam EM, Zis AP. Does the addition of pindolol accelerate the response to electroconvulsive therapy in patients with major depression? A double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(3):373-8.
53. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322(13):874-81.
54. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(6):529-34.
55. Souche A, Baumann P, Koeb L, Thermo P, Azorin JM, Dufour H. [Treatment of depression by a combination of clomipramine and triiodothyronine]. *Encephale* 1991;17(1):37-42.
56. Steinberg S, Annable L, Young SN, Liyanage N. A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual

- dysphoria. *Biol Psychiatry* 1999;45(3): 313-20.
57. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen W. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:267-71.
58. Taylor MJ, Carney S, Geddes J, Goodwin G. Folate for depressive disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2): CD003390.
59. Thomson J, Rankin H, Ashcroft GW, Yates CM, McQueen JK, Cummings SW. The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychol Med* 1982;12(4):741-51.
60. Tome MB, Isaac MT. Cost effectiveness study of a year follow-up of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and augmentor combination compared with SSRI and placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(4):175-82.
61. Tome MB, Isaac MT. One year real world prospective follow-up study of a major depressive episode of patients treated with paroxetine and pindolol or paroxetine for 6 weeks. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(4):169-74.
62. Tome MB, Isaac MT, Harte R, Holland C. Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(2):81-9.
63. Wälinder J, Carlsson A, Persson R, Wallin L. Potentiation of the effect of antidepressant drugs by tryptophan. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1980;280: 243-9.
64. Wälinder J, Skott A, Carlsson A, Nagy A, Roos BE. Potentiation of the antidepressant action of clomipramine by tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(11):1384-9.
65. van Praag HM, Korf J, Dols LC, Schut T. A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant. *Psychopharmacologia* 1972;25(1):14-21.
66. White K, Pistole T, Boyd JL. Combined monoamine oxidase inhibitor-tricyclic antidepressant treatment: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1980;137(11): 1422-5.
67. Wolfersdorf M, Maier V, Froscher W, Laage M, Straub R. [Folic acid deficiency in patients hospitalized with depression? A pilot study of clinical relevance]. *Nervenarzt* 1993;64(4):269-72.
68. Young JP, Lader MH, Hughes WC. Controlled trial of trimipramine, monoamine oxidase inhibitors, and combined treatment in depressed outpatients. *Br Med J* 1979;2(6201):1315-7.
69. Zanardi R, Artigas F, Franchini L, Sforzini L, Gasperini M, Smeraldi E, et al. How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(6):446-50.

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Projektgrupp

Marie Åsberg

Professor, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Finn Bengtsson

Professor, Institutionen för Klinisk Farmakologi, Hälsouniversitetet, Linköping

Bo Hagberg

Professor, Avdelningen för Gerontologi och Äldrevård, Lunds universitet, Lund

Freddie Henriksson

Civilekonom, medicine doktor, Pfizer AB, Stockholm

Ingrid Håkanson

Projektassistent, SBU, Stockholm

Ingvar Karlsson

Docent, Verksamhet för Neuropsykiatri, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal

Siv Kimbré

Fd avdelningschef, Stockholm

Anne-Liis von Knorring

Professor, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ingvar Krakau

Docent, universitetslektor, Allmänmedicinska enheten, Karolinska Universitetssjukhuset

Aleksander Mathé

Professor, Farmakologiska institutionen, Karolinska Institutet,
Stockholm

Björn Mårtensson

Universitetslektor, Psykiatri Centrum Karolinska,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Håkan Ornander

Psykolog, Lund

Sten Thelander

Projektledare, sakkunnig i psykiatri, SBU, Stockholm

Externa granskare

Bengt-Åke Armelius

Professor i psykologi, Institutionen för Psykologi, Umeå universitet,
Umeå

Per Bech

Professor, dr med, Psykiatrisk Forskningsenhed, Frederiksborg Amt,
Hillerød, Danmark

Lars F Gram

Professor Emeritus i Klinisk Farmakologi, dr med, Institut for sundheds-
tjenesteforskning, Syddansk Universitet, Odense, Danmark

Bengt Mattsson

Professor i allmänmedicin, Avdelningen för Allmänmedicin,
Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet, Göteborg

Lil Träskman-Bendz

Professor, Psykiatriska kliniken, Lunds Universitetssjukhus, Lund

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder.

Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med frågeställningar och depression.

Marie Åsberg

Forskningsprojekt med försäkringsbolaget AFA
(ägt av arbetsmarknadens parter)

Freddie Henriksson

Anställd av Pfizer sedan 2002-09-01

Ingvar Karlsson

Konsultuppdrag åt Orgonon, H Lundbeck AB

Anne-Liis von Knorring

Konsultuppdrag åt Celltech AB

Ingvar Krakau

Forskningsprojekt med finansiering från Astra Zeneca

Björn Mårtensson

Medlem i stipendiekommitté på Ratiopharm AB

Vetenskaplig rådgivare åt Bristol-Myers Squibb AB vid ett tillfälle

Konsultuppdrag åt Bristol-Myers Squibb AB, Eli Lilly Sweden AB och Pfizer AB

Forskningsprojekt med finansiering från Astra Zeneca Sverige AB, Pfizer AB, Wyeth Lederle Nordiska AB och H Lundbeck AB

Övriga i gruppen har inte angivit några potentiella intressekonflikter.

Ordlista

ACTH	Adrenocorticotropt hormon – hormon från hypofysen som stimulerar binjurebarkens utsöndring av kortisol
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (uppmärksamhetsstörning och/eller hyperaktivitetssyndrom). Tillstånd som debuterar i barndomen, men som också kan kvarstå i vuxen ålder
Alexitymi	Oförmåga att uttrycka känslor i ord och benägenhet att istället beskriva dessa i kroppsliga symtom
Amygdala	Mandelformad grupp nervceller under tinningsloben i hjärnan. Central roll i varseblivning och reglering av känslor
Anabola steroider	En grupp hormoner som har det manliga könshormonet testosterons funktion att öka muskelmassan
Anestesia dolorosa	Ansiktssensation som beskrivs som samtidig känslolöshet och likväl svår brännande smärta. Kan uppstå efter kirurgi, efter vissa tandingrepp eller som komplikation till Hortons ansiktsvärk
Anhedoni	Smärtsam oförmåga att uppleva känslor (till skillnad från alexitymi där man inte är medveten om denna oförmåga)
Anticipation	Förväntan
Antagonist	I farmakologisk terminologi en kroppsegen eller syntetisk substans som blockerar en viss slags mottagarmolekyl (receptor) i cellväggen

Antikonvulsiva läkemedel	Medel mot epilepsi, i växande utsträckning använda för att behandla bipolär sjukdom
Autonomi	Självständighet
Bensodiazepiner	En grupp läkemedel som är kramphämmande, ångstdämpande och ofta sömngivande
Bias	Förutfattad mening. I forskningssammanhang ett metodproblem som ökar risken för systematiska tolkningsfel
Bimodal	”Tvåpucklad”. När en fördelning av mätningar ger intryck av att avbilda två skilda grupper
Biopsi	En grupp metoder för att ta ett vävnadsprov från en levande individ
Bipolär	Ordagrant tvåpolig. Syftar på den grupp depressions-sjukdomar som har episoder med både sänkt och förhöjt stämningsläge. Kallades tidigare manodepressiv sjukdom
Cerebrovaskulär	Hjärnans blodkärllsystem
Coping	Anpassningsförmåga
Cut-off-punkter	I förväg bestämd gräns på ett mätinstrument
Cyklotymi	En mildare form av bipolär sjukdom, där svängningarna inte är lika stora
Delirium acutum	Sällsynt akut förvirringstillstånd, förenat med feber, elektrolytrubbning och hög mortalitet. Orsaken är okänd
DST	Dexamethasone Supression Test. Ett laboratorietest för att undersöka i vilken utsträckningen hjärnans normala reglering av cortisolinsöndringen från binjurarna fungerar. Inte sällan patologiskt vid svårare depressioner
Duration	Varaktighet

ECA	The Epidemiologic Catchment Area Study. Den första stora befolkningsstudien av psykisk ohälsa i USA
Ecstasy	En amfetaminliknande kemisk substans som används mycket i klubb- och musikmiljöer
ECT	Elektroconvulsive Therapy. Behandling av djupa depressioner där en elektrisk ström genom hjärnan utlöser ett epileptiskt anfall, men under narkos och med musklerna avslappnade
Endogenicitet	Något som orsakas av inre (biologiska) faktorer
Epidemiologisk	Kommer av epidemiologi – vetenskapen om sjukdomars utbredning och förhållande till olika risk- och häls faktorer
Etiologi	Orsak
Heritabilitet	Ärftlighet
Hypomani	Måttligt förhöjt stämningsläge som inte har manins svårighetsgrad
Incidens	Antalet nya fall av en viss sjukdom under en viss tidsperiod, ofta 1 år
Ischemisk	Syrefattig, oftast i samband med hjärt-kärlsjukdomar
Item	Enskild fråga i frågeformulär eller skala
Kardiovaskulär	Hjärt-kärlrelaterad
Kindlingfenomen	Ett neurofysiologiskt begrepp som syftar på att en nervcell som stimuleras upprepade gånger, utan att hinna återhämta sig efter urladdning, aktiveras av allt svagare impulser. Vissa psykiatriska forskare har försökt applicera detta fenomen på iakttagelsen att episoder av depressions-sjukdomar ibland verkar inträffa med allt kortare friska mellanperioder

Kognitiv	Relaterat till oftast medvetna eller potentiellt medvetna tankeverksamheter
Komorbiditet	Samsjuklighet, ofta syftande på förekomsten av mer än en psykiatrisk störning hos samma person
Kortikosteroider	Samlingsnamn för två slags hormoner som bildas i binjurarna. Glukokortikosteroider är förhöjda vid vissa stresstillstånd, och ibland vid depressioner, särskilt av svårare natur
Kotymi	Ett begrepp som inte är allmänt accepterat, men som syftar på den samtidiga förekomsten av depressiva symtom och ångeststörning utan att dessa var för sig uppfyller kriterier för en formell diagnos
Kronicitet	Långdraget sjukdomsförlopp utan tillfrisknande
Maladaptivitet	Anpassningsstörning
Melankoli	En särskild depressionsform med framträdande kroppsliga symtom, ofta mätbara biokemiska förändringar och svag effekt av ospecifika stödåtgärder
Multiaxial	Flerdimensionell – i psykologi och psykiatri syftande på hur en individs problem och starka sidor måste beskrivas i flera dimensioner (eller utefter flera axlar om man tänker sig ett koordinatsystem)
Narcissistisk	Självcentrerad och med en orealistiskt hög, men samtidigt bräcklig självuppskattning. I svårare former en slags personlighetsstörning
NEMESIS	Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. En stor holländsk studie av förekomsten av psykiska störningar i befolkningen
Neuroleptika	En grupp läkemedel som används främst för att behandla schizofreni och andra psykotiska sjukdomar

NIMH	National Institute of Mental Health. USA:s federala psykiatriska forskningsinstitut som finansierar både laborativ och klinisk forskning med mycket stora belopp
Partiell	Delvis
Patofysiologisk	Mekanismer bakom sjukdomsutveckling
Patoplastisk	Hur egenskaper hos individen påverkar hur en sjukdom yttrar sig
Personår	Risktid för en befolkningsgrupp, dvs den sammanlagda tid som gruppen utsatts för en viss risk
Postpartum	Tiden omedelbart efter förlossningen
Prediktor	Faktor av betydelse för en sjukdoms förlopp eller en behandlings effekt
Prevalens	Den totala förekomsten av sjukdomsfall i en viss befolkning vid en viss tidpunkt
Prodromal-stadium	Tidig sjukdomsfas då bara få eller milda symtom är märkbara
Prospektiv	Framåtriktad – ofta om undersökningar där man följer en grupp över tid
Psykometrisk	Egenskaper hos ett psykologiskt mätinstrument
Puerperalpsykos	En psykos som uppträder veckorna efter förlossningen. Drabbar ungefär 1/1 000 och är oftast uttryck för en underliggande psykisk sjukdom, oftast bipolärt syndrom
Rapid cycling	Bra svensk översättning saknas, men syftar på den grupp personer med bipolär sjukdom som har minst fyra sjukdomsepisoder under 1 år

Recidiv	Återfall (omfattar båda de engelska begreppen ”relapse” och ”recurrence” där det första syftar på återinsjuknande i en pågående sjukdomsepisod och det senare på insjuknande i en ny episod)
Recurrent brief depression	En nu etablerad diagnos som gäller personer som har täta depressionsepisoder som har svårighetsgrad, men inte varaktighet, för att uppfylla kriterierna för egentlig depression
Remission	Tillfrisknande från en sjukdomsepisod
Score	Poängsumman på en eller samtliga frågor i ett psykologiskt instrument
Screening	Samlingsterm för alla metoder att upptäcka sjukdomar tidigt, eller innan de blivit kliniskt märkbara
Sedation	Trötthets- eller lugnframkallande egenskap
Serotonin	Tillsammans med noradrenalin och dopamin de tre klassiska signalämnena som visats vara inblandade i de flesta psykiska störningar
Sociotropi	Personlighetsdrag som kännetecknas av starkt behov av social närhet och bekräftelse
Somatisering	Att omedvetet uttrycka psykiska problem i kroppsliga symtom
Somatiserings-syndrom	En psykisk störning som domineras av ett flertal somatiseringsområden
Somatoforma	Ett samlande namn för olika tillstånd som präglas av somatisering
Submissiv	Undergiven
Suicid	Själv mord

Traumatisera	Orsaka skada (kroppslig eller psykisk)
Unipolär	Depressivt tillstånd som enbart ger symtom i den depressiva eller den maniska riktningen. Enbart maniska syndrom är mycket sällsynta
Vulnerabilitet	Sårbarhet

Appendix 1. Kvalitetsmall

Baserad på olika publicerade mallar och i viss utsträckning anpassad till studier där dubbelblindning inte är möjlig (organisatoriska interventioner, psykoterapi, TMS, VNS). Projektgruppen utarbetade i samarbete med projektgrupperna för ångestbehandling och behandling av beroendeproblem en mall för värdering av såväl intern validitet (minimerad risk för systematiska fel) och extern validitet (grad av generaliserbarhet). Eftersom det inte finns några empiriskt säkerställda samband mellan summan av kvalitetspoäng och studiens trovärdighet användes inte summapoängen som en grund för att utesluta studier. Mallen testades genom att hela projektgruppen läste ett slumpurval av studier och kvalitetsskattade dessa. Interbedömarreliabiliteten var tillfredsställande. På flera områden upprepades bedömningen av samstämmighet i kvalitetsbedömning efter en tids arbete med litteraturgranskning. Även då var överensstämmelsen god.

Eftersom många centrala studier genomförts innan införandet av operationella diagnossystem i mitten av 1970-talet har dessa likväl tagits med. I varje fall i de tidigare europeiska studierna av läkemedel och ECT överensstämmer diagnostiken väl med moderna kriterier. Vissa psykoterapistudier från 1970- och 1980-talen har dock patienter med tveksam klinisk depressionsnivå och dessa redovisas mer för att de beskriver terapeutiska tekniker än för att de ger något tyngre bidrag till effektvärderingen.

Kvalitetsskala, med kriterier

		Helt adekvat = 3	Vissa brister = 2	Oaccep- tabel = 1
Metaanalyser	A. Artikelurval, sökmetod B. Diagnostik C. Behandlings- beskrivning D. Effektmått			
Randomiserade kontrollerade studier	A. Randomiserings- metod B. Blindning C. Patientrekrytering, urval D. Diagnostik E. Kontrollbehandling effektkalkyl F. Underlag för effektkalkyl G. Effektmått H. Multicenterstudie I. Behandlings- genomförande J. Totala behandlings- situationen K. Biverknings- registrering L. Statistisk metod			
Kohortstudier	Hantering av bias			
Fall-kontroll- studier	Hantering av bias			

Metaanalyser

A. Urval. Sökstrategi. Diskussion av publiceringsbias

Högsta poäng får en metaanalys där man angivit sökstrategi och där man även efterfrågat och fått kompletterande data från författare till inkluderade

studier. Man har också redovisat inklusions- och exklusionskriterier. Det ska framgå hur man gjort kvalitetsbedömningen av inkluderade studier. Lägsta betyg ges om inga uppgifter lämnas om sökstrategi och urvalsprinciper, eller om studier av låg kvalitet inkluderats utan särskild diskussion.

B. Diagnostiska överväganden. Heterogenitetsvärdering

Högsta betyg sätts om man gjort separata analyser på subgrupper av studier med samma diagnostiska system. Beräkningar ska också ha gjorts om exklusion av studier med extremt avvikande resultat påverkar analysen. Ej acceptabelt, en 1:a, ges om man slagit samman studier av mycket varierande patientmaterial utan att ens diskutera problem med detta.

C. Behandlingsbeskrivning

Högsta betyg sätts om det antingen kvantitativt eller kvalitativt är visat om variation i behandling påverkar effektstorleken, eller att sådan variation inte förekommer. Det är ett uttryck för dålig kvalitet och ger en 1:a, om man utan diskussion slår samman studier med varierande behandlingsformer och behandlingsintensitet.

D. Effektmått

Högsta betyg ges om man kunnat standardisera effektmått mellan studier eller gjort subgruppsanalyser baserade på valt effektmått. Lägsta poäng ges om man inte diskuterat problemet med val av primärt effektmått i studier med multipla sådana.

Randomiserade kontrollerade studier

A. Randomisering

För en 3:a krävs att det av artikeln framgår att randomiseringen har gjorts på sådant sätt att behandlaren ej kan påverka proceduren. En 1:a ges om patientfördelningen gjorts på basen av besöksdag, födelsedag eller liknande.

B. Blindning

För 3:a krävs att blindningsproceduren beskrivs tydligt och adekvat. När behandlare eller patient inte kan vara ovetande om behandlingstyp (kirurgi, psykoterapi, ECT) krävs istället att behandlingseffekt och biverkningar registreras av en oberoende bedömare utan kännedom om använd behandling. En 1:a ges om blindningen missköts (t ex att placebo och aktiv substans förpackats i olika förpackningar, haft olika storlek etc).

C. Patientrekrytering och urval

För en 3:a krävs att den totala patientpopulationen (t ex alla med den aktuella diagnosen under en viss tidsperiod på en öppenvårdsmottagning) redovisas och vilka skäl som gjort att inte alla potentiellt inkluderbara patienter faktiskt inkluderats. Tiden under vilken patienterna rekryteras ska också vara angiven. En 2:a ges om populationen är adekvat men bara mycket få randomiseras (problem med extern validitet). En 1:a ges till studier där det inte anges hur patienterna rekryterats, eller man inte kan utesluta att det rör sig om friska frivilliga.

D. Kriterier för diagnos och urval

För en 3:a krävs att ett operationellt diagnossystem använts, att man även systematiskt skattat förekomsten av andra psykiska störningar än den behandlade (t ex med speciellt instrument som SCID, eller åtminstone med checklistor för de vanliga axel I- och axel II-diagnoserna), samt att man haft en rimlig lägsta svårighetsgrad på en etablerad skattningsskala som krav för inklusion. En 1:a ges om författarna t ex skriver "patienter som bedömdes behöva behandling med ..." eller enbart använder någon globalskattning som inte närmare redovisas (ses faktiskt inte sällan i studier från 1960- och 70-talen).

E. Typ av kontrollbehandling

För en 3:a krävs att jämförelsebehandlingen är placebo eller att jämförelsen görs med en standardbehandling och att patientantalet är sådant att slutsatser om likhet eller skillnad kan dras (Jones B, Jarvis P, Lewis J, Ebbutt A. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 313;36-39,550: 1996). En 1:a får studier som använt inadekvata doser av kontrollterapin, eller vad gäller psykologiska behandlingar har använt väntelistepatienter som kon-

troller. Skälet till detta är att man i praktiken inte alls vet vilken behandling som väntelistepatienterna faktiskt får.

F. Bortfallsanalys. Underlag för effektberäkning

För en 3:a krävs att effektberäkningen baserats på samtliga patienter som randomiserats och fått minst en dos av behandlingen (ITT, intention to treat). Dessutom ska en separat effektberäkning göras på den population som fullföljer behandlingen (completers). Skäl till varje bortfall ska redovisas (Gillings D, Koch G. The application of the principle of intention-to-treat to the analysis of clinical trials. Drug Information Journal 25;411-24:1991). För en 3:a krävs också att ett primärt effektmått definierats och legat till grund för de huvudsakliga slutsatserna. En 1:a får en studie med stort bortfall, bristfällig redovisning av bortfall eller stark snedfördelning av detta, samt effektanalys enbart som ITT, eller enbart på de som fullföljer, förutsatt att bortfallet skulle kunna påverka resultatet.

G. Effektmått

För en 3:a krävs att använda effektmått baseras på skalor eller metoder som publicerats, inklusive belägg för tillfredsställande reliabilitet och validitet. En 2:a ges om bra skalor använts men inga data om samskattningsresultat, eller att det inte framgår om flera skattat. En 1:a ges om enbart dåligt definierade skalor använts.

H. Multicenterstudie

För en 3:a krävs samma som för F samt att variationen mellan olika centra redovisas och att om något centrum avviker kraftigt med avseende på antal rekryterade patienter eller behandlingseffekt detta diskuteras och separata analyser med detta centrum exkluderat redovisas. Om inga uppgifter redovisas motiverar detta en 1:a.

I. Behandlingens genomförande

För en 3:a krävs att dosering och tid för dositering är rimlig för både test-behandling och referensbehandling. För en 3:a krävs också att följsamhet med

behandling kontrollerats genom koncentrationsbestämning i kroppsvätskor, för en 2:a genom tableträkning. För att en psykologisk behandling ska ges en 3:a krävs att behandlingen utförs av i tekniken utbildade terapeuter med hjälp av manual och att följsamheten med denna kontrolleras genom oberoende analys av inspelade terapissessioner. En 1:a får t ex en studie som pågått under för kort tid, eller använt inadekvata doser av kontrollterapi, eller inte angivit att man försökt uppskatta följsamhet med behandlingen.

J. Redovisning av den totala behandlingssituationen

För en 3:a krävs att man har en god kontroll över behandlingssituationen, att de deltagande patienterna inte får andra behandlingar än de som studien tillåter och att man redovisar i vilket forum behandlingen sker (vissa testinstitut i USA ger mycket torftig information om ramen för behandlingen). En 1:a får en studie som inte uppger om patienterna får annan behandling än den studerade och om man inte ens diskuterar frågan.

K. Biverkningsregistrering

För en 3:a krävs att man aktivt frågat efter biverkningar med hjälp av en strukturerad skala. En 2:a ges om man frågat ostrukturerat om patienten haft några obehag av behandlingen. En 1:a ges om inget skrivs om biverkningar, eller om det bara skrivs att "behandlingen tolererades väl". Psykoterapier har tidigare inte antagits kunna orsaka specifika biverkningar utan enbart kunnat vara utan effekt. Därför är det inte meningsfullt att skatta denna punkt i psykoterapistudier.

L. Statistisk metodik

Även punkt F kan sägas avse dataanalys. Här värderas om eventuella resultat av studien baseras på en rimlig statistisk metodik. För att en 3:a ska ges krävs att använda metoder är adekvata, en bedömning som ibland kan kräva samråd med personer med särskild kompetens i medicinsk statistik. Om man efter det att studien genomförts börjar göra subgruppsanalyser, på basen av kön, ålder, svårighetsgrad, dosering etc, kan dessa ge uppslag till nya studier, men sällan i sig vara någon grund för säkra slutsatser. En 1:a ges om inget skrivs om val

av statistisk metod, eller det är uppenbart att valet av metod är olämpligt eller dess tillämpning felaktigt.

Epidemiologiska studier

Såväl kohort- som fall–kontrollstudier kan vara relevanta att inkludera i arbetet (enkla riktlinjer för bedömning finns i Crombie I. The pocket guide to critical appraisal. British Medical Journal Publishing Group, London 1996). Moderna observationsstudier använder dock ofta sofistikerade metoder för att reducera risken för bias och värdering av dessa kan kräva epidemiologisk specialkompetens.

Regler för inklusion och exklusion av studier

I vissa kvalitetsgranskningar anges regler för exklusion. På basen av publicerade metodologiska studier har beslutats att även inkludera studier av låg kvalitet, men att tillmäta dessa begränsad betydelse och göra speciella beräkningar av i vilken utsträckning medtagande av dessa studier påverkar den samlade effektstorleken.

Appendix 2. Psykiatriska skalor och diagnossystem

BDI Beck Depression Inventory

Ett självskattningsformulär för depression. Finns i en kortare version för primärvård, samt i en ny version BDI-II [32].

Bech-Rafaelsen Melancholia Scale

En delskala baserad på HDRS, men där de specifika depressiva frågorna renodlats [4].

CATEGO

Ett dataprogram för att ställa diagnos enligt PSE (se denna term) [3].

CDI

Childrens Depression Inventory. Intervjuinstrument med 27 frågor för att identifiera depression i åldrarna 7–17 år [24,35].

CES-D

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. Ett självskattningsinstrument med 20 frågor för att screena efter psykisk ohälsa. Det är inte specifikt för depression utan måste kompletteras med en diagnostisk intervju.

CID

Clinical Interview for Depression [29].

CIDI

The Composite International Diagnostic Interview. Ett diagnostiskt intervjuinstrument som ger diagnoser både enligt PSE och DIS (se dessa båda termer) [34].

CIS

The Clinical Interview Schedule. Ett brittiskt intervjuinstrument avsett för lekmannaintervjuare. Används nu i en reviderad version [25].

CODS

Cronholm – Ottosson Depression Scale [9].

CPRS

Comprehensive Psychiatric Rating Scale utvecklad på Karolinska sjukhuset för att mäta ett stort antal psykiska symtom [2]. En delskala för depression MADRS utvecklades samtidigt.

DDES

Duke Depression Evaluation Schedule [40]. En kombination av olika skattningssinstrument som främst används i forskning kring depression hos äldre.

DDI

Depth of Depression Inventory [5].

DIS

Diagnostic Interview Scale. Strukturerat intervjuinstrument från NIMH för att generera diagnoser enligt DSM-III, men adapterat till senare versioner av DSM [33].

DSM

Diagnostic and Statistical Manual. Diagnostisk handbok från American Psychiatric Association. Från och med DSM-III som kom 1980 finns detaljerade regler för hur olika diagnoser ska ställas. Senaste utgåvan är DSM-IV som kom 1994 (en lätt reviderad version DSM-IVTR finns också, men används sällan i studier). Arbetet med DSM-V har påbörjats.

EPDS

Edinburgh Postnatal Depression Scale. En kort självskattningsskala för att värdera depression efter förlossning [8].

Feighnerkriterierna

Ett tidigt försök i USA att ge operationaliserade kriterier för ett begränsat antal psykiatriska diagnoser [15]. En föregångare till RDC och DSM-III.

GAS

Global Assessment of Severity. Global skattning av sjukdomens svårighetsgrad från 100 (perfekt funktion) till 0 (död) [14]. Kallas i lätt modifierad form nu GAF – Global Assessment of Functioning, och är en av de fem axlarna i DSM-systemet.

GDS

Geriatric Depression Scale. Klinikeradministrerat screeninginstrument med 30 frågor [47].

GHQ

General Health Questionnaire. Screeninginstrument för psykisk ohälsa som finns i flera versioner, den mest använda med 12 frågor GHQ-12 [17].

HADS

Hospital Anxiety and Depression Rating Scale. Ett självskattningsinstrument som ursprungligen var tänkt att användas av inlaggande patienter, men som sedan visats fungera väl såväl i primärvård som i befolkningsstudier [6].

HDRS

Hamilton Depression Rating Scale, också förkortad HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression) och HAM-D. En klinikerskala som ursprungligen bestod av 17 items, men som sedan modifierats i ett stort antal längre och kortare versioner [18,19,43].

HSCL

Hopkins Symptom Check List [11]. Självskattningsinstrument. Finns även som delskala för depression, HSCL-D-20.

ICD

International Classification of Diseases, på svenska Klassifikation av sjukdomar. Världshälsoorganisationens (WHO:s) officiella diagnossystem. Sedan 1992 gäller ICD-10, som för psykiatriska diagnoser liknar, men inte helt överensstämmer med DSM-IV.

KABOSS

Skala för bedömning av personlighetsstörning, utvecklad på Karolinska sjukhuset.

Klein

Amerikansk psykiater som beskrivit en viss typ av depression [23].

K-SADS

Barnversion av SADS [7].

MADRS

Montgomery Åsberg Depression Rating Scale. Depressionsskala med 10 frågor utvecklad i syfte att kunna användas i behandlingsstudier [28]. Finns också som självskattningsskala – då med 9 frågor, MADRS-S.

MDD

Major depressive disorder. På svenska egentlig depression.

MFQ

The Mood and Feelings Questionnaire [21]. Screeninginstrument för depression hos barn och ungdomar.

MINI-Mental State Examination

Enkelt screeningtest av kognitiv funktion [16,26].

MMPI

Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Ett mycket omfattande och komplicerat instrument för att mäta personlighetsdimensioner. Finns som många delskalor, även för depressionsbedömning (MMPI-D).

NCS

National Comorbidity Study. Mycket stor befolkningsstudie av förekomsten av psykiska störningar i USA. Nyligen upprepad [22,42].

PRIME-MD

Ett DSM-IV baserat screeninginstrument avsett att användas i primärvården [39].

PHQ

Patient Health Questionnaire. Ett självskattningsinstrument med samma syfte som PRIME-MD [37].

POMS

Profile of Mood States. Självskattningsskala med 65 frågor [27].

PSE

Present State Examination. Ett brittiskt system utvecklat redan på 1950-talet för att öka tillförlitligheten i psykiatriska diagnoser [45].

Raskin

Three-Area Severity of Depression (Raskin) Scale. Observatorsskala som användes mycket i tidigare studier [30].

RDC

Research Diagnostic Criteria. En utveckling av Feigner-kriterierna från St Louis med revideringar och beskrivningar av flera diagnoser [36].

RADS

Reynolds Adolescent Depression Scale [31].

SADS

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Ett strukturerat intervju-instrument för att ge diagnoser enligt RDC [13].

SAICA

The Social Adjustment Inventory for Children and Adolescents [20].

SCAN

Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. En utveckling av PSE i syfte att även kunna generera ICD-10 diagnoser [46].

SCL-90-R

Symptom Check List Revised. Självadministrerat skattningsinstrument med 90 frågor som täcker ett flertal psykologiska dimensioner [10,12].

SCID

The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) [38,44].

SOC

Sense of Coherence Scale. En skala som mäter individens känsla av sammanhang och mening, vilket är en viktig faktor för förloppet av många sjukdomar [1].

van Praag

Diagnoskriterier utvecklade av en psykiater med detta namn [41].

Referenser

1. Antonovsky A. The structure and properties of the sense of coherence scale. *Soc Sci Med* 1993;36:725-33.
2. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1978(271):5-27.
3. Bebbington P, Sturt E, Kumakura N. The study of depressive disorders using the PSE-ID-CATEGO system. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1983;310:55-64.
4. Bech P. The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:252-64.
5. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
6. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69-77.
7. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tàbrizi MA, et al. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42: 696-702.
8. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-6.
9. Cronholm B, Ottosson JO. Experimental studies of the therapeutic action of electroconvulsive therapy in endogenous depression. The role of the electrical stimulation and of the seizure studied by variation of stimulus intensity and modification by lidocaine of seizure discharge. *Acta Psychiatr Scand* 1960;35(Suppl 145):69-101.
10. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:13-28.
11. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. *Behav Sci* 1974;19: 1-15.
12. Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med* 1983;13:595-605.
13. Endicott J, Spitzer RL. Use of the Research Diagnostic Criteria and the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia to study affective disorders. *Am J Psychiatry* 1979;136:52-6.
14. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-71.
15. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26: 57-63.

16. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:812.
17. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustun TB, Piccinelli M, Gureje O, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med* 1997;27:191-7.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
19. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
20. John K, Gammon GD, Prusoff BA, Warner V. The Social Adjustment Inventory for Children and Adolescents (SAICA): testing of a new semistructured interview. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:898-911.
21. Kent L, Vostanis P, Feehan C. Detection of major and minor depression in children and adolescents: evaluation of the Mood and Feelings Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:565-73.
22. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
23. Klein DF. Psychiatric Diagnosis and a typology of clinical drug effects. *Psychopharmacologia* 1968;13:359-386.
24. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985;21:995-8.
25. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med* 1992;22:465-86.
26. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psychiatry* 2002;47:723-33.
27. McNair D. Self-evaluation of antidepressants. *Psychopharmacology* 1974;37:281-302.
28. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
29. Paykel ES. The clinical interview for depression. Development, reliability and validity. *J Affect Disord* 1985;9:85-96.
30. Raskin A, Schulerbrandt J, Reatig N. Factors of psychopathology in interview, ward behavior, and self-report ratings of hospitalized depressives. *J Consult Psychol* 1967;31:270-8.
31. Reynolds WM, Miller KL. Depression and learned helplessness in mentally retarded and nonmentally retarded adolescents: an initial investigation. *Appl Res Ment Retard* 1985;6:295-306.
32. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998;31:160-8.
33. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:381-9.

34. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.
35. Smucker MR, Craighead WE, Craighead LW, Green BJ. Normative and reliability data for the Children's Depression Inventory. *J Abnorm Child Psychol* 1986; 14:25-39.
36. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35: 773-82.
37. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999;282:1737-44.
38. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.
39. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749-56.
40. Steffens DC, O'Connor CM, Jiang WJ, Pieper CF, Kuchibhatla MN, Arias RM, et al. The effect of major depression on functional status in patients with coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 319-22.
41. van Praag HM, Uleman A.M, Spitz JC. The vital syndrome interview, a structured standard interview for the recognition and registration of the vital depressive symptom complex. *Psychiatr Neurol Neurochir (Amst.)* 1965;68: 329-346.
42. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293-9.
43. Williams JB. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251 Suppl 2:II6-12.
44. Williams JB, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:630-6.
45. Wing JK. At the research front – standardizing clinical diagnostic judgements the PSE-CATEGO System. *Aust N Z J Psychiatry* 1980;14:17-20.
46. Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, et al. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93.
47. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37-49.

Innehåll, Volym 2

5. Läkemedelsbehandling av depression vid samtidig kroppslig sjukdom
6. Farmakologisk långtidsbehandling av depressioner
7. Elektrokonvulsiv behandling vid depression
8. Transkraniell magnetisk stimulering (TMS)
Vagusnervstimulering (VNS)
9. Ljusbehandling och andra behandlingar av vinterdepressioner
10. Antidepressiv effekt av johannesörtextrakt
11. Upptäckt och behandling av depression i primärvården
12. Effekten av behandling med farmaka vid depression hos barn och ungdomar
13. Läkemedelsbehandling av äldre med depression
14. Behandling av akut mani
15. Bipolär sjukdom – långtidsbehandling med läkemedel
16. Hälsoekonomiska aspekter på depressionssjukdomen

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Bindningar och jäv

Ordlista

Appendix 1. Kvalitetsmall

Appendix 2. Psykiatriska skalor och diagnossystem

Innehåll, Volym 3

Psykologisk behandling

SBU:s sammanfattning och slutsatser

17. Effekt av psykologisk behandling vid depression

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Bindningar och jäv

Ordlista

Appendix 1. Kvalitetsmall

Appendix 2. Psykiatriska skalor och diagnossystem

Rapporter *publicerade av SBU*

Gula rapporter

Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
Att förebygga karies (2002), nr 161
Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
Behandling med östrogen (2002), nr 159
Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2
Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2
Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153
Behandling av astma och KOL (2000), nr 151
Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150
Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2
Behandling av urininkontinens (2000), nr 143
Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146
Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142
Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139
Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138
Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1
Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2
Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1
Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1 + nr 135/2:2
Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134
Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2
Behandling med östrogen (1996), nr 131
Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1
Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), nr 129/2
Mätning av bentäthet (1995), nr 127
Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126
Trafikolycksfall (1994), nr 122
Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121
Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118

Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117
Slaganfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmärgstransplantation (1991), nr 109
Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108
Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104
Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107
Stötvågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106
Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Evidensbaserad äldreomsorg (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), nr 154, Ges ut av Liber
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient-läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140
Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137
Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132
Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128
Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124
Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123
Behov av utvärdering i psykiatri (1992), nr 112

Alertrapporter

Utvärdering av nya medicinska metoder. Finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Rapporter på engelska

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160e
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156e
Radiotherapy for Cancer – A Systematic Literature Review (2003), no 162/2
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4e
Chemotherapy for Cancer (2001), no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141e

Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
 Suppl 739 (1997), 127/suppl
 Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130e
 Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
 Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
 Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer,
 Suppl 9 (1996), 126/suppl
 Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), 125e
 Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
 Suppl 737 (1995), 121/suppl
 CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), 120e
 Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), 119e
 Stroke (1992), 116ee
 The Role of PTCA (1992), 115e
 The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), 107e
 Preoperative Routines (1989), 101e

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

Regeringens uppdrag till SBU innebär i korthet följande:

- SBU ska utvärdera hälso- och sjukvårdens metoder genom att systematiskt och kritiskt granska det vetenskapliga underlaget på området.
- SBU:s utvärderingar ska omfatta såväl medicinska aspekter som etiska, sociala och ekonomiska konsekvenser av att medicinska och odontologiska metoder sprids och tillämpas.
- SBU:s utvärderingar ska sammanställas, presenteras och spridas på ett sådant sätt att alla berörda har möjlighet att ta del av kunskaperna.
- SBU ska genom informations- och utbildningsinsatser medverka till att dessa kunskaper används för att rationellt utnyttja givna resurser inom hälso- och sjukvården.
- SBU ska tillvarata nationella och internationella erfarenheter och resultat på området samt vara ett fokus i Sverige när det gäller utvärdering av medicinska metoder. Arbetet ska bedrivas på ett sådant sätt att verksamheten röner framgång och respekt såväl nationellt som internationellt.