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 ohälsa[1] 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 perinatala 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, arbetsoförmåga, 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, korrigerade 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 lekmän[2], 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 vånda, 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 okänslighet[3]. 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 dager[4]. 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 upphöra[5]. 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 Tegnérs 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 hinder[6]. 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 irritabla 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 samvetskval 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 paranoida 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, ängslan, 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 innebar 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 lekmannaintervjuare i epidemiologiska studier [479]. DIS fick en omfattande användning i den dittills största psykiatriskt 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, antisocial 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 datoradministrerad 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 vårdsammanhang [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 symtomatologin 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 bedömaren 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].

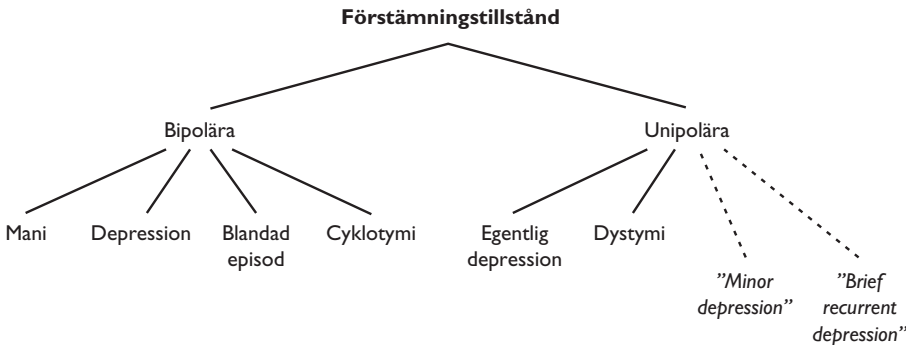
Klassifikation

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 ”psykogen” [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 förstämningstillstånd. 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 tilläggsspecifikation.

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 tankeinnehållet 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 bottenlärda 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 symtom 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 fällor 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 dexametasonsuppressionstestet (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 viktnedgång 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 förstämningssjukdomar 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 hävdat 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 sammanhänga med intervjumetodiken. 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 intervjua 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-IIIR- 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 sammanhänga 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 psykiatriskt–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 förhanden 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 symtomfria 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 (genomsnittsålder 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 ε4-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 klent 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 depressionssymtom 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 depressionssynpunkt 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 depressionsförkomst 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 flickar, 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 copingfunktioner, 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 symtom [602]. Puerperalpsykos anses ofta höra till de bipolära affektiva tillstånden [292]. Det är ett ovanligt tillstånd och förekommer efter omkring var tusende förlossning. Risken att drabbas av en manisk eller depressiv episod är förhöjd för den som haft en pueperalpsykos, 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 sammanhänga 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 depressionstillstånden. 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 psykiatrin 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 förstagradssläktingar.

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 vältaligt 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 förstagradssläktingar till grund för en klassifikation av unipolär depression, där han skiljer mellan familjär ren depression (Familial Pure Depressive Disorder) och depressionsspektrumsyndrom (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. Maladaptivitetskriteriet 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 paranoida), 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 Axel 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 kranskärlssjukdom 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 kranskärlssjukdom 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 trombocytaggregation, 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 kranskärlsjukdomen [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 parkinsonpatient, 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 litteraturöversikt 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 artriten 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 sammanhänga med immunologiska reaktioner med cytokinfrisättning i samband med cancern. 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 kranskärlssjukdom 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. Partnerns sjukdom innebar inskränkningar i sociala och fritidsaktiviteter, inkomstbortfall och avsevärda påfrestningar i äktenskapet. Vissa aspekter av partnerns beteende

var speciellt svåra att stå ut med, som negativism, olycklighet, isoleringstendens 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]. Inemot 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 kvarstått 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 önskningar 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 suicidtalen sjunkit tydligt i Sverige, liksom i flera andra västländer. Det har föreslagits att denna minskning av suiciden kan sammanhänga med bättre behandling av depression. Så beskriver t ex Isacsson ett samband mellan antidepressivaförskrivning 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 suicidtalen 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 suicidtalen i Australien.

Det finns därför viss anledning att tro att den ökade förskrivningen av framför allt serotoninupptagshämmande läkemedel har ett samband med minskningen av självmorden. Det är inte självklart att detta samband har en uteslutande farmakologisk förklaring. Det kan naturligtvis också hänga samman med att de förskrivande läkarna blivit mer benägna 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 inlärning 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-sömnsperioden 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 dexametasonsuppressionstest [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 samspelet mellan noradrenalin- och serotoninsystemen 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 (^{3}H)-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	**Glutamaterga systemet**
Antidepressiva, och ECT, påverkar 5-HT2-receptorer (fastän åt olika håll)	Stress ökar glutamatstimuleringen
	Litium ökar glutamatupptaget
Noradrenalinsystemet	Lamotrigin som har antidepressiv effekt minskar glutamatfrisättningen
Sänkt MHPG i CSF och urin	Ketamin har ev antidepressiva effekter
Ökad plasmakoncentration av noradrenalin	Antidepressiva minskar NMDA receptor-uttrycket
Flacka neuroendokrina svar på clonidin	Neuronal atrofi och förändrad dendritkonfiguration (mkt indirekt)
Ändrad α2- och β-adrenoceptortäthet och reaktivitet på perifera celler och i vissa områden av hjärnan post mortem	**GABA-erga systemet**
Antidepressiv effekt av noradrenalin-upptagshämmare	Minskade koncentrationer av GABA i CSF och plasma
Minskad arteriovenös differens av noradrenalin metaboliter över vena jugularis interna	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 feedbackhämning
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 (aminosyran tryptofan, som nervcellerna använder som utgångspunkt för serotoninsyntes, 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-HT_2-receptorn relaterats till depression. Bland annat har man använt positronkamerateknik för att åskådliggöra fördelningen av 5-HT_2-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 serotoninsystemet, 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 serotoninsystemet, 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 cortext 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 stressystemet 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) noradrenalinkoncentrationerna 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-1α, IL-1β, 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 välavgränsade 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 nervcellsdöd 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* (pannlobens 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 neuronen och rafekärnorna och de serotonerga neuronen, 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 sammanhängade 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 byggt 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.

Inlärd 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 inlärd hjälplöshet [511]. Inlärd hjälplöshet kan gå tillbaka med antidepressiv behandling, som i likhet med den kliniska situationen måste utsträckas under längre tid.

Inlärd 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 besegrat 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 rått- 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 beteendeterapin. Samtidigt skedde en utveckling inom beteendeterapin 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 beteendeterapin, åtminstone i USA, kommit att motsvara huvudfåran inom beteendeterapin, 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 beteendeterapin, medan den kognitiva terapin 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 beteendeterapi[8] [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 förstagradssläktingar (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 förstagradssläkting 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 ”trinucleotid 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 apmammor som utsätts 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 ”stressade” 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 litteraturöversikt 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 stressystemet.

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 forskning[9] [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 aktuella[10]. 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 karakteristikum – ett övermått av kroppsvätskan svart galla – men också som ett personlighetsdrag som disponerar för sjukdomen melankoli (vulnerabilitetsmodellen). Sjukdomen melankoli (nosos melancholiké) kan enligt denna modell också ses som en extrem variant av personlighetsdraget (typos 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 Neuroticismdimensionen 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 ängslan 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 högriskindivider (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 belägg 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 relaterat till depression men i omvänd riktning mot neuroticism, så att depression är relaterat 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 karakteristiskt 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 hel 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 behandlingsföljsamhet

En aspekt av personlighet och dess relation till depression som inte studerats i den utsträckning den förtjänar är personlighetens betydelse för behandlingsföljsamheten. 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 tider[11] 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 kronicitering (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”-fenomen, 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 genetiken 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 uppmärksammats 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 underprivilegierat 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 psykoser, 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 välbehag, 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 serotoninsystemet 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 serotoninsystemet 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 kolesterolnivåer 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 serotoninsystemet [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 depressiogena 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 tamoxifenbehandlade kvinnorna under de 5 år studien pågick [137].

Övriga läkemedel

Bland de övriga läkemedel som eventuellt kan ge depression som biverkan har nämnts *H_2-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 depressiogena. 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 vuxendepression 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 depressionssjukdomen? 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 placeboreaktionen. 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 inlärd 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-Setala 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 folkhälsokommitten, underlagsrapport nr 10, Psykisk ohälsa; 1999.

8. Ahlberg AC, Ljung T, Rosmond R, McEwen B, Holm G, Akesson HO, Bjorntorp 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 Paolo, 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. Multidimensional 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 excercise 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). Interrater 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. Asessment 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 Psychiat. 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 compara-

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, Tremeau 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 (originalets titel: 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 Psychiat. 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. Fras 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, Nesselroade 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, Schlesser 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. Grigoroiu-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, Ojesjo 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 Psychiat. 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, Ehnvall 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 cogntiive-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-HTR2A 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, Angelsiöö L, Berg G, Ekström CM, Gunnervik C, Nordin C, Sydsjo 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, Caliari B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D, Tondo L. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. Compr Psychiatry. 1983; 24:249-58.

324. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo 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 serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. Lancet. 1969;I: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 faktorers 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, Hippius 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. Psychdynamics. 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. Psychoneuroimmunology 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 Psychiat. 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, Traballesi 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 Tiburg 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 parmacology and biochemistry of depression. Diseases of the Nervous Sustem. 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 abstention 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 Burnout 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, Punamaeki 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, Punamaki 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-Evenden 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, Haukkala A, Viinamaki 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, Kalaria 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 Psychiat. 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 Psychiat. 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 longtiduinal 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, verstion 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 Psychiat. 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. Utmattningssyndrom – 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, Ekbom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry. 2001;58: 844-50.