

Abstract

The appearance and manifestation of neurocognitive deficits as a part of the depressive pathology, does not only affect the course of the disease, it might also lead to significant negative consequences for the individual, even post remission. This thesis reviews neurocognitive deficits in depression, and discusses the symptomatology, pathogenesis and aetiology of this phenomenon. The consequences of being cognitively impaired as a part of the depressive disorder are discussed through a view on the prospect of response to treatment, the influence on depressive individuals everyday functioning and on the risk of relapse.

Despite great heterogeneity in the research field, a considerable amount of research suggests a tendency of widespread neurocognitive impairments in depressive subjects, especially in the domains of executive function, memory and attention. These impairments seem to worsen with more severe types of depression, and to remain in some degree after remission. Moreover recurrent depression seems to correlate with neurocognitive deficits.

Dysfunctional cognition in depression primarily influence the individuals' ability to perform tasks that demand control and consciousness, and this impairment can cause an important influence on the clinical picture of depression. The pathophysiological mechanisms underlying these impairments seem to involve functional and structural changes in the brain. Hippocampus and prefrontal cortex are especially affected, possibly due to a dysregulation of the brains cortisol levels. Regarding the aetiology of neurocognitive dysfunctions in depression, and whether these are trait- or state like symptoms, this thesis presents a model that incorporates both understandings. This model holds both cognitive and neurological aetiologies. The model also illustrate how the appearance of neurocognitive deficits in depression, might increase the risk of evolving even more severe deficits, if another depressive episode occurs.

It is argued that neurocognitive deficits has an inhibitory effect on the response of psychotherapy for depression and that remaining deficits after remission can cause a negative influence on the individuals social relations, work functions and the psychological wellbeing in general. These factors are important in relation to depressive relapse. Therefore it seems possible, that neurocognitive deficits might contribute to the understanding of the high risk of relapse in depression.

Further research in assessment and psychotherapeutic treatment of neurocognitive deficits in depression is needed.

*Hvorfor jeg er så nedtrykt, ved jeg ikke. ...
Hvad dette kommer af, hvordan jeg fik det, hvad det består af,
hvad det er for noget, er mig endnu så ganske uforklarligt.
Det tungsind gør mig til en sådan tåbe, at jeg bliver næsten
fremmed for mig selv.*

(Antonio i Shakespeare: Købmanden fra Venedig)

Indholdsfortegnelse

1. INDLEDNING	1
1.1. Afgrænsning	3
1.1.1. Afgrænsning af målgruppe	3
1.1.2. Afgrænsning af det teoretiske felt	3
1.1.3. Afgrænsning af diskussionsområde	5
1.2. Begrebsafklaring	5
1.2.1. Neurokognitive deficits	5
1.2.2. Depression	5
1.2.3. Træk og Tilstand	5
1.3. Læsevejledning	6
1.4. Metode	8
FØRSTE DEL.....	10
2. LITTERATURREVIEW	10
2.1. Generelle søgekriterier for reviewet	10
2.2. Review: Første del	11
2.2.1. Indsamling	11
2.2.2. Gennemgang af resultater	12
2.2.2.1. Faser af depression	12
2.2.2.2. Specifikke forhold omkring depression	16
2.2.2.3. Opsummering af resultater: Første del	18
2.3. Review: Anden del	19
2.3.1. Indsamling	19
2.3.2. Eksekutive funktioner	20
2.3.2.1. Generelle resultater	21
2.3.2.2. Deficits i specifikke eksekutive funktioner	21
2.3.2.3. Modererende variable	24
2.3.2.4. Opsummering	24
2.3.3. Hukommelse	25
2.3.3.1. Generelle forstyrrelser	26
2.3.3.2. Deficits i specifikke domæner af hukommelsen	27
2.3.3.3. Opsummering	29
2.3.4. Opmærksomhed	30
2.3.4.1. Deficits i lavere og højere opmærksomhedsfunktioner	31
2.3.4.2. Top-down vs. bottom-up dominerede opmærksomhedsprocesser	32
2.3.4.3. EEG studier og selektiv opmærksomhed	33
2.3.4.4. Kognitive opmærksomhedsdeficits vs. kognitive opmærksomhedsbias	34
2.3.4.5. Opsummering	34
2.4. Samlet opsummering for litteraturreview	35
ANDEN DEL	37

3. SYMPTOMATOLOGI.....	37
3.1. <i>Depressionskriterier, motivation og psykomotorik</i>	38
3.1.1. <i>Bottom-up og top-down</i> processering.....	39
3.1.2. Kriterier for klinisk depression.....	39
3.1.3. Psykomotorisk Tempo.....	42
3.1.4. Motivation	43
3.2. <i>Hukommelse</i>	44
3.2.1. Procedural og deklarativ hukommelse	44
3.2.2. Specifik, generel og autobiografisk hukommelse.....	45
3.2.3. Prospektiv hukommelse.....	47
3.2.4. Hukommelse og læring.....	49
3.2.5. Subjektive oplevelser af kognitive svækkelser.....	49
3.2.6. Konsekvenser af hukommelsesdeficits for depressive	50
3.3. <i>Opmærksomhed</i>	50
3.3.1. Kognitiv opmærksomhedskontrol	51
3.3.2. Konsekvenser af opmærksomhedsdeficits for depressive	55
3.4. <i>Eksekutive funktioner</i>	56
3.4.1. Eksekutive delelementer.....	57
3.4.2. Konsekvenser af eksekutive deficits for depressive	59
3.5. <i>Samlet opsummering for symptomatologien</i>	60
4. PATOGENESE	61
4.1. <i>Hukommelse</i>	62
4.1.1. Hipocampal volumenreduktion ved depression	63
4.1.1.1. Global volumenreduktion i hippocampus og neurokognitive deficits.	63
4.1.1.2. Lokale ændringer i hippocampus og neurokognitive deficits	64
4.1.1.3. Konsekvenser ved hipocampal volumenreduktion	64
4.1.2. Forhøjet kortisolniveau og hippocampus	65
4.1.3. Patogenetiske mekanismer bag overgenerel hukommelse ved depression	67
4.1.4. Neurokognitive deficits ved svær og recidiv depression.....	68
4.1.5. Opsummering	70
4.2. <i>Eksekutive Funktioner</i>	70
4.2.1. Funktionelle forandringer i hjernen.....	71
4.2.2. Strukturelle forandringer i hjernen.....	73
4.2.3. Opsummering	74
4.3. <i>Opmærksomhed</i>	75
4.3.1. Opsummering	78
4.4. <i>Generelle faktorer for patogenetiske mekanismer bag neurokognitive deficits ved depression</i>	78
5. ÆTIOLOGI.....	79
5.1. <i>Den bio-psyko-sociale model</i>	80
5.2. <i>Sårbarheds-stress modellen</i>	81
5.3. <i>Tilstand</i>	82
5.3.1. Tilstand: Kognitiv årsagsforklaring, 1.....	82

5.3.2. Tilstand: Kognitiv årsagsforklaring, 2.....	83
5.3.3. Tilstand: Neurologisk årsagsforklaring	84
5.4. <i>Træk</i>	86
5.4.1. Træk: Kognitiv årsagsforklaring	87
5.4.2. Træk: Neurologisk årsagsforklaring.....	88
5.5. <i>Opsummerende diskussion</i>	91
TREDJE DEL	97
6. KONSEKVENSER AF NEUROKOGNITIVE DEFICITS VED DEPRESSION.....	97
6.1. <i>Konsekvenser for psykoterapeutisk behandlingsrespons</i>	97
6.2. <i>Konsekvenser for daglig funktionsevne og psykisk velvære</i>	102
6.2.1. Afklaring af funktionsevne.....	103
6.2.2. Empiriske fund vedrørende deficits og funktionsevne	104
6.2.3. Sociale relationer	105
6.2.3.1. Sociale interaktioner.....	105
6.2.3.2. Nære relationer.....	107
6.2.4. Arbejdsmæssige forhold.....	107
6.2.4.1. Problemløsning.....	108
6.2.5. Psykisk velvære	110
6.2.6. Opsummerende diskussion	111
6.3. <i>Konsekvenser for tilbagefald</i>	112
7. KONKLUSION.....	119
8. PERSPEKTIVERING	121
9. REFERENCELISTE.....	125

1. Indledning

Denne afhandling beskæftiger sig med neurokognitive deficits ved depression.

Depression er en psykisk lidelse, der i ICD-10 betegnes som værende karakteriseret ved kernesymptomerne nedtrykhed, nedsat lyst eller interesse samt nedsat energi eller øget træthæd (WHO ICD-10, 2012,p.22).

Ifølge WHO er affektiv lidelse, herunder depression, den mest almindelige type psykiske lidelse næstefter angstlidelser, (WHO, 2004, p.2585) og det estimeres, at der for unipolar depression er en prævalens på 4.1% på globalt plan (Waraich et al 2004, p.131). I Danmark estimeres det, at hver femte eller sjette borger i løbet af sit liv vil udvikle en depression (Gade et al, 2009, p.400; Psykiatrifonden, 2016)

Depression er således en udbredt psykisk lidelse, der medfører store samfundsmæssige omkostninger både i forhold til tabt arbejdsfortjeneste og i forbindelse med den akutte behandling af depression. Dertil følger omkostninger vedrørende behandling af somatiske tilstande, livsstilssygdomme og sociale problemstillinger, der ofte følger i kølvandet på en depression (Videbech et al., 2010, p.115: Danske Regioner, 2009).

Udover at være udbredt og omkostningsfuld, har depression en høj tilbagefaldsprocent. Ifølge Psykiatrifonden får cirka to ud af tre depressive et eller flere tilbagefald (Psykiatrifonden, 2016), hvilket selvsagt øger omkostningerne yderligere.

For individet er depression og dens recidiverende tendens ligeledes omkostningsfuld både økonomisk og personligt. Foruden den invaliderende effekt lidelsen har på den depressionsramte under selve den depressive episode, kan depression have adskillige negative konsekvenser for den depressive på lang sigt. Dette gælder bl.a. ensomhed, svækket arbejdsdygtighed, højere forekomst af livsstilssygdomme og demenslidelser samt ikke mindst en stærkt forhøjet risiko for selvmord (Simonsen & Møhl, 2010, pp.339f). Generelt set er depression slet og ret ligestillet med et efterfølgende markant lavere psykosocialt funktionsniveau, der ser ud til at forværres i takt med antallet af depressive episoder (ibid.). I en artikel af Poul Videbech publiceret i *Månedsskrift for Praktisk Lægegering* (2005) anslås det, at 30-40% af depressive ikke kan hjælpes med den nuværende tilgængelige behandling (ibid.).

Set i lyset af den høje tilbagefaldsprocent, behandlingsresistens samt de store konsekvenser depression har på samfunds- og individplan, er det nærliggende at stille spørgsmålstegn ved, hvorvidt den nuværende behandling af depression er tilfredsstill-

lende. For at kunne besvare dette spørgsmål er det nødvendigt yderligere at undersøge specifikke faktorer ved lidelsen, der evt. kan bidrage til at forklare behandlingsresistens, tilbagefald samt den mindskede livskvalitet efter endt behandling.

Depression som psykisk lidelse er, på trods af megen forskning, endnu ikke velafklaret ift. de behandlingskrævende symptomer. Forskning inden for depression og depressionsbehandling, er i stadig udvikling og der er mange tilgange, som potentielt kan bidrage til, at lidelsen fremtidigt kan forstås og behandles bedre (Wu et al., 2015). Poul Videbech omtaler i sin artikel vedrørende depression, stress og hjernefunktion (2005), at depression i en moderne neuropsykiatrisk opfattelse kan betragtes som en samlebetegnelse for flere forskellige sygdomme, hvor f.eks. hormonelle forandringer kan føre til én type depression, og strukturelle forandringer i hjernen kan føre til en anden type depression. Ud fra denne betragtning synes det nærliggende at bevæge sig nærmere ind på hvilke forhold, der fører til hvilke typer af depression, samt at overveje om man bør være bedre til at differentiere mellem hvilke typer depression, der kræver hvilke typer behandling. Som nævnt ovenfor rører mange forskningsmæssige områder på sig ift. til at fremme forståelsen og behandlingen af depression. Et område, der de seneste årtier især har været i fremgang, er forskning ift. neurokognitive deficits ved depression (Porter et al., 2007 p.125). Neurokognitive deficits kan defineres som svækkelser, forstyrrelser eller dysfunktioner i tænkningen (Gonda et al., 2015) Det er ikke nyt, at depressive oplever neurokognitive deficits eller tænkebesvær, som det omtales i ICD-10 (WHO ICD-10, 2012, p.87). Kognitive dysfunktioner har længe været alment anerkendt som en del af det depressive symptom-billede. Som illustreret i citatet fra Shakespeares *Købmanden fra Venedig*, på nærværkede afhandlings første side, var dette noget, man allerede i 16-hundredetallet var bevidst om.

Det estimeres, at cirka to tredjedele af alle depressive lider af neurokognitive deficits (Abas et al. 1990; Afridi et al. 2011), disse kan derfor betragtes som et udbredt symptom. Til trods for at kendskabet til neurokognitive deficits ved depression går mange år tilbage, så er forståelsen af neurokognitive deficits som selvstændige symptomer ved depression, der både påvirker fremkomsten, behandlingen og tilbagefaldsprocenten, relativt ny, men voksende (Orzechowska, 2015, p.3645). Rock et al. (2014) konkluderer på baggrund af deres review- og metaanalyse fra 2013, at neurokognitive deficits kan anses for at være et kernetræk ved depression og ikke, som tidligere antaget, et sekundært symptom, hvis udtryk udelukkende afhænger af de

mere affektive symptomer ved depression. Derudover konkluderer Rock et al. (2014) at neurokognitive svækkelser kan være et givtigt område at rette yderligere depressionsforskning mod (Rock et al., 2014, p.2029). I forlængelse af disse anbefalinger synes det derfor oplagt at undersøge både udviklingen, manifesteringen og konsekvenserne af neurokognitive deficits hos depressive. Nærværende afhandlings problemformulering lyder derfor som følgende:

På hvilken måde kan udviklingen og manifesteringen af neurokognitive deficits ved depression forstås, og hvilke konsekvenser kan disse neurokognitive deficits have for den depressive?

1.1. Afgrænsning

I dette afsnit nævnes områder, der kunne være interessante at undersøge nærmere ift. depression og neurokognitive svækkelser, men som der afgrænses fra i nærværende afhandling. Dette gøres både af hensyn til afhandlingens omfang, men også af hensyn til ønsket om at holde så skarpt et fokus på besvarelsen af problemformuleringen som muligt.

1.1.1. Afgrænsning af målgruppe

Denne afhandling afgrænser sig til udelukkende at undersøge neurokognitive deficits ved depression hos voksne mellem 18 og 65 år uden andre psykiske eller somatiske komorbiditeter. Således afgrænses der fra al omtale og diskussion af neurokognitive deficits hos børn, unge og ældre for at undgå, at der kan være tale om aldersbetingede underudviklinger eller degenereringer, samt at somatiske eller komorbide psykiske problemstillinger kan influere på de kognitive funktioner.

1.1.2. Afgrænsning af det teoretiske felt

I definitionen af kognition kan der ifølge Gonda et al. (2015) skelnes mellem varm og kold kognition (ibid., p.3). Kold kognition er defineret som affektivt uafhængige kognitioner, der bedst måles ved neuropsykologisk testning (ibid). Varm kognition

defineres ved at være affektladet samt bedst forstået gennem samtale (ibid). Disse to typer kognition kan ikke betragtes som værende deciderede adskilte former for kognition, eftersom de i høj grad er interdependente. Det søges dog i videst muligt omfang at afgrænse denne afhandling fra varm kognition. Det vil sige, at varm kognition kun omtales i det omfang, som er nødvendigt i forståelsen af svækkelser i kold kognition, samt eventuelle konsekvenser af disse svækkelser for den varme kognition. Dette kommer først og fremmest til udtryk i det indledende litteraturreview, hvor artikler, der indebærer neurokognitive svækkelser, såsom affektladet perception og emotionelle bias, er ekskluderet fra rapportering. Denne afgrænsning kommer også til udtryk i symptomatologien, hvor det undlades at undersøge og forklare neurokognitive deficits ud fra andre betragtninger end den rent kognitionsteoretiske. På samme måde undersøges neurokognitive deficits patogenetiske mekanismer ud fra hvilke neurale og hormonelle funktioner, der kan forårsage svækkelser i den kolde kognition. Der afgrænses herved fra undersøgelsen af, hvordan funktionelle forandringer og varm kognition har en gensidig påvirkning på hinanden. Dette være sig f.eks. overaktivering af amygdalas sammenhæng med og indflydelse på perciperingen af stimuli (Vinogradov et al., 2012, p.44).

I den patogenetiske diskussion af reviewets fund er der yderligere foretaget en afgrænsning. Der afgrænses fra alle neurologiske og neurokemiske sammenhænge, der i litteraturen ikke omtales som værende direkte linket til neurokognitive deficits ved depression, men som mere tjener den generelle forståelse af depressionens patogenese, herunder kan f.eks. nævnes en afgrænsning fra videre forklaring af den monoaminerge hypotese (Videbech et al, 2010, p.118; Gade et al., 2009, p.412.). Læsioner i hjernens hvide substans, eller såkaldte signalhypertensiteter, er bredt omtalt som en mulig del af patogenesen bag såvel depression generelt, men også som en mulig patogenese bag neurokognitive deficits ved denne lidelse. Det er valgt ikke at omtale dette felt i denne afhandling, da signalhypertensiteter hovedsageligt er fundet i forbindelse med geriatrisk depression, hvilket åbner muligheden for, at deficits i denne forbindelse *kan* være aldersbetingede (Gade et al., p.407; Rosenberg & Videbech, 2013, p.385). Således falder dette emne uden for nærværende afhandlings afgrænsning ift. udelukkende at beskæftige sig med neurokognitive deficits uden anden kendt årsag end depression.

1.1.3. Afgrænsning af diskussionsområde

I forhold til diskussionen vedrørende konsekvenser af neurokognitive deficits ved depression er det i denne afhandling valgt at fokusere på konsekvenser i forhold til psykoterapeutisk behandling, den daglige funktionsevne samt tilbagefald. Der er muligvis andre konsekvenser for individet i forbindelse med neurokognitive deficits ved depression herunder økonomiske konsekvenser samt mere somatiske konsekvenser f.eks. i form af livsstilssygdomme. Afhandlingen afgrænses fra at behandle disse områder.

1.2. Begrebsafklaring

Begreber vil i denne afhandling løbende defineres undervejs, som de bruges. Der er dog to begreber, som kort afklares herunder.

1.2.1. Neurokognitive deficits

Når der i nærværende afhandling bruges begreber som neurokognitive deficits, kognitive svækkelser, kognitive dysfunktioner, nedsat kognitiv funktionsevne samt neurokognitive forstyrrelser henvises der til svækkelser i ”kold” kognition som defineret i afgrænsningen.

1.2.2. Depression

Når der i denne afhandling anvendes vendinger som *depressive*, *den depressive* eller *depressionsramte* henvises der til individer, der er ramt af unipolar depression i henhold til WHO ICD-10's beskrivelse af F32.

1.2.3. Træk og Tilstand

I løbet af afhandlingen diskuteres det hvorvidt neurokognitive deficits ved depression, kan betragtes som et træk eller en tilstand. Dette er en diskussion der også hyppigt omtales i litteraturen indenfor dette felt.

Tilstand:

I nærværende afhandling betragtes begrebet tilstand som værende noget der er betinget af en bestemt omstændighed. I nærværende afhandling vil det sige, at depression medfører en tilstand af neurokognitive deficits. I forståelsen af neurokognitive deficits som værende betinget af depression, bør disse ophøre ved remission. I nærværende forståelse af begrebet, kan restsymptomer dog være ved et stykke tid efter.

Træk:

I nærværende afhandling betragtes begrebet træk som noget statisk og ikke-afhængigt af en bestemt omstændighed. I en forståelse af neurokognitive deficits ved depression som et træk, anses disse for at være kroniske og ikke betingede af depressionen. I nærværende afhandling bruges begrebet også i forhold til en vedvarende sårbarhed overfor neurokognitive deficits (biologisk, psykologisk, social) som individet bærer med sig.

1.3. Læsevejledning

Nærværende afhandling består overordnet af tre dele, der har til hensigt at besvare afhandlingens todelte problemformulering (jf. afsnit 1.). Den første del er et review, hvis resultater fungerer som udgangspunkt for afhandlingens resterende to diskussionsdele. Den anden del har til hensigt at diskutere på hvilken måde, udviklingen og manifesteringen af neurokognitive deficits ved depression kan forstås. Denne del består af et symptomatologisk diskussionsafsnit, et patogenetisk diskussionsafsnit og et ætiologisk diskussionsafsnit. Den tredje del har til hensigt at diskutere hvilke konsekvenser, neurokognitive deficits ved depression kan have for den depressive. Denne består af en diskussion af neurokognitive deficits konsekvenser for hhv. depressionsbehandling, daglig funktionsevne og tilbagefald.

Første del: **Reviewet** er opdelt i to dele, der rapporterer resultater fra to forskellige datasøgninger. Den første del rapporterer resultater vedrørende ikke-domænespecifikke neurokognitive deficits med udgangspunkt i de specifikke faser og forhold ved depressionen. Den anden del rapporterer og tolker resultater inden for

specifikke neurokognitive domæner; hukommelse, opmærksomhed og eksekutive funktioner.

Anden del: Symptomatologien undersøger og diskuterer det symptomatologiske udtryk fundet i reviewet inden for hukommelse, opmærksomhed og eksekutive funktioner. Dette afsnit søger at afdække tendenser fra reviewet og behandler kort inden for hvert domæne det funktionelle udtryk en neurokognitiv deficit kan have. **Det patogenetiske afsnit** undersøger funktionelle og strukturelle forandringer i depressives hjerner, der kan anses for at være den patogenetiske mekanisme bag de kognitive dysfunktioner inden for hhv. hukommelse, opmærksomhed og eksekutive funktioner. I **ætiologien** fremlægges forskellige kognitive og neurologiske forklaringer på fremkomsten af kognitive svækkelser, med udgangspunkt i en diatese-stressbaseret sygdomsforståelse. Afsnittet er opdelt i årsagsforklaringer, der indebærer forståelsen af neurokognitive svækkelser som enten et træk hos eller en tilstand ved individet. Afsnittet afsluttes med en diskussion af de forskellige forklarings samlede bidrag til ætiologien, samt af hvordan forøgelsen af neurokognitive deficits ved recidiverende depression kan forstås. En model, der illustrerer afsnittets pointer er vedlagt som bilag og forefindes også i slutningen af afsnittet.

Tredje del: I det første afsnit i den tredje del af afhandlingen bliver neurokognitive svækkelsers mulige indflydelse på **behandlingen** af akut depression diskuteret. I det andet afsnit diskuteres neurokognitive deficits mulige indflydelse på de **daglige funktionsevner** inden for sociale relationer og arbejdsmæssige forhold samt disses konsekvenser for det psykiske velvære hos remitterede depressive. Endelig diskuteres konsekvenserne af neurokognitive deficits ved depression for risikoen for **tilbagefald**, på baggrund af fund fra de foregående to konsekvens-diskussioner.

Perspektiveringen vil på baggrund af konklusionen rette blikket både bagud og fremad for at forsøge at forstå status for behandlingen af neurokognitive deficits ved depression. Derudover gives et bud på en mere helhedsorienteret depressionsbehandling.

Obs. bilag 4 er vedlagt som fil på det medfølgende USB-stik.

1.4. Metode

Som nævnt i læsevejledningen tager afhandlingen udgangspunkt i en systematisk indsamling af litteratur vedrørende neurokognitive deficits ved depression. Materialet fra denne systematiske indsamling danner ophavet til det litteraturreview som diskussionerne i nærværende afhandling tager udgangspunkt i.

Et review er en metode til at sammenfatte eller syntetisere allerede eksisterende viden på et forskningsområde (Johannsen & Pors., 2013, p.49). Reviewet i nærværende afhandling har overordnet inkluderet tre typer kilder til eksisterende viden på området; kvantitative empiriske studier, systematiske eller litterære reviews samt metaanalyser. Reviews og metaanalyser kan forstås som kvalitative tolkninger og kvantitative analyser af andre studiers indsamlede empiri.

Det kan på den måde argumenteres, at reviewet i nærværende afhandling udgøres af andre forskeres empiri og disse forskeres tolkninger af denne empiri samt af andre forskeres kvantitative og kvalitative analyser og tolkninger af andre forskeres empiri. Fordelen ved at inkludere metaanalyser og reviews i reviewet er, at sammenfatningen således er funderet i en stor mængde empiriske data og derfor bør have stor ekstern validitet. Indsamling og behandling af samme mængde empiriske data i et review udelukkende bestående af primærstudier ville kræve langt flere ressourcer, end der her er til rådighed. Ulempen kan være, at andre forskeres især kvalitative tolkninger, men også kvantitative analyser af data, kommer til at indgå i nærværende reviews fund, og der således er risiko for, at fejl eller uklarheder bliver videreformidlet i nærværende sammenfatning af empiriske resultater og således bliver til en form for bias. Dette mindsker således den interne validitet, det vil sige sikkerheden for, at det vi ønsker at vide, også er det vi faktisk udleder af de inkluderede data.

Et systematisk review består både af en systematisk indsamling og en systematisk behandling af data (Johannsen & Pors, 2013, p.49). Kort kan det argumenteres, at reviewet i nærværende afhandling er relativt systematisk indsamlet. Proceduren for denne systematiske indsamling fremlægges i introduktionen til reviewet (jf. afsnit 2.1.1.). Der er således lavet systematiske søgninger i specifikke databaser og med en række specifikke søgeord. Ligeledes er der foretaget en systematisk opdeling af det inkluderede litteratur i hhv. empiriske studier og i review-studier/metaanalyser.

Behandlingen af det inkluderede data i reviewet er foregået mindre systematisk og er i højere grad udtryk for subjektive vurderinger af hvilken information, der synes at være relevant for besvarelsen af problemformuleringen. Det vil sige at alle de fund fra de inkluderede studier, der er blevet vurderet til at kunne bidrage til besvarelsen af denne er blevet rapporteret i reviewet.

Helt grundlæggende er behandlingen af data kvalitativ og altså ikke en metaanalyse med sammentælling af data fra de inkluderede studier.

Indsamling og behandling af data i litteraturreviewet danner basis for de to diskussionsdele; afhandlingens del to og del tre. Denne base er delvist empirisk, da samtlige af de inkluderede studier fortolker empiriske data, samtidig består basen ligeledes af egne og andres analyser og tolkninger af empirien.

Første del

Denne første del af afhandlingen fungerer som udgangspunkt for afhandlingens resterende to diskussionsdele og udgøres af et litteraturreview.

2. Litteraturreview

2.1. Generelle søgekriterier for reviewet

Jævnfør nærværende afhandlings problemformulering (afsnit 1.) synes det, for nærmere at forstå neurokognitive deficits hos depressionsramte, relevant at afdække hvorvidt, under hvilke omstændigheder og på hvilken måde sådanne neurokognitive deficits kommer til udtryk. I følgende litteraturreview belyses disse spørgsmål ud fra nyeste empiriske fund på området.

Litteraturreviewet er opdelt i to dele med hver sin individuelle søgning. Den første del forsøger at afdække hvorvidt depressive har neurokognitive deficits, og i så tilfælde hvilke. Derudover forsøges det i første del besvaret hvordan forekomsten og sværhedsgraden af disse deficits kan variere under forskellige omstændigheder. Den første del giver således et generelt billede af depressives neurokognitive deficits. Den anden del af litteraturreviewet tager udgangspunkt i fundene fra første del. Her er der blevet søgt på specifikke kognitive domæner som synes at være særligt prægede af deficits hos depressive. Denne del går nærmere ind i detaljerne og delkomponenterne ved opmærksomhed, hukommelse og eksekutive funktioner.

Der er blevet søgt i de samme databaser ved begge dele af litteraturreviewet, hhv. PsycInfo, Web Of Science og PubMed. Valget af databaser er truffet ud fra hvorvidt disse behandler hhv. psykologiske, psykiatriske, sundhedsvidenskabelige, neurologiske og medicinske emner. Derudover blev kun engelsksprogede, peer-reviewed artikler eller reviews/metaanalyser fra 2006 og frem med respondenter i alderen 18-65 inkluderet.

I de følgende to dele af litteraturreviewet er studier der behandler mere affektivt-funderede deficits hos depressive, ikke blevet inkluderet, da dette emne ligger udenfor afhandlingens emnefelt (jf. afsnit 1.1.2.). Derudover vil studier der behandler enten ætiologien bag eller konsekvensen af neurokognitive deficits ved depression, ikke blive behandlet i følgende litteraturgennemgang. Endelig vil studier der har til hensigt at afdække underliggende neurologiske forklaringer på neurokognitive deficits, ligeledes ikke blive præsenteret i det følgende, det vil sige studier der forsøger at forklare hvorfor en kognitive deficit opstår, fremfor blot at beskrive de kognitive deficits. Studier af neurale korrelationer mellem forskellige netværk og områder i hjernen der er påvirket under depression, er som udgangspunkt ikke medtaget i dette review.

Det skal understreges at der findes enorme mængder litteratur på området, og således er følgende gennemgang af resultater kun udtryk for et udsnit af den eksisterende litteratur. Via ovenstående indsamlingsmetode mener vi i det følgende at kunne give et godt og præcist overblik over relevante fund der kan bidrage til at besvare spørgsmålet om hvorvidt, under hvilke betingelser og på hvilke områder, depressive har neurokognitive deficits.

2.2. Review: Første del

2.2.1. Indsamling

Den følgende første del af litteraturreviewet giver et generelt overblik over empiriske fund vedrørende depression og forstyrrelser af de neurokognitive funktioner. I denne søgning er der blevet søgt på synonymer for depression og neurokognitive deficits. Synonymerne er fundet gennem lærebøger samt relevante artikler og disses referencelister.

Der er blevet søgt i databaserne PubMed, PsycInfo og Web Of Science, på ordene ”depress*” og ”unipolar disorder*”, kombineret med følgende ord; “Cognitive function*”, “Cognitive dysfunction*”, “Cognitive abilit*”, “Cognitive deficit*”, “Cognitive impairment*”, “Neurocognitive”.

Kun artikler med ovenstående ordkombination i titlen blev inkluderet. Der blev i alt fundet 861 artikler ved eksklusion af duplikater. Herefter blev de 861 artikler opdelt i hhv. empiriske studier og review-studier/metaanalyser. Med udgangspunkt i puljen med metaanalyser/reviews, blev disse ekskluderet ud fra de tidligere beskrevne eksklusionskriterier (jf. afsnit 2.1.). Derudover blev studier ekskluderet hvis de ved nærmere gennemlæsning ikke havde fokus på afdækning af neurokognitive deficits hos depressive, eller hvis de blev behandlet under andre, nyere inkluderede metaanalyser eller reviews. De reviews og metaanalyser som indgår i de nyere inddragede reviews, er ekskluderet fra selvstændig rapportering da deres resultater allerede bør indgå i resultaterne fra de resterende reviews.

I alt er ét kritisk review (Roca et al., 2015) samt seks narrative reviews (Bortolato et al., 2014; Galecki et al., 2015; Goeldner et al., 2012; Gonda et al., 2015; Murrrough et al., 2011; Thomas & Elliot, 2009) inkluderet.

Herefter blev puljen af empiriske studier gennemgået for undersøgelser der var publiceret efter de/den allerede inkluderede reviews/metaanalyse. Under denne gennemgang blev to empiriske studier inkluderet (Withall, 2010; Talarowska, 2015). Det inkluderede kritiske review af Roca et al. (2015) afdækker resultater fra en række systematiske reviews og metaanalyser vedrørende graden og typen af neurokognitive deficits hos bestemte subgrupper af depressive. De resterende inkluderede narrative reviews indgår *ikke* i det kritiske review, derfor vil disses resultater blive præsenteret sammen med resultaterne af det kritiske review i den første del af litteraturreviewet.

2.2.2. Gennemgang af resultater

I det følgende vil de inkluderede studiers resultater blive gennemgået. Først vil resultater vedrørende neurokognitive deficits i forskellige faser af depression blive gennemgået, derefter vil resultater vedrørende neurokognitive deficits ved udvalgte forhold omkring depression blive fremlagt.

2.2.2.1. Faser af depression

Den akutte fase af depression

Med den akutte fase menes den fase af depressionen hvor de affektive symptomer er tilstedeværende i en sådan grad, at der er tale om klinisk depression (I henhold til ICD-10 F32).

I et narrativt review af Murrough et al. (2011) skelnes der mellem kognitive bias og kognitive deficits. I kategorien kognitive deficits refereres der til talrige studier der identificerer generelle deficits i kognitive funktioner både før og efter remission af affektive symptomer. Disse kognitive deficits findes især i eksekutive funktioner, opmærksomhed og korttidshukommelse (ibid.). I den akutte fase af depression finder Murrough et al. (2011) at der ved domænet opmærksomhed særligt ses deficits i processeringen ved indsatskrævende opmærksomhed (*effortful attention*) herunder særligt i selektiv opmærksomhed, men ikke ved automatisk processering. I domænet hukommelse ses der deficits i multiple områder, herunder forsinket hukommelse, visuospatial hukommelse, arbejdshukommelse og langtidshukommelse (ibid.). Ifølge Murrough et al (2011) er beskrivelsen af deficits i disse mere specifikke områder af hukommelsen fundet i meget heterogene studier med stor forskel i metodologi hvor ikke alle er replikerede. Dette vil således sige at resultaterne risikerer kun at vise en lille proportion af depressionsramtes hukommelsesdeficits. Deficits i domænet eksekutive funktioner er meget hyppigt rapporteret i studierne i dette review, herunder inhibition, problemløsning, planlægning, *verbal fluency*, mental fleksibilitet samt evnen til at hæmme en stimulus for at facilitere adgangen til en anden kilde til information (ibid.). På tværs af mange studier har Murrough et al. (2011) fundet at deficits i mental fleksibilitet har vist sig som en af de mest fremtrædende neurokognitive svækkelser ved depression (ibid.).

I et review af Bortolato et al. (2014) finder forfatterne ligeledes udbredte deficits i eksekutive funktioner, opmærksomhed, processeringshastighed samt arbejdshukommelse (ibid.).

I et overview af Gonda et al (2015) finder forfatterne, som ved reviews af Murrough et al. (2011) samt Bortolato et al. (2014), generelle påvirkninger af hukommelsen, herunder deficits i verbal-, lang- og kortidshukommelse samt i eksekutive funktioner, psykomotoriske emner og i opmærksomhed. Det påpeges i Gonda et al (2015) at der i mange af de inkluderede studier viste sig modsatrettede resultater, hvilket her forklares på baggrund af en meget stor heterogenitet i den undersøgte sample, herunder forskelle på alder og kliniske karakteristika (ibid.).

Et narrativt review af Goeldner et al (2012) gennemgår kognitive deficits ved depression. Hovedformålet er at undersøge objektive neurokognitive deficits ved depression, deres ætiologi og behandlingsmuligheder. Med objektiv menes målt på neuropsykologiske test, og altså ikke klager over at fungere dårligt kognitivt, da disse klager kan være funderet i et negativt og devaluerende tankemodus. Reviewet finder at neurokognitive deficits ved depression hovedsageligt forefindes i opmærksomhed, arbejdshukommelse, eksekutive funktioner, kognitiv fleksibilitet og episodisk hukommelse (ibid.). Hovedparten af studierne i Goeldner et al's (2012) review finder førnævnte deficits, men ikke alle. Dette tyder ifølge Goeldner et al. (2012) på at neurokognitive deficits kun rammer og påvirker en subgruppe af depressionsramte (ibid., p.338). I et review af Thomas & Elliot (2009) opsummeres neural forskning vedrørende kognition ved depression. Her sammenfattes det at der er tydelige deficits i eksekutive funktioner og hukommelse ved depression (ibid.).

Ud fra ovenstående resultater ses en overordnet tendens til deficits i domænerne opmærksomhed, eksekutive funktioner og hukommelse, samt psykomotorisk hastighed. I domænet opmærksomhed er det særligt processeringen ved indsatskrævende opmærksomhed herunder selektiv opmærksomhed, men ikke automatisk processering, der er fundet deficits ved. I domænet hukommelse ses deficits indenfor multiple områder, herunder forsinket hukommelse, visuospatial og verbal hukommelse, episodisk hukommelse, arbejdshukommelse og langtidshukommelse. Domænet eksekutive funktioner er særligt undersøgt, her ses deficits i inhibition, problemløsning, planlægning, verbal fluency og mental fleksibilitet. De ovenstående reviews rapporterer mange modsatrettede resultater blandt de inkluderede studier, stor variation i målingsredskaber og metodiske tilgange, samt stor heterogenitet blandt respondenterne, bl.a. mht. kliniske symptombillede og alder.

Remitteret/neutral stemningsleje

*Med remitteret/neutral stemningsleje menes det tidspunkt hvor den depressive af-
fektive symptomer er helt eller delvist aftaget*

Det er på baggrund af de inkluderede studier i Murrough et al. (2011) uklart hvorvidt man kan se neurokognitive deficits som en del af kernesymptomerne ved depression, eller som en mere separat dimension af lidelsen med separat udvikling, prognose og indflydelse på funktionel status. Dette kan ifølge studiets resultater ikke måles under

den akutte fase af depression. Grunden til dette er at affektive og neurokognitive symptomer her overlapper hinanden på en sådan måde at det er svært at skelne mellem reelle neurokognitive deficits og deficits der i højere grad fremkommer på grund af emotionelt funderede kognitive bias (ibid.).

Resultaterne af det narrative review af Galecki et al. (2015) viser at remission i størstedelen af depressive tilfælde leder til signifikante forbedringer i det kognitive funktionsniveau. Sådanne forbedringer gør sig dog ikke gældende for alle, ifølge forfatterne (Galecki et al., 2015, p.1544). Ifølge en metaanalyse af Bora et al. (2013) klarer depressive der har opnået et neutralt stemningsleje, sig dårligere på alle kognitive domæner sammenlignet med raske kontrolgrupper (ibid.). På samme måde viser ni ud af elleve studier i et review af Hasselbalch et al. at remitterede depressive har dårligere opmærksomheds-, hukommelses- og eksekutive funktioner sammenlignet med sunde kontrolgrupper (Roca et al., 2015, p.190). Resultater af Porter & Douglas samt Rock et al. viser ifølge Roca et al. (2015) ligeledes at opmærksomhed og eksekutive funktioner forbliver svækkede efter klinisk remission, sammenlignet med sunde kontrolgrupper. Ifølge Douglas & Porter forbedrer de depressionsramte sig dog på opmærksomhedsscoren ved remission, til trods for at disse stadig scorer signifikant lavere end raske kontrolgrupper. Studiet af Porter & Douglas samt af Rock et al. viser også at remitterede depressive forbedrer deres scorer på hukommelse når disse opnår remission (ibid.). Talrige longitudinale studier i reviewet af Murrough et al. (2011) viser på samme måde at en submængde af depressionsramte oplever deficits, især ved vedholdende opmærksomhed, verbal indlæring og hukommelse samt eksekutive funktioner, selv efter signifikant forbedring i kliniske, depressive symptomer (ibid.). I et narrativt review af Bortolato et al. (2014) indikerer resultater fra flere studier også at kognitive dysfunktioner ved depression er udbredte samt vedvarende efter klinisk remission for en stor del af depressionsramte. Dysfunktioner i dette studie ses især ved eksekutive funktioner, opmærksomhed, processeringshastighed samt arbejdshukommelse. Studier anvendt i dette review har dog tendens til inkongruente resultater da studiernes samples har været meget heterogene i forhold til alder, subtyper og sværhedsgrad af depression samt komorbiditeter. I reviewet af Gonda et al. (2015) findes det at svækkelser i samme kognitive funktioner som nævnt i Roca et al. (2015), Murrough et al. (2011) og Bortolato et al. (2015), med en tilføjelse af psykomotorisk hastighed, generelt viser sig at være vedholdende ved remission.

Ovenstående resultater tyder på en generel forbedring af de neurokognitive svækkelser ved remission, især mht. opmærksomhed og hukommelse. Samtidig rapporteres det at en delmængde af remitterede depressive til stadighed har dårligere kognitive evner sammenlignet med raske kontrolgrupper indenfor opmærksomhed, hukommelse, eksekutive funktioner, arbejdshukommelse og psykomotorisk hastighed. Nogle depressive forbedrer slet ikke deres neurokognitive funktionsniveau ved remission. Resultaterne fra de forskellige studier er dog til stadighed præget af stor heterogenitet i kliniske symptomer, alder, måleredskaber og metodisk tilgang.

2.2.2.2. Specifikke forhold omkring depression

Førstegangsdepression

Med førstegangsdepression menes individer med akut depression der ikke tidligere har haft depressive episoder

Resultater fra Roca et al. (2015) viser at førstegangsdepressive er påvirkede på følgende kognitive domæner: Psykomotorisk hastighed, opmærksomhed, visuel læring og hukommelse, samt eksekutive funktioner (ibid., p.187). Indenfor de eksekutive funktioner er det verbal fluency og mental fleksibilitet som er svækket sammenlignet med raske kontrolgrupper (ibid., p.190). Studier inkluderet i reviewet af Bortolato et al. (2014) støtter op om fund i studiet af Roca et al. (2015) på dette område, idet det her pointeres at signifikante neurokognitive deficits viser sig meget tidligt i symptom-billedet ved unge førstegangsdepressive, hvilket antyder at deficits optræder tidligt i udviklingen af depression. Således synes der på baggrund af ovenstående at kunne opsummeres at også førstegangsdepressive har neurokognitive deficits, dog muligvis i mindre grad.

Depressions sværhedsgrad

Med sværhedsgrad menes intensiteten og mængden af depressive symptomer i den akutte fase af depressionen

Det kritiske review af Roca et al. (2015) konkluderer at der er varierende resultater i forhold til hvordan sværhedsgraden af depression influerer typen og graden af kognitive svækkelser (ibid.). I metaanalysen af Snyder et al. (2013) tyder resultaterne på at underkategorier af eksekutive funktioner samvarierer med den målte sværhedsgrad af depressionen. Disse underkategorier er inhibition, mental fleksibilitet og verbal flu-

ency. Andre resultater fra metaanalysen af McDermott & Ebmaier (2009) viser en negativ sammenhæng mellem sværhedsgraden af depression og scorer på neuropsykologiske tests der måler episodisk hukommelse, eksekutive funktioner og proceseringshastighed. De fandt derimod ingen sammenhæng med semantisk eller visio-spatial hukommelse (Roca et al., 2015, pp.189f). I det narrative review af Galecki et al. (2015) fremgår det at sværere depression især associeres med svækkelser i hhv. verbal hukommelse, verbal fluency og korttidshukommelse (Galecki et al., 2015, pp.1537f).

På samme vis findes der i et overview af Goeldner et al. (2012) inkongruente fund i forhold til sværhedsgrad af depression og antal af depressive episoder, hvilket ifølge inkluderede studier i reviewet antyder at kognitive deficits ved nogle depressionsramte ikke knytter sig til disse faktorer. Der er dog betydelige fund i nogle studier der indikerer at det *er* tilfældet at neurokognitive deficits forøges i takt med sværhedsgrad og tilbagevendende depressive episoder, eftersom sådanne faktorer forværer kredsløb i hjernen der kan være med til at forårsage neurokognitive deficits.

Goeldner et al. (2012) sammenfatter at årsagen til de inkongruente fund kan være at nogle depressioner giver kognitive deficits der er uafhængige og dissocieret fra den generelle emotionelle symptomatologi, mens andre ikke er (ibid.).

Generelt er der altså varierende resultater vedrørende hvorvidt typen og graden af neurokognitive deficits samvarierer med graden af affektive symptomer. Resultaterne tyder på en tendens der dog ikke nødvendigvis gør sig gældende hos alle depressive. Således kan heterogene samples, samt mangel på kontrol af variable, være årsag til de varierende fund.

Recidiverende/tilbagevendende depression

Med recidiverende/tilbagevendende depression menes individer der har gentagne, akutte depressive episoder

Det inkluderede studie af Hasselbalch et al. i Roca et al.'s kritiske review (2015) viser at depressive med tilbagevendende depression klarer sig dårligere generelt på kognitive tests sammenlignet med raske kontrolgrupper, selv i perioder hvor de affektive symptomer er remitterede. Disse svækkelser synes forøget ved tre tidligere depressive episoder (Roca et al., 2015, p.190). Reviewet af Bortolato et al. (2014) viser ligeledes at neurokognitive deficits forøges i takt med antal recidiverende epi-

soder. Talarowska et al. (2015) sammenligner i deres empiriske studie kognitive funktioner hos førstegangsdepressive og recidiverende depressive (Talarowska et al., 2015, p.38). De finder at recidiverende depressive klarer sig signifikant dårligere end førstegangsdepressive på en række kognitive domæner. Til gengæld finder Talarowska et al. (2015) ikke en sammenhæng mellem antal depressive episoder og stigning i kognitive deficits. Ifølge dette studie er der allerede signifikant forskel fra første til anden depressive episode, men ikke fra anden til efterfølgende episoder (Talarowska et al., 2015, p.40).

Ifølge Roca et al. (2015) er det på baggrund af de fremlagte data i de inkluderede systematiske reviews og metaanalyser ikke muligt at konkludere at hver depressiv episode øger risikoen for kognitive svækkelser (ibid., p.192). Galecki et al. (2015) konkluderer at kognitive deficits er delvist afhængige af de depressive symptomer, hvilket betyder at remission fra det depressive stadie for depressive med tilbagevendende depression for det meste betyder en forbedring af det kognitive funktionsniveau (Galecki et al., 2015, p.1543).

Opsummerende tyder resultaterne på at der eksisterer en sammenhæng mellem antal depressive episoder og neurokognitive deficits, uanset om det er i den akutte eller den remitterede fase. Der synes dog at være uenighed om hvorvidt antallet af depressive episoder korrelerer med graden af kognitive deficits, eller om depressives kognitive svækkelser stagnerer efter to depressive episoder.

2.2.2.3. Opsummering af resultater: Første del

Opsummerende kan det konkluderes at en stor del af depressive i større eller mindre grad har neurokognitive deficits uanset depressionens fase, dette på trods af at remission af de affektive symptomer ofte medfører bedring af det kognitive funktionsniveau. De inkluderede studier viser en tendens til at neurokognitive deficits er sværest ved svær depression. Ligeledes synes der at være en sammenhæng mellem antallet af depressive episoder og graden samt fremkomsten af kognitive deficits. Overordnet er der fundet neurokognitive deficits på domæner indenfor hukommelse, opmærksomhed, eksekutive funktioner, psykomotorisk hastighed og processeringshastighed. Udtrykket, frekvensen og sværhedsgraden af de neurokognitive deficits er så varierende, depressionsramte en så heterogen gruppe og de anvendte neurokognitive målered-

skaber så forskellige, at det er meget svært at tegne et tydeligt billede af hvor udbredte neurokognitive deficits er, hvilke der fremkommer under hvilke betingelser, med hvilken styrke og på hvilket tidspunkt. Trods dette kan det konkluderes at en del depressive har neurokognitive deficits, og at disse ikke nødvendigvis forsvinder efter klinisk remission.

De undersøgte faser og specifikke omstændigheder ved depression i de inkluderede studier synes at være afgørende, men ikke tilstrækkelige, til at forklare den store variation i deficits. Mange andre variable er blevet undersøgt i forhold til at forstå udviklingen af specifikke deficits ved depression (svigt i barndommen, metabolisme, genetik mv.). Vi er dog ikke gået nærmere ind i disse variable i nærværende litteratur-review. Størstedelen af de inkluderede studier påpeger at der findes mange modsatte resultater inden for dette felt. Det vil sige hvorvidt de specifikke kognitive funktioner er signifikant svækkede, varierer meget fra studie til studie. Dette kan forklares ved en meget stor heterogenitet i de undersøgte samples, på mange forskellige, evt. relevante variable, f.eks. køn, alder, medicinering mv.

2.3. Review: Anden del

2.3.1. Indsamling

Den følgende anden del af litteraturreviewet fremfører resultater vedrørende depressive kognitive evner indenfor domænerne hukommelse, opmærksomhed og eksekutive funktioner. Disse tre specifikke domæner er valgt på baggrund af resultaterne fra den foregående del af litteraturreviewet som viser at disse tre domæner er dem hvor der oftest er rapporteret kognitive svækkelser hos depressive. Hensigten med denne del af reviewet er at gå i dybden med empiriske fund vedrørende hvilke underdomæner der er svækkede hos depressive, samt på hvilken måde og under hvilke omstændigheder.

Der er blevet søgt i databaserne PubMed, PsycInfo og Web Of Science på ordene ”depress*” og ”unipolar disorder*”, kombineret med følgende ord: “attention*”, “memory”, “executive”.

Kun artikler med ovenstående ordkombination i titlen blev inkluderet. Der blev i alt fundet 1154 artikler ved eksklusion af duplikater som blev opdelt i studier vedrørende hhv. opmærksomhed, hukommelse og eksekutive funktioner. Herefter blev artikler ekskluderet i de enkelte puljer på baggrund af de tidligere beskrevne eksklusionskriterier (jf. afsnit 2.1.). Studier blev også ekskluderet hvis de ved nærmere gennemlæsning ikke handlede om afdækning af det domæne som den enkelte pulje behandlede, det vil sige enten opmærksomhed, hukommelse eller eksekutive funktioner. Derudover blev studier der er behandlet i eventuelle inkluderede metaanalyser eller reviews, ekskluderet indenfor den enkelte pulje.

2.3.2. Eksekutive funktioner

Det menes at eksekutive funktioner kan være særligt svækkede hos individer med depression (Snyder, 2013, p.81). Eksekutive funktioner består af et sæt af kognitive processer (Alves et al., 2014, p.1027), og tilhører kategorien af højere kognitive funktioner som kontrollerer og regulerer lavere kognitive funktioner, for herigennem at få individet til at agere målorienteret, især i ikke rutinebaserede situationer (Wagner, 2012, p.282; Alves et al., 2014, p.1027; Snyder, 2013, p.81).

Hvilke forskellige komponenter der indgår i eksekutive funktioner, varierer meget afhængigt af hvilken forsker der behandler emnet. I nærværende afsnit om eksekutive funktioner hos depressive, vil den mest inkluderende forståelse af eksekutive funktioner blive anvendt. Det vil sige at de følgende delkomponenter af eksekutive funktioner vil blive behandlet: Mental fleksibilitet (shifting), inhibition, arbejdshukommelse, planlægning, verbal fluency (Snyder, 2013, p.81). Resultaterne for opdatering vil blive gennemgået under afsnittet om arbejdshukommelse. Disse delkomponenter måles vha. en række forskellige neuropsykologiske tests (jf. bilag 1) som ikke vil blive behandlet yderligere i nærværende afsnit. I kommende afsnit vil resultater vedrørende sammenhængen mellem eksekutive funktioner og depression blive fremlagt. Det følgende bygger på fem inkluderede studier: to metaanalyser (Snyder, 2013; Wagner, 2012), ét systematisk review (Alves, 2014) og to empiriske studier (Cotrena et al., 2016; Morris et al., 2015).

2.3.2.1. *Generelle resultater*

Snyder (2013) finder gennem en metaanalyse af 113 primærstudier signifikante resultater for svækkede eksekutive funktioner hos depressive sammenlignet med sunde kontrolgrupper på tværs af alle domæner af de eksekutive funktioner (ibid., p.98). Alves et al. (2014) finder i størstedelen af de inkluderede studier ligeledes forandringer i delelementer af de eksekutive funktioner (Alves et al., 2014, p.1038). Wagner et al. (2012) finder signifikant lavere scorer på eksekutive funktionstests varierende mellem 0,5-1,5 standardafvigelser under sunde kontrolpersoner standardscorer hos personer med unipolar, non psykotisk, depression (Wagner et al., 2012, p.281;289). Ifølge Snyder (2013) tyder hendes metaanalyses resultater på at depressive er svækkede bredt i almene eksekutive funktioner, fremfor i specifikke delkomponenter af disse (Snyder, 2013, p.105). Alves et al. (2014) er mere konservative i deres konklusioner, da forfatterne mener at de inkluderede studier undersøger eksekutive funktioner på for mange forskellige parametre, og derudover mener de at studierne ikke kontrollerer tilstrækkeligt for modererende variable såsom depressionens sværhedsgrad, medicinforbrug samt subtyper af depression (Alves et al., 2014, p.1038).

2.3.2.2. *Deficits i specifikke eksekutive funktioner*

Inhibition

At undertrykke eller undgå automatreaktioner for i stedet at reagere med en mindre automatiseret, men mere relevant respons (Snyder, 2013, p.82).

Ifølge metaanalysen af Wagner et al. (2012) er der en udtalt signifikant effekt af depression på tidsforskellen mellem den inkongruente og den neutrale betingelse på *The Stroop Color and Word Task* sammenlignet med raske kontrolgrupper (jf. bilag 1; Wagner et al., 2012, p.285;287). Dette resultat tyder på at depressive er dårlige til at inhibere den irrelevante stimulus. Resultaterne i metaanalysen af Snyder (2013) og det empiriske studie af Cotrena et al. (2016) viser ligeledes en signifikant korrelation mellem depression og svækket evne til inhibition (Snyder, 2013, p.99; Cotrena, 2016, p.750). Ifølge Snyder (2013) tyder resultaterne ved *The Stroop Color and Word Task* på at noget af effekten også skyldes svækket processeringshastighed eller arbejdshukommelse som påvirker udførelsen af opgaven. Snyder (2013) mener dog ikke at dette forhold kan forklare hele effekten (Snyder, 2013, p.99). Morris et al.

(2015) finder i deres empiriske studie ingen forskel på inhibition målt ved *The Stroop Color and Word Task* mellem ikke-depressive og remitterede depressive (Morris et al., 2015, p.38).

Mental fleksibilitet

At skifte mellem sæt eller respons regler (Snyder, 2013, p.82).

Ifølge Wagner et al. (2012) er der signifikant flere korrekte skift på *Wisconsin Card Sorting Test* blandt den sunde kontrolgruppe sammenlignet med unipolart depressive. Ligeledes er depressionsramte signifikant langsommere på *Trail Making Test part B* end den sunde kontrolgruppe (jf. bilag 1). Ifølge metanalysen er der således en udtalt effekt af depression på mental fleksibilitet (Wagner et al., 2012, pp.285f;287). Det samme finder det empiriske studie af Cotrena et al. (2016) dog på klinisk depressive (Cotrena et al., 2016, p.750). Snyder (2013) finder at depressive er signifikant svækkede på alle tests vedrørende mental fleksibilitet sammenlignet med de sunde kontrolgrupper. Morris et al. (2015) finder i deres empiriske studie ikke signifikant forskel på mental fleksibilitet målt vha. *Wisconsin Card Sorting Test* hos ikke-depressive og remitterede depressive over tid (Morris et al., 2015, p.38).

Ifølge Snyder (2013) tyder hendes resultater på at noget af den fundne effekt kan skyldes svækkelser på processeringshastighed og arbejdshukommelse, og ikke manglende evne til mental fleksibilitet (Snyder, 2013, p.99).

Arbejdshukommelse

Aktiv fastholdelse, opdatering og manipulering af information på tværs af korte forsinkelser (Snyder, 2013, p.82).

Depressive er ifølge resultaterne fra metaanalysen af Snyder (2013) og Cotrena et al. (2016) svækkede i alle tests vedrørende opdatering, manipulering og fastholdelse af information i arbejdshukommelsen. Snyder (2013) finder især store effektstørrelser ved opdatering og manipulering af information i arbejdshukommelsen. Der er altså en signifikant større forskel mellem sunde kontrolpersoners og depressives evner til at monitorere, kode og manipulere data, sammenlignet med sunde kontrolpersoners og depressives evner til at fastholde data i arbejdshukommelsen. Dog er såvel opdaterings- som fastholdelsesmekanismerne i arbejdshukommelsen signifikant dårligere hos depressive. Det tyder dog ifølge Snyder (2013) på at jo mere avanceret en ar-

bejdshukommelsesproces er, jo mere svækkede synes depressive at være i forhold til denne (Snyder, 2013, pp.99f).

Snyder (2013) finder i forhold til visuo-spatial arbejdshukommelse (former, mønstre, spatiale placeringer) generelt insignifikante resultater og antager at det skyldes den begrænsede mængde inkluderede data. Det konkluderes derfor at der er brug for mere forskning på området for at finde ud af hvorvidt samt hvilke aspekter af den visuo-spatiale arbejdshukommelse, der er påvirkede hos depressionsramte. I forhold til verbal arbejdshukommelse (ord, bogstaver, tal) finder Snyder (2013) signifikante resultater selv ved simpel fastholdelse af verbal data i arbejdshukommelse (Ibid., p.99f).

Planlægning

Identificering og organisering af en sekvens af tiltag for opnåelse af et specifikt mål. Indebærer multiple kognitive krav- og bygger derfor ikke på en enkelt eksekutiv evne (Snyder, 2013, p.85).

Effekten af depression på planlægningsopgaverne er den mindste, relativt til scorer på de andre neuropsykologiske tests (Snyder, 2013, p.100). Ifølge Wagner et al. (2013) var effekten af depression på planlægning moderat (Wagner et al., 2012, p.287). Idet planlægning trækker på multiple eksekutive funktioner, kan det ifølge Snyder (2013) antages at evnen til planlægning er særligt sårbar overfor brede svækkelser af det eksekutive funktionsniveau, fremfor svækkelser i specifikke eksekutive domæner.

Verbal fluency

Evnen til at generere ord i en begrænset periode indenfor semantiske og fonemiske kategorier (Snyder, 2013, p.85).

Resultaterne fra metaanalyserne af Snyder (2013) og Wagner et al. (2012) viste udtalte signifikante svækkelser på samtlige mål for verbal fluency (Snyder, 2013, p.100; Wagner et al., 2012, p.285). Ifølge Snyders (2013) og Wagners (2012) metaanalyser var forskellen mellem den sunde kontrolgruppe og depressive på semantisk verbal fluency signifikant større end forskellen mellem den sunde kontrolgruppe og depressive på fonemisk verbal fluency (jf. bilag 1). Ifølge Snyder (2013) skyldes dette muligvis at semantisk verbal fluency kræver en højere grad af mental fleksibilitet der, som tidligere nævnt, også er svækket hos depressive (Snyder, 2013, p.100).

2.3.2.3. Modererende variable

På trods af at metaanalysen af Snyder (2013) viser deficits bredt indenfor domænet eksekutive funktioner, så er der signifikant heterogenitet i forhold til effektstørrelse på tværs af 22 af de 30 inkluderede studier. Ifølge Snyder (2013) kan der være mange årsager til denne heterogenitet, f.eks. forskelle i kliniske og demografiske forhold respondenterne imellem, men også forskelle i sensitiviteten blandt de forskellige, anvendte neuropsykologiske tests (Snyder, 2013, p.101).

På trods af problemer med at kontrollere for forskellige kliniske og demografiske variable grundet manglende information eller begrænset mængde data for de enkelte domæner, finder Snyder (2013) at depressionens sværhedsgrad koder for noget af effekten på de neuropsykologiske tests (Snyder, 2013, p.101). Wagner et al. (2012) konkluderer at det ikke er muligt at kontrollere for depressionens sværhedsgrad, da sværhedsgrad vurderes ud fra for mange forskellige metoder og parametre (Wagner et al., 2012, p.289).

Snyder (2013) vurderer ligeledes at noget af effekten af depression på de neuropsykologiske tests kan skyldes psykomotoriske forsinkelser grundet nedsat processevne, og ikke faktiske svækkelser i de eksekutive funktioner. Forfatterne mener dog ikke at nedsat processering kan redegøre for hele effekten af depression på eksekutive funktionstests (Snyder, 2013, pp.103f).

Ifølge metaanalysen af Snyder (2013) ses der på trods af sværhedsgradens modererende effekt på eksekutive deficits til stadighed deficits ved remission. Der ses ingen signifikant forskel på deficits indenfor inhibition og verbal arbejdshukommelse før og efter remission, mens der ses en lille forskel i effekt på deficits indenfor mental fleksibilitet før og efter remission. Ved deficits i verbal fluency ses en signifikant forskel mellem den akutte fase og remissionsfasen (Snyder, 2013, p.102).

2.3.2.4. Opsummering

Den ovenstående del af reviewet viser en tendens til svækkede generelle eksekutive funktioner hos depressive. Alle de inkluderede studier finder svækkelser på inhibition og mental fleksibilitet ved depression, mens et enkelt empirisk studie der tester på remitterede depressive og sunde kontrolpersoner, ikke finder en effekt. De inklude-

rede studier finder ligeledes svækkelser på arbejdshukommelse, planlægning og verbal fluency ved depression. Ét empirisk studie finder ikke en signifikant effekt af depression på arbejdshukommelse. Overordnet kan det konstateres at der er en signifikant sammenhæng mellem depression og generelle svækkelser i de eksekutive funktioner. Flere af forfatterne kritiserer de empiriske studier der undersøger sammenhængen mellem depression og eksekutive funktioner, for at undersøge populationen af depressive for bredt. Således er det altså svært at sige under hvilke forskellige forhold de fundne resultater gør sig gældende. Resultaterne tyder dog på at depressionens sværhedsgrad og dens udtryk kan have indflydelse på niveauet og typen af svækkelser i de eksekutive funktioner. Derudover viser et par af de inkluderede studiers resultater tegn på at flere af de eksekutive domæner stadig er signifikant dårligere ved remission af de affektive symptomer.

2.3.3. Hukommelse

I det kommende afsnit vil resultater vedrørende sammenhængen mellem hukommelse og depression blive fremlagt. I dette afsnit er der fokus på målbare deficits i forskellige domæner af hukommelsen ved depression. Afsnittet bygger på i alt 17 inkluderede studier: én metaanalyse (Liu et al., 2013), ét narrativt review (Talarowska et al., 2016) og 15 empiriske studier (Shelton & Kirwan, 2013; Airakisinin et al., 2007; Turner et al., 2012; Mowla et al., 2008; Li et al., 2013; Maeshima et al., 2012; McClintock et al., 2010; Behnken et al., 2010; Chen et al., 2013; Considine et al., 2011; Gould et al., 2007; Halvorsen et al., 2011; Hammar et al., 2011; Hammar & Schmid, 2013; Hammar & Årdal, 2013).

Studier der beskæftiger sig specifikt med deficits i arbejdshukommelsen hos depressive, er ekskluderet, da dette felt bliver afdækket under afsnittet om deficits i eksekutive funktioner ved depression. Det kommende afsnit er opdelt i to. Et afsnit hvor resultater vedrørende generelle og overordnede hukommelsespræstationer hos depressive behandles, og et afsnit hvor resultater vedrørende mere specifikke underkategorier af hukommelse behandles, hhv. generel og specifik hukommelse, episodisk hukommelse, prospektiv hukommelse, verbal hukommelse og visuel hukommelse.

2.3.3.1. *Generelle forstyrrelser*

Subjektive/objektive svækkelser i hukommelsen

Mowla et al. (2008) undersøger hvorvidt subjektivt rapporterede svækkelser i hukommelsen afspejler objektive svækkelser i hukommelsen. Her fandt de først og fremmest at der generelt findes signifikante svækkelser i hukommelsen hos depressive (ibid.). Medvidere fandt man at depressive med en høj grad af subjektive klager over hukommelsessvækkelser ikke havde flere svækkelser end depressive der ikke rapporterede svækkelser i hukommelsen. De fandt således at svækkelser i hukommelsen kan forekomme hos depressive der ikke selv er bevidst om det, og at man derfor er nødt til at undersøge dette objektivt (ibid.).

Recidiverende depression

Maeshima et al. (2012) undersøgte deficits i hukommelsen hos enkeltepisode-depressive og recidiverende depressive og fandt at begge grupper havde signifikante deficits i hukommelsen sammenlignet med raske. Ved en followup undersøgelse tre år efter fandt man at recidiverende depressive til stadighed havde vedholdende deficits i hukommelsen, hvorimod deficits i hukommelsen hos enkelt-episode depressive var forsvundet (ibid.).

Sværhedsgrad

I et studie af McClintock et al. (2010) undersøges deficits i hukommelsen hos depressive, med fokus på om disse deficits har relation til sværhedsgraden af depression. Her fandt forfatterne at depressive har hukommelsesdeficits, men at der ikke er nogen forskel på disse deficits ved forskellige sværhedsgrader af depression (ibid.).

Remitteret depression

I et studie af Behnken et al (2010) undersøges remitteret depression. Her fandt forfatterne at depressive i remission viser vedholdende deficits i nonverbal hukommelse og i forsinket tilbagekaldelse af information, samt en svækket organisering af nonverbalt materiale under læring (ibid.). De fandt medvidere at depressive, på trods af en velbevaret evne til at lagre tidligere indlært information, har svært ved fremfinde denne information pga. svækkelser i den nonverbale organisering og hukommelse (ibid.).

2.3.3.2. *Deficits i specifikke domæner af hukommelsen*

Generel og specifik hukommelse

I et review af Talarowska et al. (2016) undersøges svækkelser i den autobiografiske hukommelse hos depressive samt disse svækkelsers betydning for risikoen for tilbagevendende depression. Den autobiografiske hukommelse er den del af hukommelsen der lagrer informationer der har betydning for vores liv gennem lang tid. Der skelnes i reviewet mellem specifik og generel hukommelse i forbindelse med depressive autobiografiske hukommelse (ibid., p.101). Altså mellem detaljerige minder og minder omkring hvordan tilstande, hændelser og forhold generelt er. Forfatterne finder at den specifikke hukommelse der refererer til genkaldelse af tidsafgrænsede (under 24 timer) og ikke-rutineprægede episoder, er svækket hos depressive. Resultaterne viser at depressive generelt har svært ved at huske specifikke detaljer vedrørende begivenheder, selv de begivenheder der er meget betydningsfulde eller signifikante for individet (ibid.). Der er til gengæld en forhøjet forekomst af overgenerel autobiografisk hukommelse der refererer til en uhensigtsmæssig overgeneralisering i genkaldelsen af mere langvarige episoder, noget man har foretaget sig jævnligt gennem en længere periode, eller i genkaldelsen af en langvarig beskæftigelse eller tilstand (ibid.). Den overgenerelle autobiografiske hukommelse hos depressive er ofte af overvejende negativ karakter og har vist sig at udgøre en stor risikofaktor for udviklingen af tilbagevendende depression, samt en faktor der forværrer tilstanden (ibid., p.101). At den overgenerelle autobiografiske hukommelse er af overvejende negativ karakter, kan ses som et udtryk for at hukommelsen er biased af det negative tankemønster som følger med en depression. Derfor er det i høj grad den depressive overgeneraliserende hukommelsesstil, og ikke hukommelsens negative karakter, der er udtryk for egentlige kognitive svækkelser. Vedrørende den specifikke hukommelse har Liu et al. (2013) nået en konklusion der minder om Talarowska et al.s (2016) resultater, da forfatterne her finder at depressive har en langsommere genkaldelse af specifikt materiale fra den autobiografiske hukommelse (ibid.).

Shelton & Kirwan (2013) har testet depressive evner i en *Pattern Separation Test* (jf. bilag 1), ud fra hypotesen om at en overgeneraliserende hukommelse hos depressive vil give udslag på denne test, da man her bliver bedt om at skelne mellem motiver der er ens, og motiver der blot ligner hinanden (ibid., p.21). Studiet viste at de-

pressive klarede sig markant dårligere i denne test end sunde kontroller, og at der var en høj grad af overgeneralisering i deres præstationer (ibid., p.25).

Episodisk hukommelse

I forhold til episodisk hukommelse, er det ved et follow-up studie af Airakisinin et al (2007) fundet at deficits i denne del af hukommelsen er en pålidelig prædikator for udviklingen af en depression. Ved en treårs follow-up af personer der ved første testning ikke var depressive (19242 personer) fandt forfatterne at lavere scorer på episodisk hukommelsestests korrelerer med en højere forekomst af depression, selv ved kontrol af andre variable som angst og alkoholmisbrug (ibid.). Dette fund tyder altså på at en svækket episodisk hukommelse kan betragtes som en præmorbid markør for depression.

Prospektiv hukommelse

I forhold til prospektiv hukommelse, altså at huske noget fremtidigt, fandt Chen et al. (2013) at depressive har generelle svækkelser på dette område. I forhold til en mere specifik undersøgelse af prospektiv hukommelse med fokus på både tidsbaseret (f.eks. at huske at tage medicin på et bestemt tidspunkt) og hændelsesbaseret prospektiv hukommelse (f.eks. at huske at slukke for komfuret), fandt man i et studie af Li et al. (2013) at depressive havde svækkelser i den tidsbaserede prospektive hukommelse, men ikke i den hændelsesbaserede.

Verbal hukommelse

I et studie af Turner et al (2012) blev det fundet at depressive ved en *California Verbal Learning Test* klarede sig markant dårligere ift. global verbal læringsevne samt havde en ringe hukommelsesstrategi sammenlignet med raske kontrolpersoner (jf. bilag 1; ibid.). Considine et al. (2011) undersøgte verbal hukommelse og testengagement hos depressive og raske for at undersøge hvorvidt dårlige scorer i hukommelsestests hos depressive kan skyldes emotionelt betinget dårligt engagement i testen (jf. bilag 1). Her fandt man at både raske og depressive scorede over grænsen for adækvat testengagement, og at depressive scorede signifikant dårligere på en *California Verbal Learning Test*, hvilket indikerer at der er tale om reelle deficits i hukommelsen.

Disse resultater er ikke i overensstemmelse med et studie af Hammar et al. (2011), hvor man fandt at depressive verbale hukommelse viste marginale svækkelser, men ikke nogen signifikant påvirkning (ibid.). Man fandt at depressive kun scorede dårligt ved det første testforsøg, og at en større tryghed og struktur omkring depressive testpersoner gav normale resultater ved depressive verbale hukommelse (ibid.). Lignende resultater fremkom af et studie af Hammar og Årdal (2013) hvor man undersøgte remitterede og delvist remitterede depressive verbale hukommelse. Her blev det fundet at depressive har intakt hukommelse ift. læring, genkaldelse og genkendelse. En signifikant dårligere præstation observeredes ift. umiddelbar genkaldelse, men dette var kun i det første testforsøg. Generelt fandt Hammar og Årdal (2013) at hukommelsen hos remitterede depressive er intakt, såfremt de får repeteret det præsenterede materiale (ibid.).

I et studie af Halvorsen et al (2011) undersøgte man verbal hukommelse hos depressive ni år efter remission og fandt at der ikke var nogen forskel på verbal hukommelse hos de remitteret depressive og raske kontroller, med undtagelse af en nedgang i præstation ved kort forsinket fri genkaldelse (short delayed free recall) (ibid.), hvilket her indikerer at depressive ikke påvirkes af deficits i verbal hukommelse på lang sigt.

Visuel hukommelse

Hammar et al. (2011) fandt i et studie af depressive visuelle og verbale hukommelse at den visuelle hukommelse hos depressive er signifikant svækket. Hammar og Schmid (2013) fandt på samme vis, i et 9-måneders follow-up studie af depressive, at depressive i den akutte fase af depressionen sammenlignet med raske har signifikante deficits i den visuelle hukommelse, specifikt ift. til forsinket genkaldelse og genkendelse, men at der efter ni måneder ikke ses nogen forskel på disse områder mellem de raske og depressive.

2.3.3.3. Opsummering

Opsummerende kan det siges at der ved studier der undersøger generelle svækkelser i hukommelsen hos depressive, er fundet signifikante deficits som kan være til stede selv hos depressive der ikke subjektivt oplever disse. Deficits i hukommelsen er ved et enkelt studie fundet ikke at være afhængig af depressionens sværhedsgrad. Der er fundet signifikante vedholdende hukommelsesdeficits ved remitteret depression samt

at recidiverende depressive har signifikant flere svækkelser i hukommelsen end enkeltepisode-depressive ved follow-up.

I de specifikke domæner af hukommelsen ses der signifikante deficits ved generel og specifik hukommelse (især autobiografisk hukommelse), prospektiv hukommelse (især tidsbaseret hukommelse), auditiv hukommelse, samt visuel hukommelse. Sidstnævnte viste sig ikke at være vedholdende ved en ni-måneders follow-up. Ved verbal hukommelse ses der også deficits. Dog fandt nogle studier at den verbale hukommelse er intakt hos depressive, såfremt de rette omstændigheder er til stede i testsituationen. Verbal hukommelse viste sig ikke at være vedholdende ved en follow-up undersøgelse ni år efter remission.

2.3.4. Opmærksomhed

Under det følgende emnefelt vil sammenhænge mellem opmærksomhed og depression blive fremlagt. Opmærksomhed henviser til forskellige processer vedrørende modtagelsen og processeringen af stimuli (Lezak, 1995 p.39). Resultaterne under nærværende emnefelt bygger på fire empiriske studier (Lyche et al., 2011; Deseilles et al., 2011; Kemp et al., 2009; Ilardi et al., 2007). Under eksklusionsprocessen i anden del af reviewet blev det tydeligt at få studier alene behandler sammenhængen mellem kognitive svækkelser i opmærksomhed og depression, mens flere af de ekskluderede studier udelukkende undersøger opmærksomhedsbias. Studiet af Ilardi et al. (2007) er blevet inkluderet på trods af at det behandler kognitive opmærksomhedsbias, da studiet ønsker at undersøge hvorvidt svækkelser i opmærksomhedsprocesser skyldes vedvarende svækkelser i depressives generelle opmærksomhedsfunktioner eller depressionstypiske opmærksomhedsbias. Dette synes at være relevant for spørgsmålet om hvorvidt depressive har generelle opmærksomhedssvækkelser eller udelukkende er biased vedrørende typer af affektiv stimuli.

Grundet den begrænsede mængde studier der udelukkende tester opmærksomhedsdeficits, altså ikke opmærksomhedsbias, vha. neuropsykologiske tests, er der blevet lempet på eksklusionskriterierne for studierne under opmærksomhed. Det gælder studier der anvender neurologiske netværksteorier og scanninger til forklaringer af neurokognitive deficits. Således består de fire inkluderede studier af to EEG studier, et fMRI studie og et studie der udelukkende anvender neuropsykologiske testresulta-

ter. Dog er disse studier kun inddraget i det omfang deres resultater belyser *hvilke* svækkelser depressive har i opmærksomheden, og ikke underliggende neurologiske forklaringer på disse.

Visse aspekter ved opmærksomhed går igen fra de eksekutive funktioner. F.eks. vil begreber som mental fleksibilitet og inhibition overlappe fordi disse funktioner i nogle af de inkluderede studier bliver anset for at være udtryk for højere kognitive delkomponenter af opmærksomhed, mens de i andre studier anses for at være udtryk for en eksekutive funktion.

2.3.4.1. Deficits i lavere og højere opmærksomhedsfunktioner

Studiet af Lyche et al. (2011) undersøger hvorvidt svækkelser i opmærksomhed hos depressionsramte, med eller uden komorbid angst, skyldes svækkelser i højere delkomponenter af opmærksomhed eller svækkelser i lavere, mere basale og distinktive delkomponenter (ibid., p.38). Lyche et al. (2011) anvender *The Color and Word Stroop Task* til at måle højere, mere eksekutive niveauer af neurokognitive opmærksomhedsfunktioner (jf. bilag 1). Vha. denne opgave, måles de højerestående delfunktioner af opmærksomhed som kræver inhibition af anden stimuli, og mental fleksibilitet ved skift i stimuli (ibid., p.41). Forfatterne anvender *Attentional Network Task* til at måle effektiviteten i mere basale opmærksomhedsnetværk involveret i agtpågivenhed (*eng. alerting*), orientering og eksekutiv opmærksomhed i en nonverbal opgave (jf. bilag 1; ibid., p.42).

Ifølge studiets resultater klarer depressive med komorbid angst sig signifikant dårligere på inhibition og mental fleksibilitet end både den sunde kontrolgruppe og depressive uden komorbid angst. Derudover blev der ikke fundet nogen forskel i mental fleksibilitet og inhibition mellem depressive uden komorbid angst og den sunde kontrolgruppe. Derimod var de depressionsramte signifikant langsommere og mindre præcise ved målet for agtpågivenhed sammenlignet med den sunde kontrolgruppe (ibid.). Ifølge forfatterne tyder resultaterne af denne undersøgelse på at depressive med komorbid angst oplever svækkelser på højere, mere avancerede top-down niveauer af opmærksomhed målt ved inhibition og mental fleksibilitet end depressive uden komorbid angst. Derimod synes depressionsramte at være påvirket i opmærksomhedsevner vedrørende agtpågivenhedsnetværket, det vil sige opnåelse og vedli-

geholdelse af agtpågivenhed – men ikke på orientering eller eksekutivt opmærksomhedsnetværk (ibid., p.45).

2.3.4.2. Top-down vs. bottom-up dominerede opmærksomhedsprocesser

Studiet af Desseilles et al. (2011) undersøger, vha. fMRI-scanninger af depressive og raske kontrolpersoner der udfører visuelle opmærksomhedsopgaver, hvorvidt og hvordan dynamikken i depressionsramtes visuelle opmærksomhedsnetværk afviger fra ikke-depressives opmærksomhedsnetværk (ibid., p.1662). Studiets resultater tyder på at for den sunde kontrolgruppe afhænger evnen til afvisning af distraherende stimuli af niveauet og typen af *attentional load* eller perceptuelle krav i opmærksomhedsopgaven. Det vil sige høje perceptuelle krav fra en opgave reducerer visuelle reaktioner på perifere, irrelevante stimuli. Det skyldes ifølge forfatterne muligvis at i opgaver med lavere perceptuelle krav er opmærksomheden i højere grad bottom-up domineret, det vil sige betinget af mindre kraftige kontrolmekanismer og derfor mindre begrænset i sin automatiske orientering. Derimod er opmærksomheden ved opgaver med højere perceptuelle krav muligvis mere domineret af top-down processer, det vil sige i højere grad betinget af ovenfra kommende kontrolmekanismer der hæmmer automatisk orientering (ibid., pp.1666f). Modsat for den raske kontrolgruppe tyder studiets resultater ifølge forfatterne på at depressive har en u hensigtsmæssig rekruttering af top-down opmærksomhedsressourcer ved lave perceptuelle krav. Det vil sige at resultaterne kan tyde på at depressive udnytter top-down opmærksomhedsressourcer i situationer hvor raske kontrolgrupper ikke gør, på trods af at resultaterne fra opmærksomhedstesten viser at der ikke er nogen signifikant gruppeforskel på reaktionstid (ibid.). Derimod blev der fundet en signifikant forskel på antal 'rigtige' samt antal fejl ved opgaver med højere perceptuelle krav hvor depressive havde færre rigtige og flere fejl end den raske kontrolgruppe. Det der på fMRI-scanningen tyder på øget rekruttering af top-down processer i opgaver med lave perceptuelle krav, synes altså ikke at have en positiv indflydelse på udførelsen af opmærksomhedsopgaver generelt (Desseilles, 2009, p.1398).

2.3.4.3. EEG studier og selektiv opmærksomhed

Studiet af Kemp et al. (2009) undersøger depressionens indflydelse på evnen til selektivt at fokusere på specifikke stimuli. Studiet undersøger hhv. raske individer, individer med depressive symptomer samt klinisk depressive, således at indflydelsen af individets kliniske status på de observerede elektrofysiologiske markører kan undersøges (ibid., p.604). EEG studiet måler den elektriske aktivitet i forbindelse med en Oddball auditiv opgave der måler selektiv opmærksomhed (jf. bilag 1). Her kigger studiet på EEG-bølgerne i forbindelse med opgaven (ibid.). Studiets hovedfund er forøget aktivitet i P200 udsvinget (ibid. p.602). P200 komponenten menes at repræsentere den indledningsvise differentiering af opgaverelevante og opgaveirrelevante stimuli. Ifølge forfatterne kan forklaringen på opmærksomhedsvækkelser hos depressive forklares ved denne øgede aktivitet i P200 da det tyder på løbende og vedvarende overindsamling af data, hvilket kan medføre ikke-optimal selektiv opmærksomhed (reduceret P300 amplitude). Fundet i P200 tyder på at såvel relevant som irrelevant stimuli overprocesseres. Denne overprocessering er muligvis udtryk for atypisk (eller nedsat) hæmning af sensoriske input. Ifølge forfatterne kan den atypiske hæmning hos depressive være udtryk for vanskeligheder ved at adskille relevant fra irrelevant information. En sådan inhibition sker tidligt i processeringsstrømmen, før den mere bevidste, eksplicite, kognitive processering af stimuli finder sted (ibid., pp.607ff). Derudover fandt studiet reduceret P300 amplitude for de klinisk depressive. Reduceret P300 amplitude antyder at klinisk depression er associeret med svækkelser i kognitive evalueringsprocesser. Ifølge forfatterne er det et af de mest almindeligt rapporterede EEG-fund (ibid., p.611). I og med at kun klinisk depressive havde en reduceret P300 amplitude, hypotetiserer forfatterne at hvis aktiviteten i P200 hos alle deltagere med depressive symptomer er udtryk for en manglende diskrimination af stimuli (overprocessering), kan det være denne der medfører svækket stimuli-evaluering, udtrykt ved reduceret P300 amplitude. Således kan P200 evt. i fremtiden anvendes som en markør der udtrykker risiko for depression. Yderligere svækkelser i P300 kan til gengæld markere forskellen på depressive symptomer og faktisk, klinisk depression (ibid.).

2.3.4.4. Kognitive opmærksomhedsdeficits vs. kognitive opmærksomhedsbias

Studiet af Ilardi et al. (2007) undersøger den ofte rapporterede P300 svækkelse ved depression som også blev fundet i studiet af Kemp et al. (2009). Forfatterne finder i deres resultater tegn på at reduceret P300 respons ikke nødvendigvis er udtryk for generelle, vedvarende svækkelser i depressives opmærksomhed, men i stedet er udtryk for at depressive er mindre opmærksomme på neutrale og positive stimuli, modsat negative stimuli. Forfatterne finder en øget P300 respons hos klinisk depressive sammenlignet med aldrig-depressive og tidligere depressive ved negativ verbal stimuli (Ilardi et al, 2007, p.175). Ifølge forfatterne kan P300 tolkes som allokeringen af opmærksomhedsressourcer til en opmærksomhedsstimulus (ibid., p.177). Det tyder altså på at modsat ved neutralt og positivt ladede stimuli, er depressives opmærksomhedsfunktioner forbedrede mht. allokering af opmærksomhedsressourcer når de præsenteres for negativt ladede stimuli (ibid., p.183). Disse resultater sætter således spørgsmålstegn ved hvorvidt depression er karakteriseret ved vedvarende og generelle opmærksomhedsdeficits. Disse tyder i stedet på at depressives opmærksomhedskapacitet er selektivt allokeret til, for den depressive, attraktive emotionelle stimuli. Således kan det argumenteres at hhv. generelle opmærksomhedssvækkelser og selektive opmærksomhedsbias er stærkt forbundne (ibid., pp.183ff).

2.3.4.5. Opsummering

Overordnet er de inddragede studier meget forskellige, både i metode og undersøgelsesobjekt. Det er derfor svært at sammenfatte resultaterne således at de fortæller noget samlet omkring depressives opmærksomhedsfunktioner. Alligevel kan der ses nogle tendenser. Resultaterne fra studiet af Lyche et al. (2011) tyder på at depressive uden kormorbid angst er svækkede i den opmærksomhedsfunktion der vedrører opnåelse og vedligeholdelse af agtpågivenhed. De synes dog ikke at være svækkede i højere kognitive funktioner vedrørende opmærksomhed, såsom inhibition og mental fleksibilitet. Dette resultat viser endnu engang at der kan være store forskelle internt i gruppen af depressive, og at det således er meget svært at sige noget generelt om depressives kognitive svækkelser uafhængigt af forskellige variable, som f.eks. kormorbiditeter. Studiets resultat, at depressive er svækkede i de mere basale opmærk-

somhedsfunktioner, stemmer dog meget godt overens med resultaterne fra studiet af Kemp et al. (2009). Dette studies resultater tyder ifølge Kemp et al. (2009) på at der er tale om svækkelser i tidlig, implicit processering. Resultaterne kan forstås som udtryk for at depressive overprocesserer stimuli fordi deres selektive opmærksomhed er svækket i evnen til at hæmme sensoriske input. Disse to resultater giver altså det indtryk at depressive primært er svækkede i den selektive, tidlige opmærksomhed, hvis funktion det er at opnå og vedligeholde agtpågivenhed på bestemte grupperinger af stimuli og hæmme processeringen af andre stimuli. Derudover viser studiet af Kemp et al. (2009) svækkelser hos klinisk depressive i P300 komponentet som ifølge forfatterne står for den senere evaluering og kategorisering af stimuli. Studiet af Ilardi et al. (2007) viser dog at depressive ikke er svækkede i P300 komponentet når det gælder negative stimuli. Studierne understreger vanskelighederne ved at adskille kognitive deficits fra kognitive bias. Deseilles et al. (2011) finder at depressives anvendelse af kognitiv kontrol ikke følger den sunde kontrolgruppes anvendelse. Studiets resultater tyder her på at depressive 'overanvender' kognitiv kontrol, selv ved opgaver med lavere perceptuelle krav. På trods af dette, præsterer depressive lige så godt som den sunde kontrolgruppe på opgaven ved lavere perceptuelle krav og ringere på opgaven med højere perceptuelle krav.

2.4. Samlet opsummering for litteraturreview

Litteraturreviewets første del bidrager til forståelsen af i hvilke domæner der observeres neurokognitive deficits ved depression, samt i hvilke faser og under hvilke forhold disse fremkommer. Den anden del bidrager til forståelsen af de domæner hvor neurokognitive deficits er mest fremherskende.

Som beskrevet i opsamlingen af litteraturreviewets første del, kan det overordnet konkluderes at der er en signifikant tendens til at depression korrelerer med svækkede neurokognitive funktioner. Derudover viser fundene at disse deficits kan opstå allerede ved første depressive episode, og synes forværret i forbindelse med sværere former for depression samt i forbindelse med recidiverende depressive episoder. Der er en tendens til at neurokognitive deficits bedres ved remission af depressive symptomer, dog ikke i en sådan grad at der er tale om en normalisering.

Fundene vedrørende hvilke specifikke kognitive domæner der er svækket under depression, er meget varierende, hvilket kan skyldes stor heterogenitet i den testede sample samt i måden hvorpå der testes. Der er dog visse kognitive domæner der især synes at være påvirkede. Disse er eksekutive funktioner, hukommelse samt opmærksomhed.

Ved eksekutive svækkelser i forbindelse med depression er der især tale om svækkelser i inhibition, mental fleksibilitet, arbejdshukommelse, planlægning samt verbal fluency.

Ved svækkelser i hukommelsen er der især tale om svækkelser i den generelle og specifikke hukommelse herunder en tendens til overgenerel autobiografiske hukommelse samt svækket episodisk hukommelse. Der ses i forbindelse med deficits i hukommelsen medvidere en tendens til deficits i prospektiv, auditiv samt visuel og verbal hukommelse.

Ved svækkelser i opmærksomhed er der modsatrettede resultater. Der ses dog en tendens til svækkelser i evnen til selektiv tidlig opmærksomhed, i opnåelse og vedligeholdelse af agtpågivenhed, samt i evnen til at hæmme processeringen af ikke relevante stimuli. Der ses medvidere en tendens til at depressive har svækkelser i den sene evaluering og kategorisering af stimuli ved positive og neutrale stimuli. Medvidere ses der abnormaliteter hos depressive ift. hvornår de anvender kognitiv kontrol i forbindelse med opmærksomhedsopgaver.

De informationer litteraturreviewet bidrager med, er vigtige ift. forståelsen af neurokognitive deficits ved depression, da de giver et indblik i hvornår, på hvilken måde og i hvilke domæner neurokognitive deficits forekommer. I afhandlingens anden del anvendes denne information som et grundlag for diskussionen af hvordan disse deficits kan komme til udtryk symptomatologisk, hvilke patogenetiske mekanismer der kan ligge bag, samt hvilke ætiologier der kan føre til udviklingen af disse neurokognitive deficits ved depression. I afhandlingens tredje del anvendes denne information i diskussionen af eventuelle konsekvenser af neurokognitive deficits for den depressive.

Anden del

Denne anden del af afhandlingen diskuterer manifesteringen og udviklingen af neurokognitive deficits ved depression og udgøres af et symptomatologisk, et patogenetisk og et ætiologisk afsnit.

3. Symptomatologi

I det foregående afsnit er resultater vedrørende neurokognitive deficits ved depression, med specifikt fokus på eksekutive funktioner, hukommelse og opmærksomhed gennemgået.

Et af de forhold der står klart, er den store heterogenitet i fundene af neurokognitive deficits blandt depressionsramte. Der er store variationer i såvel styrken som forekomsten af neurokognitive deficits. I de inkluderede studier er flere variable som menes at kunne bidrage til at forklare disse forskelle, blevet testet. Det gælder bl.a. depressionens sværhedsgrad, antallet af foregående episoder, længden af nuværende og foregående episoder, samt hvorvidt den depressionsramte er i remission for de depressive symptomer. Uanset sådanne bud på influerende variable, er årsagen til de store variationer i de neurokognitive symptomer endnu ikke fundet. På trods af variationer i forekomst og styrke, synes der at være en tendens til at depressionsramte med neurokognitive deficits oplever svækkelser bredt, på tværs af opmærksomheds-, eksekutive- og hukommelsesfunktioner. Det skal dog understreges at der ingen sikkerhed er for at alle depressive nødvendigvis er ramt af neurokognitive deficits indenfor samtlige af disse domæner, eller at det udelukkende er disse områder der rammes. Alt i alt er resultaterne af det foregående review varierende, og således er det svært at konkludere endeligt på forhold vedrørende neurokognitive deficits ved depression. Det der kan konkluderes, er at tilstrækkeligt mange depressive oplever neurokognitive deficits til at der er fundet signifikante effekter i studier der kan placeres højt i evidenshierarkiet, og hvor der derfor bør være en vis sikkerhed for resultaterne (Zachariae, 2007, pp.18f). Det vil sige at på trods af stor heterogenitet i samples samt

store variationer i anvendelsen af neuropsykologiske tests, står det klart at depressive neurokognitive deficits er en realitet og et meget undersøgt område.

I det følgende afsnit vil de behandlede resultater fra det foregående litteraturreview blive diskuteret.

Hensigten med nærværende afsnit er at udforske og diskutere de fundne deficits yderligere ud fra grundlæggende forklaringer af de svækkede kognitive områder, samt deres placering på et overordnet kort over de menneskelige kognitioner. Derfor vil dette afsnit med afsæt i den kognitive psykologi diskutere *hvordan* neurokognitive deficits kan forstås, mens det senere patogenetiske og ætiologiske afsnit (jf. afsnit 4.; afsnit 5.) vil behandle spørgsmål vedrørende *hvorfor* nogle depressive har neurokognitive deficits. Nærværende afsnit vil derudover kort under hvert domænespecifke afsnit berøre hvorledes deficits i disse områder kan være begrænsende for den depressive funktionsevne. Fremtidige henvisninger til depressive kognitive svækkelser vil altid være med det forbehold at ikke alle depressive nødvendigvis har kognitive svækkelser, samt at forekomsten af disse kan variere i styrke. Derudover behandler nærværende symptomatologiske afsnit primært de neurokognitive symptomer hos depressive og ikke hele symptomatologien ved depression.

3.1. Depressionskriterier, motivation og psykomotorik

Til trods for at symptomatologien primært omhandler neurokognitive deficits ved depression, vil de diagnostiske kriterier for depressiv enkeltepisode i ICD-10 blive opridset i nærværende afsnit. Hensigten er at belyse hvordan et udsnit af de officielle diagnostiske kriterier kan anskues som udtryk for neurokognitive deficits. Det undersøges om andre faktorer, udover de specifikke deficits fundet i reviewet, kan forklare signifikante forskelle på depressive og raske kontrolpersoner fundet på neuropsykologiske tests. Først defineres kort *top-down* og *bottom-up* processer.

De efterfølgende afsnit er opdelt i hhv. hukommelse, opmærksomhed og eksekutive funktioner. Her gennemgås de neurokognitive deficits' symptomatologiske udtryk indenfor de respektive domæner, ligeledes ud fra kognitiv teori.

3.1.1. *Bottom-up* og *top-down* processering

Den kognitive tilgang til psykologien undersøger de interne processer der er involveret i, at få det omkringværende miljø til at give mening for individet, samt i beslutningen om hvilken adfærdsmæssig respons der synes passende (Eysenck & Keane, 2010, p.1). Tilgangen *Information-processing* bygger på antagelsen om at kun én kognitiv process forekommer af gangen, og at denne skal afsluttes før en ny proces påbegyndes (Seriel-processering). Her influerer stimuli fra miljøet direkte den interne processering (*bottom-up*) hvorefter der heraf produceres et passende output (ibid., pp.2f). Denne opfattelse kan dog anses for at være udtryk for en stærk oversimplificering af de kognitive processer. I utallige situationer er processering ikke udelukkende *bottom-up* domineret, men involverer også *top-down* processering. *Top-down* processering er udover at være influeret af stimuli fra miljøet, influeret af individets egne forventninger og viden. Kognitive processer er således ikke kun serielle men kan også foregå parallelt (*Parallel-processering*) (ibid.) Det kan argumenteres at kognitive funktioner befinder sig på et kontinuum mellem primær brug af *bottom-up* processering og primær brug af *top-down* processering. F.eks. er selektiv opmærksomhed udtryk for brug af *top-down* modulering af det perceptuelle system, men samtidig har sansestimuli i miljøet også stor betydning for det perceptuelle system (Gade, 2009, p.185). Det er vigtigt at slå fast at kognitive processer er internt relaterede. Selvom mentale processer ofte behandles separat, betyder denne organisering ikke at processerne kan fungere selvstændigt, uden input fra andre processer. F.eks. kræver alle højere mentale processer en integration af mere basale kognitive processer. Således er opgaver, såsom problemløsning, komplekse (Matlin, 2009, p.24).

3.1.2. Kriterier for klinisk depression

Depression diagnosticeres i Danmark ud fra en række symptomatologiske kriterier der skal være fremtrædende i 14 dage eller mere (Simonsen & Møhl, 2010, p.331). Ifølge Gade er depression generelt karakteriseret som en lidelse der primært rammer følelserne og reguleringen heraf (Gade, 2009, p.399). WHO ICD-10's diagnosekriterier for depression indebærer kernesymptomerne nedtrykthed, nedsat lyst eller interesse samt nedsat energi eller øget træthæd. Ledsagesymptomer ved depression omfatter nedsat selvtillid eller selvfølelse, selvbeprejdelse eller skyldfølelse, tanker

om død eller selvmord, tænke- eller koncentrationsbesvær, agitation eller hæmning, søvnforstyrrelser samt appetit- eller vægtændring. (WHO ICD-10, 2012, p.87).

Som beskrevet er en del af ledsagesymptomerne ved depression ”tænke- eller koncentrationsbesvær” (WHO ICD-10, 2012, p.87). Tænke- og koncentrationsbesvær kan forstås som en konsekvens af de affektive symptomer hvor tænkningen og koncentrationsevnen besværes af overvældende negative tankemønstre. Tænke- og koncentrationsbesvær kan dog også forstås som selvstændige neurokognitive svækkelser der, uafhængigt af de affektive symptomer, påvirker individets kognitive funktionsevner og herigennem besværer evnen til at tænke og koncentrere sig.

Psykomotorisk hæmning er endnu et ledsagesymptom. *Psykomotorik* henviser til det samlede psykiske og motoriske tempo (Rosenberg & Videbech, 2013, p.115). *Hæmning* er udtryk for at individet er trægt og langsomt i sin bevægelse, hvilket kommer til udtryk ved at det motoriske tempo er lavt (Videbech et al., 2010,115). Psykomotorisk hæmning har længe været anset for at være et fremtrædende symptom ved depression (Gade, 2009, p.402). Jævnfør litteraturreviewets resultater ses flere rapporter af sænket psykomotorisk tempo, altså psykomotorisk hæmning. Det kan argumenteres at psykomotorisk hæmning kan knyttes til såvel affektive som neurokognitive symptomer. Psykomotorisk hæmning kan forstås som resultat af et forøget stemningsleje der herigennem medfører nedsat lyst eller interesse samt nedsat energi eller øget træthed, og som dermed hæmmer den depressive psykomotoriske tempo. Psykomotorisk hæmning kan altså forstås som et affektivt funderet symptom men kan dog også forstås som et udtryk for neurokognitive svækkelser og herigennem sænket processeringshastighed som ligeledes er rapporteret svækket i litteraturreviewet. Det vil sige langsom processering af stimuli medfører sænket reaktionstid (ibid., p.405). Svækkelser i hhv. eksekutive funktioner, opmærksomhed og genkaldelse fra hukommelsen kan betyde langsommere processering af information i disse funktioner som herigennem vil kunne medføre et trægt og langsomt reaktionsmønster. Hæmnet psykomotorisk tempo vil blive yderligere undersøgt i afsnit 3.1.3.

Nedsat lyst eller interesse er et af de tre nævnte kernesymptomer i ICD-10. Ifølge Gade et al. (2009) er mangel på interesse eller emotion definitionen på apati der, ifølge forfatteren, i sin kerne er et udtryk for manglende motivation (Gade et al., 2009, p.212). Nedsat lyst eller interesse og motivation kan ifølge Gade et al. (2009) således anses for at være udtryk for samme fænomen. Porter et al. (2007, p.117) og

Lezak (1995, p.651) anser motivation for at være en del af de eksekutive funktioner. Altså kan kernesymptomet nedsat lyst eller interesse i denne forståelse anses for at være et udtryk for svækkelser i de eksekutive funktioner. Manglende motivation kommer ifølge Gade et al. (2009) til udtryk gennem manglende evne til at føle, danne tanker og handle (Gade et al., 2009, p.212). Denne forståelse understøtter en forklaring af manglende motivation som affødt af svækkelse i de eksekutive funktioner på områder som f.eks. planlægning og mental fleksibilitet.

Samtidig synes det dog oplagt at manglende motivation kan være affødt af generel og global nedtrykthed (Simonsen & Møhl, 2012, p.331). Ifølge de diagnostiske kriterier fra ICD-10 behøver dette dog ikke nødvendigvis at være tilfældet. Det skyldes at kun to ud af de tre kernesymptomer (nedtrykthed, nedsat lyst eller interesse, nedsat energi eller øget trætheds) behøver at være til stede under depressiv enkeltepisode eller ved tilbagevendende periodisk depression (WHO ICD-10, 2012, p.87,90). Således kan nedsat lyst eller interesse (motivation) og nedtrykthed altså uafhængigt af hinanden betyde at et individ lever op til kriterierne for depression. Det betyder at manglende motivation ikke nødvendigvis behøver være affødt af nedtrykthed, men kan være et selvstændigt symptom der måske netop kommer til udtryk ved svækkede eksekutive funktioner, som Porter (2007) og Lezak (1995) beskriver. Ved svær depressiv enkeltepisode og svær tilbagevendende depression skal alle tre kernesymptomer være til stede, og derfor er den hypotetiserede neurokognitivt funderede depressionstype ikke mulig her (WHO ICD-10, 2012, p.89).

Resultaterne fra litteraturreviewet påviser at neurokognitive deficits, på trods af uklarhed og stor variation vedrørende symptomudtrykket og –styrken, er en væsentlig sygdomsfaktor ved depression. På baggrund af ovenstående diskussion af de kliniske depressionskriterier fremgår det at kognitive svækkelser kan forklare flere af de kliniske symptomer opgivet i ICD-10. Disse forhold understreger i hvor stort et omfang kognitive svækkelser kan spille en rolle for depressives symptombillede. Ud fra denne betragtning kan det hypotetiseres at neurokognitive svækkelser i nogle tilfælde kan anses som en selvstændig del af symptombillede ved depression, og ikke kun som en del af de affektive symptomer (Gade et al, 2009, p.400f.). Forskellige forklaringsmodeller vedrørende ætiologien bag neurokognitive deficits vil blive yderligere undersøgt i afsnit 5.

3.1.3. Psykomotorisk Tempo

Ifølge Gade et al. (2009) kan eventuelt sænket psykomotorisk tempo hos depressive forklare en del af effekten på forskellige svækkelser indenfor kognitive funktioner. Dette skyldes at generelt sænket tempo i tænkningen og sænket motorisk tempo hos depressive kan være den egentlige årsag til effekten fundet på neuropsykologiske hukommelses-, opmærksomheds- og eksekutive funktionstests (ibid., p.402-405). Som tidligere nævnt, kan det argumenteres at hvis det sænkede psykomotoriske tempo skyldes kognitive svækkelser i forskellige domæner der medfører sænket proceshastighed, så fungerer det psykomotoriske tempo som en mellemliggende variabel der medierer effekten af kognitive svækkelser på neuropsykologiske tests. Hvis det sænkede psykomotoriske tempo derimod skyldes et affektivt funderet symptom som nedtrykthed (WHO ICD-10, 2012, p.87), så kan sænket psykomotorik være en alternativ forklaring på nedsatte neuropsykologiske testsscorer hos depressive. Det vil sige at der i denne forklaringsramme kun bliver fundet en effekt på de neuropsykologiske tests fordi affektivt funderede symptomer svækker det psykomotoriske tempo. Denne forklaring synes dog at have sine begrænsninger. De kognitive tests måler ofte på enten præcision, tid eller begge dele (Snyder, 2013, p.89). Sænket psykomotorisk tempo vil kunne forklare dårligere testresultater på opgaver der opgøres ud fra reaktionstid, men ikke nødvendigvis på tests der ikke udføres på tid. Det synes derfor sandsynligt at psykomotorisk hæmning kan være en del af forklaringen på depressives lavere scorer på *nogle* af de neuropsykologiske tests (jf. bilag 1). Det vil sige at psykomotorisk hæmmede depressive antageligt vil fremstå kognitivt mere svækkede end ikke-psykomotorisk hæmmede depressive. Således er spørgsmålet der blev behandlet i foregående afsnit, igen relevant; er psykomotorisk hæmning hovedsageligt affektivt funderet eller udtryk for en ikke-affektiv kognitiv svækkelse?

Ifølge Porter et al. (2007) kan psykomotorisk hastighedsnedsættelse hos depressive anskues som primært motorisk eller primært kognitiv i sin natur (ibid., p.118). Et studie af Pier et al. refereret i Porter et al. (2007) har fundet at melankolsk depressive¹ er både kognitivt og motorisk signifikant langsommere, mens non-melankolsk depressive kun er kognitivt langsommere end raske kontrolpersoner (ibid.). Det kan

¹ Melankolsk depression er en subtype af den depressive lidelse hvor det især er de fysiske symptomer på depressionen der er fremtrædende. Denne type depression forekommer især blandt ældre (Videbech et al., 2010, pp.115f).

argumenteres at hvis det sænkede psykomotoriske tempo hos non-melankolsk depressive hovedsageligt er kognitivt i sin natur, understøtter det at sænket psykomotorisk hastighed *er* udtryk for kognitive svækkelser og *ikke* udtryk for en måde hvorpå affektive symptomer, som forsænket stemningsleje og ugidelighed, kommer til udtryk fysisk.

3.1.4. Motivation

Ligesom psykomotorisk hæmning er mistænkt for at kunne dække over noget af effekten på neuropsykologiske tests, kan neurokognitive forandringer ifølge Porter et al. (2007) ligeledes være medieret af reduceret motivation på opgaver vedrørende indsatskrævende processering (ibid., p.121). Det vil sige at motivation muligvis kan stå for en stor del af effekten fundet på neuropsykologiske testsscorer. Indsatskrævende processering er som beskrevet i reviewet et af de områder der er svækket hos depressive (jf. afsnit 2.2.2.1.). Som nævnt i afsnittet om depressionskriterier, kan kernesymptomet nedsat lyst eller interesse være udtryk for manglende motivation der af flere forfattere anses for at være en eksekutiv funktion (Porter et al., 2007, p.117; Lezak, 1995, p.651). Motivation kan defineres som evnen til at igangsætte en aktivitet og anses for at være en afgørende betingelse for indsatskrævende handlinger (Lezak, 1995, p.651). Mange neuropsykologiske opgaver kræver indsats, det vil sige et bevidst forsøg på at præstere indenfor rammerne af den givne opgave. Studier viser at hvis en opgave kræver bevidst indsats fremfor automatiserede reaktioner, så klarer depressive sig dårligere (Porter, 2007, p.121). Dette kan forklares ud fra mindsket motivation, men det kan også forklares ved at depressive generelt er svækkede i de højere mere avancerede kognitive funktioner. I litteraturreviewet omhandlende hukommelse, undersøgte det inkluderede studie af Considine et al. (2011) hhv. depressive og raske kontrolpersoners testengagement på verbal hukommelsestests. Testengagement kan være en måde at kontrollere for effekten af reduceret motivation. Studiet viste at depressionsramte og raske kontrolpersoner ved verbale hukommelsestests havde samme testengagement, og begge grupper lå over bundlinjen for tilstrækkeligt testengagement. På trods af at studiet fokuserer på verbal hukommelse, kan resultaterne anses for at være tegn på at symptomer som manglende lyst eller interes-

se hos depressive ikke nødvendigvis kan forklare hele forskellen på indsatskrævende neuropsykologiske tests mellem depressionsramte og raske kontrolpersoner.

3.2. Hukommelse

Dette afsnit omhandler langtidshukommelse, da arbejdshukommelse, også kaldet korttidshukommelse (Matlin, 2009, p.95), ligesom i reviewet behandles under afsnittet omkring eksekutive funktioner. Dette skyldes at arbejdshukommelse i mange af de inkluderede studier behandles som en underkategori til eksekutive funktioner. Det kan argumenteres at arbejdshukommelsen råder over basale såvel som mere avancerede funktioner, hvor det at fastholde information i hukommelsen er en mere basal arbejdshukommelsesfunktion end opdatering og manipulering af information. Det skal også understreges at mange teoretikere mener at opdelingen af arbejds- og langtidshukommelse ikke nødvendigvis er udtryk for at de to typer hukommelse er afgørende forskellige, men i højere grad at en sådan adskillelse er hensigtsmæssig (ibid.). Den valgte strukturering af symptomatologiafsnittet er derfor diskutérbar og mere et udtryk for netop et hensigtsmæssigt valg end noget andet. De forskellige fund og forhold vedrørende arbejdshukommelsen behandles i symptomatologiens afsnit om eksekutive funktioner. I reviewet vedrørende langtidshukommelse tyder fundene på en tendens til at depressive har deficits i verbal hukommelse, visuel hukommelse, episodisk hukommelse, generel og specifik hukommelse samt prospektiv hukommelse. Disse hukommelsesfunktioner vil derfor blive diskuteret i det følgende.

3.2.1. Procedural og deklarativ hukommelse

Langtidshukommelsen indeholder minder om de oplevelser og den information som individet har akkumuleret indtil nu, og denne har således en stor kapacitet (Matlin, 2009, pp.120f). Overordnet kan hukommelse opdeles i to hukommelsessystemer: deklarativ og procedural hukommelse (Lezak, 195, pp.27f), som ifølge Eysenck & Keane (2010) kan anses for at være den vigtigste distinktion mellem forskellige typer langtidshukommelse (ibid., p.253). Deklarativ hukommelse beskrives som bevidst genkaldelse af begivenheder og fakta, og refererer til de typer af minder der kan *deklareres* eller beskrives. Deklarativ hukommelse kan anses for at være eksplicit, i

den forstand at den kræver bevidst genkaldelse af tidligere oplevelser (Ibid.). Vinogradov et al. (2012) anser den deklarative hukommelse som en højere kognitiv funktion (ibid., p.66). Non-deklarativ hukommelse eller procedural hukommelse indebærer derimod ikke bevidst genkaldelse (Eysenck & Keane, 2010, p.253). Dette hukommelsessystem beskrives som et 'vane-system' fordi det omhandler hukommelse vedrørende 'hvordan man gør noget', såsom at gå, tale, spise mv. Evner indenfor procedural hukommelse er ofte tilegnede og anvendt uden bevidsthed eller tilsigtede bestræbelser (Eysenck & Keane, 2010, p.253; Lezak, 1995, p.33). Episodisk, prospektiv og autobiografisk hukommelse er ifølge Talarowska et al. (2016), Eysenck & Keane (2010), Matlin (2009) og Lezak (1995) en del af den deklarative hukommelse (Talarowska et al. 2016., p.100; Eysenck & Keane, 2010, pp.254f; 292; Matlin, 2009, p.121; Lezak, 1995, p.33;). Det kan derfor argumenteres på baggrund af fundene fra litteraturreviewet at depressive primært har svækkelser i den deklarative langtidshukommelse.

3.2.2. Specifik, generel og autobiografisk hukommelse

Langtidshukommelsen kan som nævnt opdeles i deklarativ og procedural hukommelse hvor deklarativ hukommelse udgøres af hhv. episodisk og semantisk hukommelse. Episodisk hukommelse henviser til lagring og genkaldelse af specifikke begivenheder eller episoder, der har fundet sted på et bestemt tidspunkt. Det indebærer den type bevidsthed individet anvender, når det genkalder sig en tidligere oplevet episode eller tilstand. Semantisk hukommelse henviser til individets organiserede viden omkring verden, herunder viden om ord og faktuelle oplysninger, der ikke er forbundet til en tidsbestemt episode eller oplevelse (Eysenck & Keane, 2010, p.255). Som nævnt i reviewet (jf. afsnit 2.3.3.2.), er der signifikante forandringer i depressives autobiografiske hukommelse, hvilket er en funktion der ligesom episodisk hukommelse relaterer sig til personligt oplevede begivenheder. Autobiografisk hukommelse omhandler begivenheder der har stor personlig betydning for individet, mens episodisk hukommelse ofte kan relatere sig til trivielle begivenheder (Eysenck & Keane, 2010, p.291). Disse typer hukommelse kan dog siges i høj grad at overlappe (Eysenck & Keane, 2010, p.291; Matlin, 2009, p.145). Ifølge fundene fra litteraturreviewet gør to forhold sig generelt gældende for depressives autobiografiske hukommelse. Dels har depres-

sive vanskeligt ved at genkalde sig specifikke detaljer og har en tendens til overgeneralisering, og dels har depressive en tendens til negative bias i genkaldelse af minder.

I forbindelse med det sidstnævnte forhold kan det argumenteres at depressives skemaer kan være med til at forme genkaldelsen i den autobiografiske hukommelse. Skemaer er med til at forme genkaldelsen gennem individets nuværende generelle viden om, og forventninger til, tilværelsen (Eysenck & Keane, 2010, p.305). Skemata skaber således en emotionel kongruens mellem det nuværende og det tidligere. På den måde guider skemaer individets genkaldelse (Matlin, 2009, p.146). Disse skemaer kan muligvis udgøre en væsentlig del af forklaringen på depressives negative bias i den autobiografiske hukommelse da den depressive vil forsøge at skabe overensstemmelse mellem tidligere emotioner og overbevisninger og nuværende. Denne bias i den autobiografiske hukommelse kan således være udtryk for et *Consistency Bias*, det vil sige at minder bliver forvrænget i forsøget på at skabe overensstemmelse (Eysenck & Keane, 2010, p.305). Med henblik på det førstnævnte forhold omkring den autobiografiske hukommelse fundet i nærværende afhandlings review (jf. afsnit 2.3.3.2) kan det argumenteres at netop denne emotions-kongruente genkaldelse kan være med til at forklare overgeneraliseringstendensen. Ifølge Arendt & Rosenberg (2012) er en overgeneraliserende hukommelse forbundet med håbløshed og nedsat problemløsning (ibid., p.124). Er tendensen til negative bias i den autobiografiske hukommelse hos depressive baseret på skemata med et negativt præg, og skaber disse skemata afgørende *consistency bias* i genkaldelsen af autobiografiske minder, kan ubehagelige hændelser i den depressives liv muligvis medføre en generel genkaldelse af tilværelsen som kontinuerligt bydende på ubehagelige hændelser. Skemata kan ligeledes forklare svækkelsen i den specifikke hukommelse da det negative filter, depressive ser tidligere episoder gennem, netop kan betyde at detaljer der modsiger skemata, udviskes. At der i reviewet findes fund der tyder på at deficits i den episodiske hukommelse kan være en prædikter for udviklingen af depression, kan muligvis forstås som et tegn på at en emotionskongruent negativ genkaldelse af episoder tidligt i depressionens prodromale fase evt. fordrer en negativ overgenerel autobiografisk hukommelse. Denne kan manifestere sig som ruminering* der muligvis kan føre

* En type abstrakt og evaluerende selvrefleksion, med specifikt fokus på negativt indhold. Er associeret med depression og andre typer negativ affekt (Nolen-Hoeksema et al., 2008, p.413).

til depression. Dette støttes af Talarowska et al. (2016) der anser rumination som værende baseret på autobiografisk hukommelse (Talarowska et al. 2016., p.100).

Ovenstående forklaring af overgenerel og svækket specifik autobiografisk hukommelse hos depressive kan dog ikke forklare hvorfor depressive har decideret svært ved at skelne mellem forskelligheder. Reviewet viser at overgeneralisering er en generel tendens hos depressive og altså ikke kun kobles til den autobiografiske hukommelse (jf. afsnit 2.3.3.2.). Som beskrevet i reviewet testede Shelton & Kirwan (2013) depressives evne til at skelne mellem ens og lignende neutrale motiver og fandt at depressive var svækkede i denne. Dette resultat synes ikke at kunne forklares ud fra depressives negative skemata, eftersom de neutrale motiver ikke burde ligge op til *consistency bias*. Dette tyder på at tendensen til overgeneralisering også kan betragtes som en ikke-affektivt funderet neurokognitiv deficit hos depressive.

Derfor må reviewets fund vedrørende depressives tendens til en negativ overgenerel autobiografisk hukommelse, med særlige deficits i evnen til at genkalde sig specifikke detaljer selv fra særligt individ-signifikante minder, antages at være påvirket af flere forskellige faktorer der til sammen giver denne maladaptive autobiografiske hukommelsesstil. Det vil sige at de negative bias sandsynligvis bidrager til den overgeneraliserende autobiografiske hukommelse hos depressive, samtidig med at manglende evne til at genkalde sig specifikke detaljer muligvis er fordrende for *consistency bias*. Den svækkede specifikke hukommelse vil ligeledes kunne bidrage til en om end endnu mere overgenerel tilbagekaldelse, og dermed en endnu mere negativ genkaldelse af egen livsbane.

3.2.3. Prospektiv hukommelse

Prospektiv hukommelse omhandler fremtidig påtænkt adfærd (Eysenck & Keane, 2010, pp.315f). Ifølge Eysenck & Keane (2010) indebærer prospektiv hukommelse indkodning af hvad en handling indebærer, hvornår handlingen skal udføres samt intentionen om at udføre denne (ibid.). I litteraturreviewet blev der især fundet svækkelser i den del af prospektiv hukommelse der er tidsbaseret (jf. afsnit 2.3.3.2.). Ifølge Lezak (1995) er prospektiv hukommelse en af de typer hukommelse der er distinktiv fra andre underkategorier til deklarativ hukommelse. Dette skyldes at pro-

spektiv hukommelse både kræver anvendelse af deklarativ hukommelse for at huske *hvad* informationen er, samt eksekutive funktioner (Lezak, 1995, p.33). Li et al. (2013) skelner mellem hændelsesbaseret og tidsbaseret prospektiv hukommelse. (Li et al., 2013, p.721). Ifølge Li et al. (2013) kræver tidsbaseret prospektiv hukommelse mere initiativ og strategisk monitorering end hændelsesbaseret prospektiv hukommelse (Li et al., 2013, p.7.21). Det kan argumenteres at aspekter ved tidsbaseret prospektiv hukommelse som øget initiativ og monitorering i højere grad kræver øget bevidsthed for at handlingen eksekveres, og derfor trækker på individets eksekutive funktioner. Dette stemmer derfor overens med Lezaks (1995) forståelse af prospektiv hukommelse som delvist eksekutiv. Hvis tidsbaseret prospektiv hukommelse er overvejende eksekutiv, kan det herudfra hypotetiseres at depressive i højere grad formår at huske hændelsesbaserede fremtidige begivenheder fordi disse i mindre grad kræver bevidsthed og brugen eksekutive funktioner. Som rapporteret i litteraturreviewet ses der en tendens til at depressive er svækkede i de eksekutive funktioner (jf. afsnit 2.3.2.). Således er tidsbaseret prospektiv hukommelse måske netop svækket fordi denne kognitive funktion trækker på mere avancerede kognitive kontrolprocesser.

En alternativ forklaring kan være at det signifikante fund skyldes en begrænset hukommelses-kapacitet hos nogle depressive, og altså ikke hvilke mere eller mindre avancerede kognitive elementer der trækkes på. Det kan argumenteres at flere elementer skal huskes i den tidsbaserede begivenhed, da denne begivenhed også kræver at den depressive husker tidsaspektet. Samtidig argumenterer Eysenck & Keane (2010) for at hændelsesbaseret prospektiv hukommelse betyder at individer får flere *cues* fra det omgivende miljø, og på den måde løbende får påmindelser (ibid., pp.315f).

Disse to forklaringer på hvorfor den prospektiv hukommelse kan være svækket hos depressive og hvorfor fund fra reviewet tyder på at depressive især er svækkede i den tidsbaserede prospektive hukommelse, er ikke nødvendigvis gensidigt udelukkende. Antageligvis forefindes der her en interdependens mellem en generel svækket evne til at huske fremdige begivenheder og svækkelser i de eksekutive funktioner.

3.2.4. Hukommelse og læring

I reviewet er det fundet at depressive har vanskeligheder ved såvel indlæring som genkaldelse af ny information, aspekter der begge er afgørende for hukommelsesfunktionen.

Consolidation er en process der kan vare flere timer, hvorved information fikseres i langtidshukommelsen (Eysenck & Keane, 2010, p.246). Erhvervelsen af ny viden i langtidshukommelsen foregår ved at det lærte intentionelt eller tilfældigt konsolideres i langtidshukommelsen (Lezak, 1995, p.30). Læring og hukommelse hænger altså uløseligt sammen da læring er fuldstændig afhængig af individets hukommelse. Det vil sige at evnen til at indlære ny information afhænger af hvorvidt hukommelsen er i stand til at lagre denne. Som det nævnes i reviewet, viser der sig en tendens til at depressives verbale hukommelse fungerer tæt ved optimalt såfremt de får optimale, uforstyrrede testbetingelser, og såfremt de får det verbale materiale de skal huske, gentaget (jf. afsnit 2.3.3.2.). At disse forhold optimerer depressives evne til at huske verbalt materiale, kan muligvis tyde på at deres evne til bibeholde en vedvarende opmærksomhed på det der skal indlæres, er svækket og ikke nødvendigvis der evne til at lagre ny information. Videre forklaring af depressives svækkelser vedrørende vedholdende opmærksomhed findes i symptomatologiens afsnit 3.3.

3.2.5. Subjektive oplevelser af kognitive svækkelser

Resultaterne fra litteraturreviewet viser at subjektive og objektive målinger vedrørende deficits i hukommelsen ikke korrelerer. Det vil sige at der ikke findes flere målbare svækkelser i hukommelsesfunktioner hos depressive der har en oplevelse af svækkede hukommelsesfunktioner. Ifølge Matlin (2009) har individer ofte stærkt begrænset direkte adgang til egne kognitive processer (Matlin 2009, p.86). Bevidsthed vedrørende tankeprocesser er bl.a. vigtigt fordi det illustrerer at depressive der ikke nødvendigvis giver udtryk for, eller er bevidste om, svækkelser i hukommelsesfunktioner, kan være svækkede i lige så høj grad som depressive der giver udtryk for oplevelser af kognitive svækkelser. Behandlere bør altså ikke altid stole på individets introspektion i denne henseende. Det kan argumenteres at denne tendens især vil være fremtrædende hos depressive, da affektive symptomer kan betyde at

oplevelser af kognitive svækkelser i lige så høj grad kan være udtryk for nedsat selvtillid eller selvfølelse og selvbebrejdelser (WHO ICD-10, 2012, p.87).

3.2.6. Konsekvenser af hukommelsesdeficits for depressive

Fundene tyder på at depressive primært er svækkede i den deklarative hukommelse. Dette betyder at de i mindre grad har vanskeligheder ved adfærd der bygger på procedural hukommelse, det vil sige vaneadfærd der gentages ofte og ubevidst. Svækkelser i den deklarative hukommelse vil ifølge Vinogradov (2012) betyde at depressive kan have svært ved eksplicit læring, f.eks. ved brug af instruktionsstrategier, og især hvis disse står alene (ibid., p.55). Sådanne vanskeligheder vil være problematiske i situationer der kræver at individet tilegner sig nye kompetencer, det kan f.eks. være tilfældet i flere arbejdsmæssige henseender. Derudover ses en tendens til at depressive overgeneraliserer med et særligt fokus på negative aspekter. Denne kombination kan betyde at depressive lander i en negativ spiral hvor overgeneraliserings-tendensen overskrider evnen til at huske specifikke positivt ladede oplevelser, og i stedet husker den depressive en lang række overgeneraliserede negative begivenheder, ofte vedrørende individet selv. Svækkelser i den autobiografiske deklarative hukommelse har ifølge Talarowska et al. (2016) stor betydning for depressives interpersonelle og intrapsykiske funktioner (ibid., p.100). Depressives svækkelser vedrørende prospektiv hukommelse kan have en negativ indflydelse på muligheden for fremtidig planlægning. Planlægning, som er en del af de eksekutive funktioner, kan altså være negativt influeret af svækkelser i den prospektive hukommelse. Planlægning vil blive yderligere undersøgt under afsnittet vedrørende eksekutive funktioners symptomatologiske udtryk (jf. afsnit. 3.4.).

3.3. Opmærksomhed

Opmærksomhed refererer til flere forskellige kapaciteter eller processer i individets modtagelighed overfor og processering af indkommende eller indefra kommende stimuli (Lezak, 1995, p.39). Opmærksomhed er en kognitiv funktion med implikationer for mange andre mentale processer, f.eks. for hvor meget et individ kan have i sin arbejdshukommelse, eller for evnen til at være opmærksom på relevant informa-

tion og ignorere irrelevant information under problemløsning (Matlin, 2009, p.67). Flere af de inkluderede studier under opmærksomhed anvender begreber som inhibition, mental fleksibilitet og opdatering. Disse begreber kan ligeledes anses for at være eksekutive funktioner, og vil også blive behandlet herunder (jf. afsnit 3.4.). Ifølge Gade et al. (2009) er det der for den ene forsker eller kliniker er opmærksomhed, er for den anden forsker eller kliniker en eksekutiv funktion (ibid., p.182). Dette er dog ikke nødvendigvis kun udtryk for uenigheder og uklarheder indenfor forskning vedrørende kognitive funktioner. Gade et al. (2009) mener at sammenhængen mellem eksekutive funktioner og opmærksomhed er så tæt at begreberne overlapper (ibid., p.182). Denne overlapning er samtidig udtryk for det faktum at kognitive processer ikke opererer isoleret. Selvom mentale processer ofte behandles separat, betyder denne organisering ikke at processerne kan fungere selvstændigt, uden input fra andre processer. (Matlin, 2009, p.24).

Udover uklarheder vedrørende hvilke delfunktioner der går ind under hvilke overordnede funktioner, varierer de inddragede studier i opmærksomhedsafsnittet (jf. afsnit 2.3.4.) meget, både i forhold til metode og hensigt. Det er derfor svært at sammenfatte resultaterne således at de fortæller noget samlet omkring depressives opmærksomhedsfunktioner. Porter et al. (2007) skriver i relation til måling af opmærksomhedsfunktioner at der ingen rene mål findes for opmærksomhed, men at præstationer vedrørende opmærksomhed kun kan måles ud fra opgaver der menes at kræve højere eller lavere opmærksomhedsniveauer (Porter et al., 2007, p.116).

3.3.1. Kognitiv opmærksomhedskontrol

Opmærksomheden kan anses for at være aktiv, når den kontrolleres vha. top-down processering, og passiv, når den kontrolleres af bottom-up processering, det vil sige når en stimulus fanger individets opmærksomhed (Eysenck & Keane, 2010, p.153). I relation til dette kan opmærksomhed anses for at have to karakteristika, en refleksrespons (automatiske processer) og en frivillig respons (kontrollerede processer) (Lezak, 1995, p.39). Opmærksomhedens refleksrespons processerer automatisk stimuli der herefter behandles af højere kognitive funktioner. Ved opmærksomhedens frivillige respons har højere kognitive processer derimod større kontrol over opmærksomhedsprocessen.

Der er fundet modsatrettede resultater i reviewet vedrørende hvilke dele af opmærksomheden der primært er svækket hos depressive. I afsnittet omhandlende generelle svækkelser i opmærksomhed, blev det fundet at primært processering ved den indsatskrævende opmærksomhed, herunder selektiv opmærksomhed, er skadet hos depressive frem for den automatiske processering (Morrough et al., 2011). Selektiv opmærksomhed, også refereret til som 'koncentration', er en del af den fokuserede opmærksomhed der søger aspekter der kan kombineres eller som mangler i omverdenen (Porter et al., 2007, p.116). Selektiv opmærksomhed involverer perception af indkommende information, mens anden konkurrerende information ignoreres (Porter et al., 2007, p.116). I litteraturreviewet i afsnittet vedrørende specifikke deficits i opmærksomheden fandt Lyche et al. (2011) at depressive har signifikante svækkelser på opmærksomhedsnetværket vedrørende agtpågivenhed, men ikke på den eksekutive opmærksomhed vedrørende inhibition og shifting (i opgaven betegnet som mental fleksibilitet) (Lyche et al., 2011), som kan anses for at være selektiv opmærksomhed (jf. afsnit 2.3.4.1.). Vedvarende opmærksomhed, også refereret til som 'agtpågivenhed', henviser til evnen til at opnå og vedligeholde fokus på en aktivitet over en tidsbegrænset periode (Porter et al., 2007, p.116).

En forklaring på de modsatrettede resultater illustreret ovenfor, kan være at studier i det generelle afsnit ikke har kontrolleret for komorbiditeter hos depressive. Studiet af Lyche et al. (2011) fandt at kun depressive med komorbid angst er svækkede i den selektive opmærksomhed målt ved *The Color and Word Stroop Task* (jf. bilag 1). Således kan de resultater der viser svækkelser i den selektive opmærksomhed, muligvis forklares som et træk ved den komorbide angst som mange depressive lider af (Simonsen & Møhl, 2010, p.335), og ikke som et træk ved selve depressionen. Alt andet lige, tyder alle resultaterne på at depressive *ikke* er svækket i den passive opmærksomhed, hvor opmærksomheden passivt styres af eksterne stimuli. Dette gælder automatisk processering og orientering, hvor der ikke er fundet nogen signifikante forskelle i reviewet. Til gengæld kan det argumenteres at agtpågivenhedsnetværket i højere grad end orienteringsnetværket anvender en aktiv opmærksomhed, hvor opmærksomheden aktivt kontrolleres af individet. Det, at opnå og bevare en agtpågivende opmærksomhed på specifikke aktiviteter, kræver en vis styring af opmærksomheden, på trods af at den selektive opmærksomhed er mere eksekutiv i den forstand at den i højere grad indebærer en vis behandling af stimuli, modsat agtpågivenhed der blot kræver aktiv kontrol. Således kan det muligvis argumenteres at agtpågi-

venhed er en mere automatiseret opmærksomhedsfunktion end selektiv opmærksomhed, men en mere aktivt kontrolleret opmærksomhedsfunktion end orientering. Resultatet kan eventuelt tyde på at depressive primært har vanskeligheder med opmærksomhedskontrol, og ikke nødvendigvis med mere eksekutivt styret opmærksomhedsprocessering. Denne pointe står dog umiddelbart i kontrast til resultaterne vedrørende eksekutive funktioner. Her scorer depressive generelt signifikant lavere på både inhibition og mental fleksibilitet. Her måles inhibition ved *The Color and Word Stroop Task*, hvilket også er den neuropsykologiske test som Lyche et al. (2011) anvender til at måle selektiv opmærksomhed (jf. bilag 1). Uanset hvorvidt inhibition og mental fleksibilitet anses for primært at være opmærksomhedsfunktioner eller primært en eksekutiv funktion, så er her altså modsatrettede resultater. Det empiriske studie af Lyche et al. (2011) sammenligner depressive med og uden komorbid angst, hvilket kan være med til at forklare forskellen. Dog er det vigtigt at pointere at resultaterne fra metaanalysen af Snyder (2013) har en langt større forklaringskraft grundet mængden af data og studiets systematiske behandling af disse. Ovenfor udledte forklaring vedrørende opmærksomhedskontrol kan muligvis stadig gøre sig gældende, da det må antages at tests der undersøger inhibition og mental fleksibilitet, hhv. *The Color and Word Stroop Task*, *Wisconsin Card Sorting Test* samt *Trail Making Test part B* (jf. bilag 1), kræver et vist niveau af opmærksomhedskontrol.

Resultaterne fra fMRI-studiet af Desseilles et al. (2011) viser at i opgaven med relativt lavere perceptuelle krav ses en atypisk aktivering af depressives top-down processering og en forøgelse af kontrolmekanismerne (jf. afsnit 2.3.4.2.). Der synes umiddelbart at være to mulige forklaringer på dette. Den første forklaring er at depressives mere passive og automatiske bottom-up processer er svækkede, og derfor er depressive nødsaget til at aktivere top-down processering og øge anvendelsen af kontrolressourcer. Denne forklaring står i kontrast til de tidligere resultater i nærværende afsnit der tyder på at netop opmærksomhedens mere automatiske refleksrespons ikke er svækkede, såsom evnen til orientering og automatisk processering. Derudover støttes denne forklaring ikke af det fund der viser at depressive klarer sig dårligere på opgaven med høje perceptuelle krav, selv under anvendelse af top-down processering og øget kontrol. En anden forklaring kan være at der er grundlæggende forskel på hvor krævende den perceptuelle visuelle opgave er for de to grupper. Muligvis aktiveres øget top-down processering hos depressive fordi der er brug for mere

aktive kontrolmekanisme til at udføre den perceptuelle opgave. Ifølge Gade et al. (2009) er der teorier om at depressive generelt har vanskeligheder i mere indsatskrævende opgaver, hvilket netop er tilfældet i opgaven med højere perceptuelle krav (ibid., p.405). Således kan denne tolkning forklare at depressive har flere fejl og færre rigtige på de visuelle opgaver med relativt højere perceptuelle krav.

Forklaringen siger dog ikke nødvendigvis at depressive har en lavere grænse for *hvornår* en opgave er indsatskrævende. I relation til den tidligere påstand om at depressive muligvis er svækkede i evnen til opmærksomhedskontrol, kan det argumenteres at opgaven er mere indsatskrævende fordi depressive har sværere ved at kontrollere deres opmærksomhed i forhold til opgaven. Derfor øges den aktive anvendelse af top-down processering for at øge kontrollen over opmærksomheden tilstrækkeligt til at løse opgaven. I den mindre krævende perceptuelle opgave formår depressive at kontrollere opmærksomheden tilstrækkeligt til at der ikke er fundet en signifikant forskel i udførelsen af opgaven. I opgaven med høje perceptuelle krav er kontrolressourcerne simpelthen ikke tilstrækkelige til at de depressive er i stand til at udføre opgaven på samme niveau som den raske kontrolgruppe. Som tidligere beskrevet, beror mange kognitive processer både på bottom-up og på top-down. Aktivering af top-down og bottom-up processering ved de to typer af perceptuelle krav er således sandsynligvis ikke et spørgsmål om enten eller, men et spørgsmål om grader af aktivering.

Samlet tyder resultater fra EEG-Studierne af Kemp et al. (2009) og Ilardi et al. (2007) på at depressive dels har svækkelser i selektiv opmærksomhed vedrørende inhibition og opdatering, og dels at disse svækkelser er emotionelt betingede (jf. afsnit 2.3.4.3.). Disse resultater understreger det problematiske i at adskille generelle kognitive svækkelser fra kognitive bias, da disse to forhold er gensidigt påvirkelige ved depression. Resultaterne tyder på at depressive er i stand til frivilligt at selekttere og opdatere stimuli på et højere niveau end raske kontrolpersoner når stimuli har en bestemt emotionel kontekst. På den måde kan det argumenteres at emotionelle bias 'trumfer' generelle deficits. Muligvis kan resultaterne forklares ud fra, at depressive drages mod negative stimuli generelt hvilket betyder at behovet for at kontrollere opmærksomhedsprocesserne mindskes. Porter et al. (2007) beskriver at opmærksomhedens begrænsninger kan variere både fra individ til individ, men også internt i individet afhængigt af tidspunkt og kontekst (ibid., p.116). Således kan det argumente-

res at depressives opmærksomhedsbegrænsninger varierer afhængigt af stimulus' emotionelle kontekst. Da Ilardi et al. (2007) ikke undersøger indflydelsen af stimulus' emotionelle udtryk på P200 komponenten, er det uvist hvorvidt denne komponent udviser mindre aktivitet ved negativt ladede stimuli. Hvis overaktiviteten i P200 fundet i studiet af Kemp et al. (2009) kan tolkes som manglende indledende diskrimination og overprocessering af stimuli, kan det argumenteres at dette er udtryk for manglende kontrol, samt at en sådan kontrol, i relation til det ovenstående, ikke vil være lige så nødvendig når stimulus er negativt ladet.

Umiddelbart peger flere af resultaterne i forskellige retninger, men på baggrund af ovenstående behandling synes depressives opmærksomhedsvanskeligheder grundlæggende ikke at gøre sig gældende ved helt basale automatiske opmærksomhedsfunktioner som f.eks. orientering og automatisk processering. Hvorvidt depressive er svækkede i den selektive opmærksomhed er uklart, da resultater peger i forskellige retninger. Der synes dog at være en tendens til at depressive er udfordrede når det kommer til aktiv opmærksomhed, hvor kontrolmekanismer, selv ved relativt simple opmærksomhedsfunktioner som agtpågivenhed, er svækket. Dette kan også forklare den initiale overprocessering, eller mangel på diskriminering, som er udledt af resultaterne i reviewet. Sådanne udfordringer vil i høj grad påvirke depressives evner ved selektiv opmærksomhed, samt forskellige aspekter ved de eksekutive funktioner.

3.3.2. Konsekvenser af opmærksomhedsdeficits for depressive

Ifølge Gade et al. (2009) kan dysfunktioner i opmærksomhedskontrol, også kaldet superviserende opmærksomhed, have stor indflydelse på individets dagligdag da langt de fleste aktiviteter kræver evnen til fastholdelse (ibid., p.402). Ovenstående indikerer at depressives umiddelbare kontrolmekanismer er svækkede, og at det derfor kræver en øget indsats og bevidsthed at løse såvel simple som mere avancerede opmærksomhedsopgaver. På den måde kan det hypotetiseres at depressive er på konstant kognitivt overarbejde når disse skal anvende selv relativt simple opmærksomhedsfunktioner. Dette overarbejde kan forstås ud fra neurale netværk som kontrol- og defaultnetværksteorier der vil blive behandlet i patogenesen (jf. afsnit 4). Derudover, hvis den depressive er generelt svækket i sin opmærksomhedskontrol ved neutralt og

positivt ladede stimuli, må den styrkede selektering og opdatering af negativt ladede stimuli få en endnu mere central plads i den depressive bevidsthed. Således opvejer eller nuancerer inputtet fra andre stimuli ikke det der af den depressive opfattes som negativt ladet information fra omgivelserne.

3.4. Eksekutive funktioner

Porter et al. (2007) og Lezak (1995) beskriver eksekutive funktioner som bestående af kapaciteter der muliggør personers evne til at engagere sig succesfuldt i uafhængig, målrettet adfærd baseret på egne interesse (Porter, 2007, pp.116f; Lezak, 1995, pp.42f). Eksekutive funktioner kan beskrives som 'styringsfunktioner' og kan anses for at være et samlebegreb for kontrolfunktioner. Eksekutive funktioner udgør komplekse funktioner der samordner og styrer mere basale kognitive funktioner (Gade et al., 2009, p.176). Mens kognitive deficits indenfor andre domæner, som f.eks. hukommelse, kan medføre specifikke funktionsvækkelser, som f.eks. i den prospektive hukommelse, har deficits i eksekutive funktioner en tendens til at komme til udtryk globalt i alle aspekter af individets adfærd (Lezak, 1995, pp.42f; Porter, 2007, pp.116f). I litteraturreviewet vedrørende eksekutive funktioner er der fundet et bredt repertoire af kognitive svækkelser blandt delkomponenter i de eksekutive funktioner. Delkomponenterne inhibition, mental fleksibilitet, verbal fluency, planlægning og arbejdshukommelse er alle signifikant svækkede hos depressive, sammenlignet med raske kontrolgrupper (jf. review afsnit 2.3.2.). På baggrund af disse resultater ses en tendens til at depressive er relativt globalt svækkede, frem for svækkede i få, specifikke delkomponenter af de eksekutive funktioner, hvilket følger ovenstående forventninger. I det følgende vil ovennævnte signifikant svækkede delkomponenter ved de eksekutive funktioner kort defineres samt sættes i forhold til hinanden. Herefter diskuteres komponenternes indflydelse på problemløsning samt disses generelle konsekvenser for depressive.

3.4.1. Eksekutive delelementer

Inhibition kan anses for at være det at undertrykke eller undgå automatreaktioner for i stedet at reagere med en mindre automatiseret og mere relevant respons (jf. afsnit 2.3.2.2.). *Inhibition* kædes ofte sammen med opmærksomhed hvor både selektiv opmærksomhed samt *inhibition* ofte bliver målt ud fra *The Color and Word Stroop Task* (jf. bilag 1). Som nævnt i opmærksomhedsafsnittet i nærværende symptomatologiske afsnit (jf. afsnit 3.3.), er der her også fund der tyder på at depressive er svækkede i evnen til at inhibere anden information i opmærksomheden. *Mental fleksibilitet* indebærer det at kunne skifte fokus for perception, tanke eller handling i forhold til hvad der er relevant i en given situation (Gade et al., 2009, p.182). Det kan argumenteres at evnen til *inhibition* er en nødvendig del af mental fleksibilitet, da svækkelser i et individs *inhibitionsevne* nødvendigvis må begrænse evnen til at skifte fokus væk fra noget.

Under mental fleksibilitet indgår to aspekter. *Reaktiv fleksibilitet* er evnen til at kunne lave skift i adfærd og tænkning ud fra forandringer *i*, karakteristika *ved*, og krav *fra* omgivelserne. Problemer med denne eksekutive funktion kan komme til udtryk ved perseverering i forskellige former for adfærd, det vil sige aktivitet der vedbliver på trods af at denne ikke længere er hensigtsmæssig. *Verbal Fluency* er det andet aspekt og kan, ifølge Gade et al. (2009), anses for at være en form for mental fleksibilitet fordi den illustrerer evnen til at skifte fra automatiske og vanlige tanker og adfærdsmønstre til produktionen af alternative mønstre der potentielt kan give bedre problemløsning. Verbal fluency har således stor betydning for kreativitet og nytænkning (Gade, 2009, p.182). Resultaterne fra reviewet viser at såvel fonemisk som semantisk fluency er svækket, men at deficits i semantisk fluency er signifikant sværere end i fonemisk fluency. Dette kan ifølge Snyder skyldes at semantisk verbal fluency i højere grad lægger sig op ad evnen til mental fleksibilitet (Snyder, 2013, p.100). Derudover kan svækket fonemisk fluency (nedsat ordmobilisering, altså manglende evne til bevidst at generere ord) tolkes som led i den generelle initiativløshed, frem for som udtryk for et mål for verbal fluency (Gade et al., 2009, p.403). *Planlægning* kan defineres som identificering og organisering af en sekvens af tiltag for opnåelse af et specifikt mål (Gade et al., 2009, p.193). Planlægning indebærer multiple kognitive krav, som formulering af mål, selektering af træk, sekventering, fastholdelse af plan vedrørende træk i arbejdshukommelsen samt monitorering af fremskridt. Både

verbal fluency og planlægning indebærer multiple kognitive funktioner og bygger derfor ikke på en enkelt eksekutiv evne. Disse delfunktioner af de eksekutive funktioner er således sensitive overfor svækkelser i andre eksekutive delkomponenter såsom inhibition (Snyder, 2013, p.85;100).

Arbejdshukommelsen defineres af Baddeley et al. (1992) som det hjernesystem der sørger for midlertidig lagring og manipulering af den nødvendige information for komplekse kognitive opgaver som sprogforståelse, læring og ræsonnement (ibid., p.556). Ifølge Baddeley et al.s (1992) teori består arbejdshukommelsen af fire delkomponenter: *Central executive*, *Phonological loop*, *visuospatial sketchpad* (ibid., p.556) samt *episodic buffer*, der senere er blevet tilføjet (Matlin, 2009, pp.106f). Eftersom der i litteraturreviewet er fundet signifikant større effekter ved opdatering og manipulering end ved fastholdelse i arbejdshukommelsen (jf. afsnit 2.3.2.2.), synes det oplagt at undersøge central executive der er den mere komplekse og integrerende komponent af arbejdshukommelsen (Baddeley et al., 1992, p.556). Derfor vil kun delkomponenten central executive blive beskrevet yderligere. Central executive integrerer information fra de resterende tre komponenter og langtidshukommelsen og spiller en stor rolle i forhold til fokuseret opmærksomhed, planlægningsstrategier, transformation af information, undertrykkelse af irrelevant information og koordineret adfærd (Matlin, 2009, p.111). Således kan det argumenteres at arbejdshukommelsen er en form for platform de andre ovenstående eksekutive funktioner udspiller sig på. Dette understøttes af Gade et al. (2009) som skriver at mange forskere anser arbejdshukommelsen som værende en grundlæggende mekanisme ved eksekutive funktioner (ibid., p.185). Således synes det logisk at eksekutiv inhibition, mental fleksibilitet og planlægning er dybt afhængige af en funktionel arbejdshukommelse. Svækket arbejdshukommelse hos depressive kan således være med til at forklare signifikante svækkelser ved inhibition og mental fleksibilitet. Derudover kan svækkelser i inhibition, mental fleksibilitet og arbejdshukommelse influere planlægning samt verbal fluency-delen af mental fleksibilitet da de som nævnt indebærer multiple kognitive funktioner.

3.4.2. Konsekvenser af eksekutive deficits for depressive

Ovenstående tyder på at depressive med globale svækkelser i de eksekutive funktioner kan have vanskeligheder der er særdeles invaliderende for disses adfærd og funktionsniveau. Det skal understreges at svækkelser i de eksekutive funktioner bør forstås i grader og ikke kategorisk. Derfor er konsekvenserne beskrevet som et udtryk for mulige funktionsnedsættelser der kan opstå ved tilstrækkeligt brede og svære svækkelser i de eksekutive funktioner. Som beskrevet ovenfor, anses arbejdshukommelsen som værende en grundlæggende mekanisme ved eksekutive funktioner. Svækkelser i arbejdshukommelsen kan betyde at individet er begrænset i mængden af bolde han eller hun kan holde i luften samtidig. Derudover er arbejdshukommelse blevet knyttet til graden af begavelse (Gade et al., 2009, p.185). Således kan depressive beskrivelser af sig selv som værende blevet 'dumme' muligvis forstås og forklares ud fra svækkelser i især arbejdshukommelsen, og ikke udelukkende som udtryk for hvad der i ICD-10 beskrives som nedsat selvtillid/selvfølelse eller selvbejdelser (WHO ICD-10, 2012, p.87). Medvidere kan generelle svækkelser i de eksekutive funktioner især i mental fleksibilitet, ifølge James et al. (2008) medføre generel rigid tænkning og adfærd (ibid., p.210). Ifølge Lezak (1995) kan svækkede eksekutive funktioner hos depressive ligeledes betyde at depressive muligvis ikke er i stand til tilfredsstillende basal selvomsorg, at udføre rentabel eller brugbart selvstændigt arbejde eller vedligeholde normale sociale relationer (Lezak, 1995, pp.42f). Ifølge Videbeck et al. (2010) udgør svækkelser i arbejdshukommelsen den hyppigste årsag til at deprimerede patienter er ude af stand til at fungere f.eks. på arbejdet (Videbeck et al., 2010, p.116). Dette skyldes at depressive får vanskeligt ved at få overblik over, strukturere og planlægge situationer som er ukendte og kræver en overordnet og bevidst styring (Gade et al., 2009, p.403). Nogle eksekutive svækkelser kan være mere tydelige end andre, såsom svækkelser i selvkontrol eller vanskeligheder ved mental fleksibilitet. Svækket motivation, planlægning og beslutningstagen kan derimod være mere utydelige (Porter et al., 2007, pp.116f). Sådanne svækkelser i evnen til mål-orienteret adfærd gennem initiering af aktiviteter, motivation og planlægning kan være enormt hæmmende for individer. Samtidig kan disse svækkelser fremstå som dovenskab eller forkælet adfærd (Videbeck et al., 2010, p.116).

3.5. Samlet opsummering for symptomatologien

Ifølge Gade (2009) er der trods store mængder data ikke enighed i litteraturen om flere grundlæggende forhold vedrørende kognitiv funktionsnedsættelse hos depressive samt ingen god samlet teoretisk forståelse (Gade, 2009, p.403). Denne påpegningsstemmer overens med fundene i litteraturreviewet og behandlingen af disse i de foregående afsnit. Dels er det uafklaret hvilke kliniske sygdomsvariable der har indflydelse på de neurokognitive svækkelser, samt i hvilken grad. Dels er det uafklaret hvorvidt neuropsykologiske forstyrrelser er specifikke eller generelle, samt hvilken rolle sænket motivation og psykomotorik spiller. At disse forhold er uafklarede, betyder dog ikke at der ikke eksisterer fund der peger i en bestemt retning. Nærværende afsnits diskussion af disse opsummeres i det følgende.

Det kan konkluderes at hukommelsesdeficits hos depressive primært synes at komme til udtryk i højere kognitive hukommelsesfunktioner ved den deklarative hukommelse. Der synes at være en begrænset tendens til svækkelser i mere vane-relateret indlæring eller genkaldelse. Det skyldes dog muligvis at området er mindre undersøgt. Som behandlet, ses der svækkelser i specifik genkaldelse og en tendens til overgeneralisering hos depressive. Disse kan delvist forklares af, men også forstærke tendensen til, bias i genkaldelsen af autobiografiske minder. Endelig synes svækkelser i hukommelsen ikke at kunne detekteres uden brug af neuropsykologiske testredskaber da subjektive klager ikke korrelerer med faktiske, målte deficits.

Deficits i opmærksomheden synes, som ved hukommelse, ikke at komme til udtryk i de basale delfunktioner. Således synes orientering og automatisk processering ikke at være svækket i samme grad som opmærksomhedsfunktioner der kræver en høj grad af kontrol, såsom selektiv opmærksomhed og agtpågivenhed. Der ses en tendens til tidlig overprocessering af stimuli fra miljøet som sandsynligvis overbelaster den senere behandling af disse.

De eksekutive funktioner synes at være globalt svækkede i planlægning, mental fleksibilitet, inhibition, verbal fluency og arbejdshukommelse, hvilket delvist skyldes en høj grad af samspil og gensidig påvirkning disse delkomponenter imellem. Der er især fundet svækkelser i arbejdshukommelsen vedrørende opdatering og manipulering. Svækkelser i arbejdshukommelsen er især afgørende, ikke bare for andre eksekutive funktioner, men også for hukommelses- og opmærksomhedsfunktioner som f.eks. opmærksomhedskontrol og prospektiv hukommelse.

Det kan sammenfattende siges at de forskellige neurokognitive deficits indenfor forskellige kognitive domæner kan have stor indflydelse på samtlige aspekter ved depressives funktionsniveau. Hukommelsesdeficits kan medføre vanskeligheder med at tilegne sig nye kompetencer, interpersonelle og intrapsykiske problemer samt problemer i planlægning.

Opmærksomhedsdeficits kan medføre vanskeligheder med at fastholde opmærksomheden og kan således være problematisk i mange af dagligdagens sammenhænge. Derudover kan svækket opmærksomhedskontrol betyde at depressive er på konstant mentalt overarbejde, bortset fra i sammenhænge hvor stimuli fra omgivelserne kan tolkes negativt af den depressive. Dette kan yderligere øge depressives tendens til negative opmærksomhedsbias.

Svækkelser i de eksekutive funktioner kan medføre rigid tænkning og adfærd, manglende evne til basal selvomsorg, at udføre rentabelt arbejde samt at vedligeholde normale relationer. Derudover kan nogle eksekutive funktioner betyde at den depressive adfærd kan tolkes som doven eller forkælet.

Alt i alt kan det således konkluderes at depressive med neurokognitive svækkelser dels kan være svækkede i mange forskellige kognitive funktioner, men hyppigst funktioner der er højerestående og kræver kognitiv kontrol, og dels at disse svækkelser kan have afgørende konsekvenser for depressive.

4. Patogenese

I nærværende afsnit fremføres en diskussion af hvilke patogenetiske mekanismer der kan forklare de neurokognitive symptomer der kan manifestere sig ved depression.

Neurokognitive deficits' tilknytning til neurobiologiske funktioner ved depression er endnu ikke velafklaret, men det ser ud til at denne har stor betydning for forståelsen af, samt teorier om, depressionens patogenetiske sammenhænge (Gade, 2009, p.403). Patogenetiske mekanismer der giver neurokognitive deficits hos depressive, er ikke forskningsmæssigt afklaret endnu (Behnkenet al., 2009; Roca et al., 2015, p.192),

hvilket vil sige at denne diskussion bygger på de indtil nu mest fremtrædende fund og teorier.

Når fokus rettes mod neurologiske faktorer, er det således med bevidstheden om at der ikke kan findes en entydig neurologisk forklaring af depressions patogenese og herfor heller ikke nogen entydig patogenetisk forklaring af neurokognitive deficits ved denne lidelse. Eftersom nærværende afhandling især er fokuseret på neurokognitive deficits i hukommelse, eksekutive funktioner og opmærksomhed, er der ligeledes i denne patogenetiske diskussion fokus på neurale mekanismer og strukturer der især associeres med disse kognitive domæner.

Da forskning vedrørende neurokognitive deficits ved depression hovedsageligt er lavet vha. billeddannende teknikker samt neuropsykologisk testning, bliver der således her diskuteret hvilke neurale komponenter der kan være med til udviklingen af neurokognitive deficits ved depression. Dette afsnit indeholder således en patogenetisk diskussion af udviklingen og manifesteringen af neurokognitive deficits ved depression .

4.1. Hukommelse

Som det beskrives i litteraturreviewet, er der observeret signifikante deficits i hukommelsen i forbindelse med depression. Svækkelser i forskellige domæner af hukommelsen er observeret allerede ved første depressive episode (jf. afsnit 2.2.2.2.). Udover at være til stede i den akutte fase af depressionen, har man observeret signifikante deficits i hukommelsen ved remitteret depression (2.2.2.1.).

Lige så vel som at den menneskelige hjernes funktioner er komplekst forbundne og afhængige af mange faktorer, er den menneskelige hukommelse mangefacetteret og knytter sig til samspillet mellem mange områder i hjernen (Breedlove & Watson, 2013, pp.532f). Dette vil sige at der kan komme med mange patogenetiske forklaringer på at der opstår målbare deficits i hukommelsen hos depressive. Det er dog i dette ærinde særligt interessant at kigge nærmere på hippocampus eftersom dette subkortikale hjerneområde især menes at have en vigtig funktion når det kommer til hukommelse (Guul et al., 2012, p.32). Samtidig er hippocampus generelt beskrevet som

et lokaliseret hjerneområde hvor der i særlig grad er observeret atrofi i forbindelse med og som en mulig biomarkør for depression (Guul et al., 2012, p.374; Rosenberg & Videbech, 2013, p.384; Lorenzetti et al., 2009; Bortolato et al., 2015).

4.1.1. Hipocampal volumenreduktion ved depression

4.1.1.1. Global volumenreduktion i hippocampus og neurokognitive defici- cits.

Der er foretaget velreplikerede og konsistente observationer af reduceret hipocampal volumen ved depression (Cole et al., 2011, p.483; Malykhin & Coupland, 2015, p.201). Disse fund indikerer at reduceret volumen i hippocampus kan betragtes som en neurobiologisk komponent ved depression (Cole et al., 2011, p.483). Malykhin & Coupland (2015) skriver at volumenreduktion i hippocampus under depression konsistent har vist sig associeret med deficits i hukommelsespræstationer samt tilbagevendende episoder af depression (ibid., p.201). Ifølge Cole et al.s (2011) studier er de mest evidente fund især baseret på resultater fra kronisk eller recidiv depression. Derfor har de lavet en metaanalyse af syv MRI-studier der sammenligner hippocampusstørrelse hos førstegangsdepressive (i alt 191) med raske kontroller (i alt 282) for at undersøge hvorvidt der kan observeres ændringer i hippocampus ved depressiv debut (ibid., p.483). De depressionsramte subjekter der indgik i studiet, var alle moderat depressive, med en depressiv periode på i gennemsnit 14,4 måneder. Halvdelen af de depressive var enten aldrig medicineret eller medicinfrige, og resten var på antidepressiv medicin (ibid., p.484). Studiet viser at der ved førstegangsdepressive er signifikant volumenreduktion i både venstre og højre hippocampus, med en gennemsnitlig volumenreduktion på -4% i venstre og -4.5% i højre (ibid., p.484, 485). Ifølge Malykhin & Coupland (2015) findes der meget få studier der undersøger hippocampus hos ikke-medicinerede depressive (ibid., p.201). Dette kan være en fejlkilde ved de resultater man har på volumenreduktion i hippocampus hos depressive, i og med at prekliniske og kliniske studier viser at antidepressiv medicin kan have en beskyttende effekt på neuroplasticiteten i hippocampus (ibid.). Således kan der gisnes om at korrelationen mellem depression og volumenreduktion af hippocampus muligvis kan være mere fremtrædende hos ikke medicinerede depressive.

4.1.1.2. Lokale ændringer i hippocampus og neurokognitive deficits

Ifølge Malykhin & Coupland (2015) har man fundet ud af at det kan være givtigt at undersøge hvilke subregionale områder af hippocampus der er påvirket under depression, for bedre at forstå patogenetiske mekanismer bag neurokognitive deficits ved denne lidelse (ibid., p.201). Hippocampus kan inddeles i tre regioner, herunder hoved, krop og hale (jf. bilag 2). Ved remitteret recidiv depression har man observeret at den posteriore del af hippocampus (krop+hale) bilateralt er mere påvirket af volumenreduktion end hvad tilfældet er med hovedet af hippocampus (ibid.). Ved behandlingsresistent depression er der observeret at det hovedsagligt er i halen af hippocampus at volumenreduktion finder sted (ibid.). Det er medvidere observeret at personer der opnår klinisk remission efter otte ugers behandling af depression, har en større volumen i krop + hale af hippocampus forud for behandling end personer der ikke opnåede remission med samme behandling (ibid.). Altså tyder resultatet på at jo mindre hippocampal krop og hale volumen et depressivt individ har, jo dårligere er responsen på behandling. På trods af førnævnte konsistente observationer ift. regionale forskelle i volumenreduktion af hippocampus under depression, er der lidt tvetydige resultater når det kommer til subregionale forandringer i hippocampus ved depression generelt (ibid.). I et tværstudie af Malykhin et al (2010) blev det dog fundet at depressive generelt har bilateralt mindre hippocampus hale og unilateralt mindre højre hippocampus, herunder mindre højre hippocampus-hoved, sammenlignet med raske kontroller (ibid.).

Samlet set konkluderer Malykhin & Coupland (2015) at der ses langt større og prominente lokale forandringer i hippocampus end der ses globalt i hippocampus ved depression (ibid., p.202).

4.1.1.3. Konsekvenser ved hippocampal volumenreduktion

Hippocampus menes at være med til at regulere både stemningsleje og kognition, herunder hukommelses- og indlæringsfunktioner samt aktiviteten i det limbiske system og responsen på stress (Guul et al., 2012, p.374; Rosenberg & Videbech, 2013, p.389). Dette hjerneområde kan dermed beskrives som en mediator der sørger for at information fra kortidshukommelsen transporteres til langtidshukommelsen (Rosenberg & Videbech, 2013, p.389). Når hippocampus er skadet bilateralt, vil man således

kunne forvente at individet har svært ved at indlære nyt materiale. Er den højre hippocampus påvirket, kan det især gå ud over den spatiale hukommelse, mens ændringer i den venstre hippocampus kan gå ud over den verbale hukommelse (Rosenberg & Videbech, 2013, p.389).

Hipocampus må på baggrund af de foregående to afsnit således antages at være et kritisk område når det kommer til neural atrofi ved depression.

Som nævnt i afsnittets indledning, ses der signifikante deficits i indlæring og hukommelse hos depressive både i den akutte og den remitterede fase. Eftersom der netop ses massive forandringer i hippocampus der relaterer sig til disse typer deficits hos depressive, kan noget af den patogenetiske forklaring muligvis findes her.

I forhold til de førnævnte konsekvenser en bilateral skade i hippocampus kan tænkes at medføre, burde den markante volumenreduktion af depressives højre og venstre hippocampus føre til svækkelser af især den spatiale og verbale del af hukommelsen. Ringere verbal hukommelse hos depressive kan således muligvis forklares ved den markante volumenreduktion i venstre hippocampus. Som beskrevet i litteraturreviewet er der netop fundet en tendens til svækkelser i den verbale langtidshukommelse hos depressive. Der er ikke mulighed for at sammenligne volumenreduktion i den højre hippocampus hos depressive med neuropsykologiske testresultaters fund vedrørende den spatiale langtidshukommelse der som tidligere omtalt især knytter sig til denne del af hippocampus. Dette skyldes at der i nærværende afhandlings review ikke er inkluderet nogen studier vedrørende den spatiale langtidshukommelse (2.3.3.2.). Det kan dog hypotetiseres at der ud fra en fund af volumenreduktion i den højre hippocampus, muligvis kan observeres deficits i spatial langtidshukommelse, såfremt dette undersøges.

Ud fra ovenstående beskrivelse af konsekvenser ved globale og lokale forandringer i hippocampus, bør der ses deficits vedrørende ny læring.

4.1.2. Forhøjet kortisolniveau og hippocampus

Hipocampus har en stor betydning for organismens stressrespons idet den fungerer som inhibitor for hypothalamus-hypofyse-binyrebarkaksens (HPA-aksen) regulering

af binyrernes produktion af kortisol. Hipocampus har altså en høj tæthed i kortisolreceptorer (Rosenberg & Videbech, 2013, p.390). Der kan forekomme en overproduktion af kortisol når individet bliver udsat for stress, eller når HPA-aksen af andre årsager generelt er forstyrret. Det menes at op mod 50% af depressive har forhøjet kortisol i blodet som følge af forstyrrelser i HPA-aksen, (ibid. p.397). Langvarig overproduktion af kortisol kan føre til atrofi i hipocampus, hvis opgave netop er at hæmme denne overproduktion gennem HPA-aksen. På denne måde kan der siges at opstå en ond cirkel ved depression idet atrofi medfører en svækket hipocampus der således har sværere ved at hæmme HPA-aksens regulering af kortisol, hvilket bidrager til vedvarende og tiltagende forstyrrelser i kortisolniveauet (ibid., p.397). På baggrund af dette menes det at visse undergrupper af depression kan være meget påvirket af atrofi i hipocampus forårsaget af HPA-akseforstyrrelser og derved forhøjede kortisolniveauer.

Forstyrrelser i HPA-aksen forekommer som sagt ofte som en del af depression, og ifølge Cole et al. (2011) og Malykhin & Coupland (2015) menes det at forøget kortisolniveau på grund af dette kan sammenkædes med atrofi og mindsket neurogenese i hipocampus (ibid.; Malykhin & Coupland, 2015, p.200). Reduktion i volumen af hipocampus kan således ses som en markør for HPA-forstyrrelser (ibid.). Malykhin & Coupland (2015) rapporterer i tråd med dette om prækliniske studier der finder at stress og forstyrret kortisolniveau har en negativ indflydelse på hipocampus' neuroplasticitet, neuronal overlevelse samt overlevelse af glia (altså overlevelse af de celler der holder nerveceller sammen) (ibid., p.201). Den negative indflydelse på hipocampus der ses i forbindelse med depressionsrelateret stress og dermed forhøjet kortisolniveau, kan også forklares ud fra den svækkende effekt, længerevarende forhøjede kortisolniveauer menes at have på langtidspotentieringen (long-term potentiation) i hipocampus (Kumar, 2011, p.8). Langtidspotentieringen er den mekanisme der styrker den synaptiske forbindelse mellem hjernecellerne, og den har stor betydning for indlæring samt det generelle kognitive funktionsniveau (ibid.). Altså kan det antages at depressive med forhøjede kortisolniveauer har en nedsat langtidspotentiering, hvilket måske også kan være del af forklaringen på deficits der relaterer sig til hipocampus funktioner.

4.1.3. Patogenetiske mekanismer bag overgenerel hukommelse ved depression

Ifølge Rosenberg & Videbech (2013) vil bilateral atrofi i hippocampus isoleret set ikke betyde at individet ikke kan genkalde sig erindringer fra før skaden indtraf (ibid., p.389).

Dette er dog ikke tilfældet ifølge fund fra litteraturreviewet vedrørende specifik genkaldelse fra den autobiografiske hukommelse (jf. afsnit 2.3.3.2.). Forklaringen herpå skal antageligvis findes i at depressives organisering er svækket i en sådan grad at selve processen i at genkalde sig det lagrede kompromitteres (Behnken et al., 2009, p.147; Turner et al., 2011).

Ifølge inkluderede studier i reviewet af Cole et al. (2011) har hippocampal volumenreduktion som følge af atrofi signifikante kliniske implikationer for depressive, ikke kun for den generelle indlæring herunder spatial og verbal hukommelse, men *også* for den autobiografiske hukommelse (ibid., p.486). Svækkelser i depressives autobiografiske hukommelse, kan anses for at være udtryk for manglende evne til genkaldelse, da de autobiografiske minder sandsynligvis er indlært *før* den depressive episode (jf. bilag 1). Således kan depressives overgeneraliserende og svækkede autobiografiske hukommelse måske forklares som et resultat af atrofi i hippocampus, hvilket forklarer resultater fra litteraturreviewet om at depressive ikke kun overgeneraliserer gennem negative emotioner, men generelt har en tendens til at overgeneralisere (jf. afsnit 2.3.3.2.).

En fortsat forklaring på dette kan også være at der ses en signifikant positiv korrelation mellem den venstre hippocampus' størrelse og mængden af specifikke autobiografiske minder (Talarowska et al., 2016, p 102). Dette vil således sige at jo mindre hippocampus er, jo mindre evne har den depressive til at frembringe detaljer fra den specifikke autobiografiske hukommelse (ibid.). Ifølge dette ræsonnement kan deficits i den autobiografiske hukommelse, herunder overgenerel autobiografisk hukommelse, ses som en konsekvens af forringelser i funktionen af hippocampus (ibid.). Altså kan der på baggrund af dette argumenteres for at skader i hippocampus muligvis ikke kun hæmmer denne hjernestrukturens mediering af information fra korttidshukommelsen til langtidshukommelsen, men at der også er tale om en hæmning i genkaldelsen af tidligere indlært materiale, hvilket strider imod Rosenberg & Videbechs (2013) fremlægning af hippocampus' funktioner. Der er dog fundet en ringere aktivitet i præ-

frontal korteks hos depressive ved frembringelse af minder fra den autobiografiske hukommelse end hos sunde kontrolpersoner (Talarowska et al., 2016, p 102). Dette kan muligvis forklarer korrelationen mellem hippocampal volumenreduktion og svækkelser i den autobiografiske hukommelse, da både svækkelser i hippocampus og præfrontal korteks forekommer i forbindelse med depression. Svækkelser i præfrontal korteks i forbindelse med depression omtales nærmere i patogenesens afsnit 4.2. Føringelser i frontale funktioner er ifølge Talarowska et al. (2016) vigtig for hæmningen af overgenerelle minder, hvilket altså også kan være en del af mekanismen bag forandringerne i den autobiografiske hukommelse (ibid., p.102). Som omtalt i symptomatologien, menes rumination at være baseret på den autobiografiske hukommelse (jf. afsnit 3.2.2.). I denne forbindelse kan ovenstående muligvis bidrage til forklaringen af hvordan denne rumination opstår, samt hvorfor depressive ofte har tendens til at have et negativt ruminativt tankemønster (Arendt & Rosenberg, 2012, p.123). Ovenstående gør ikke nødvendigvis affektive symptomer til en mindre plausibel årsag til forandringer i hukommelsen, men viser blot at der kan være multiple patogenetiske mekanismer der spiller ind ved disse deficits.

4.1.4. Neurokognitive deficits ved svær og recidiv depression

Nogle studier i litteraturreviewet har ingen korrelation fundet imellem depressions sværhedsgrad og deficits i hukommelsen, mens andre har fundet at især deficits i episodisk hukommelse og verbal hukommelse forværres jo sværere depressionen er (jf. afsnit 2.2.2.2.; 2.3.3.1.). Den tidligere nævnte sammenhæng mellem langvarigt forøgede kortisolniveauer og volumenreduktion i hippocampus kan give en forklaring på hvorfor sværere depressioner giver sværere deficits i hukommelsen, da hjernen i disse tilfælde må antages at være endnu mere påvirket af de kortisoludløsende forstyrrelser i HPA-aksen. Dette ræssonement bekræftes delvist i et review af Lorenzetti et al. (2009) der netop undersøger strukturelle abnormaliteter i hjernen ved depression. Her finder de at der ses en lille sammenhæng mellem sværhedsgraden af depressioner og mindre hippocampusvolumen, men at det i højere grad er mængden og varigheden af depressive episoder der påvirker hippocampus negativt, hvilket kan være en del af forklaringen på hvorfor der i litteraturgennemgangen findes sværere og me-

re vedholdende hukommelsesdeficits ved recidiverende depression end ved enkelt-episodedepression (ibid., p.5;9; jf. afsnit 2.2.2.2.; 2.3.3.1.).

Et nyere review af Malykhin & Coupland (2015) viser resultater der indikerer at der indtil nu ikke er fundet nogle direkte korrelationer mellem depressions sværhedsgrad og hippocampus størrelse (ibid., p.202), hvilket ligeledes støtter forklaringen af hvorfor der ikke altid findes sværere hukommelsesdeficits som følge af sværere depression. Dette kan forstås på baggrund af at der er stor forskel på hvordan hjernen påvirkes af forstyrrelser i HPA-aksen på langt sigt og på kort sigt. Det er først ved længevarende påvirkninger med f.eks. forhøjede kortisolniveauer at de kognitive funktioner går fra "blot" at være biased, som følge af den påvirkning kortisol har på processerne i hjernen, til at være vedholdende neurokognitive deficits (Gade et al., 2009, p.375). Sagt på en anden måde, er det normalt at den sunde hjerne reagerer på stressorer der udløser akut forhøjede kortisolniveauer, hvilket giver momentale generelle bias som bl.a. kan påvirke hukommelsen (Newcomer et al., 1999). Det er først når hjernen gennem længere perioder udsættes for forhøjede kortisolniveauer at der opstår skader på hjernen og dermed deficits der ikke længere er afhængige af akutte stressorer. Årsagen til dette er at der er forskel på hvorledes receptorer i hjernen opfanger kortisol. Som tidligere nævnt, har hippocampus en høj koncentration af kortisolreceptorer (Rosenberg & Videbech, 2013, p.390). Disse receptorer kan inddeles i to typer, hhv. mineralokortikoide receptorer (MR), hvorigennem tidlige effekter af kortisol arbejder, og glukokortikoide receptorer (GR), hvorigennem senere effekter af kortisol arbejder (Tsumura & Shimada, 2012). Hippocampus har en særlig høj tæthed af de sidstnævnte (Pinel, 2011, p.460), hvilket kan betyde at det altså især er de senere virkninger ved kortisol der manifesteres her, hvilket er de tidligere nævnte hippocampusforandringer som bl.a. mindsket neurogenese og atrofi. Således er det altså ikke nødvendigvis graden af depression der giver hukommelsesdeficits, men nærmere det faktum at hjernen over en længere periode udsættes for forhøjede kortisolniveauer. At der alligevel observeres en korrelation mellem sværere depression og flere svækkelser i episodisk og verbal hukommelse, kan antageligvis være forbundet med at individer der lider af svær depression, er så svækkede både affektivt og neurokognitivt at deres evner på hukommelsestest svækkes yderligere. Dette diskuteres yderligere i det ætiologiske afsnit (jf. afsnit 5). Medvidere ses svær depression ofte i forbindelse med længevarende og recidiverende depression (Simonsen & Møhl, 2010,

p.335), hvilket således kan forklare de korrelerende udslag i.f.t. hukommelsesdeficits.

4.1.5. Opsummering

Ovenstående afsnit gennemgår nogle af de mest fremtrædende patogenetiske forklaringer på neurologiske mekanismer bag hukommelsessvækkelser hos depressive. Nyere forskning omhandlende ændringer i hippocampus ved depression viser konsistente og velreplikerede resultater der indikerer at reduceret hippocampal volumen både globalt og lokalt kan observeres ved depression. Medvidere ses der indikationer på at reduktion i hippocampus kan betragtes som en neurobiologisk markør for depression, og at denne reduktion kan være en del af patogenesen ved neurokognitive deficits. Volumenreduktion i hippocampus hos depressive kan muligvis være en konsekvens af disse individers mulige forstyrrelser i HPA-aksen hvilke giver længerevarende forhøjede niveauer af kortisol, der kan forårsage forringet neurogenese og atrofi i hippocampus.

4.2. Eksekutive Funktioner

Som det dokumenteres i litteraturreviewet, er ses der ved depression svækkelser i eksekutive funktioner, herunder inhibition, arbejdshukommelse, planlægning, mentalfleksibilitet og verbal fluency (jf. afsnit 2.3.2.2.). I nærværende afsnit vil der redegøres for mulige forklaringsmodeller for hvorfor der forekommer disse deficits i eksekutive funktioner hos depressive. Dette gøres med visheden om at eksekutive funktioner i høj grad er forbundet med processeringen af emotionelt materiale (Gade et al., 2009, p.76), men med fokus på målbare neurale funktionelle og strukturelle forandringer der i højere grad adskiller sig fra den generelle emotionelle påvirkning af hjernen.

4.2.1. Funktionelle forandringer i hjernen

Menneskets eksekutive funktioner er dybt afhængige af funktionsniveauet i præfrontal korteks, hvis processer og subkortikale forbindelser betragtes som værende primære for behandlingen af materiale der kræver eksekutiv aktivering (Gade et al., 2009, p.403; Porter et al., 2007, p.122).

Der ses mange divergerende fund af funktionelle forandringer i hjernen hos depressive, hvilket tyder på at disse forandringer kan synes at være symptomspecifikke og således fremkommer lige så heterogent som sygdommen selv (Rosenberg & Videbech, 2013, p.387). Der ses dog en klar tendens til en forøget aktivitet i basalganglierne og det limbiske system, hvilket er områder der har tæt sammenhæng med præfrontal korteks (ibid.). Forstyrrelser i de neurale baner der forbinder disse hjerneområder, har stor betydning for udviklingen af depression, især kan overaktivering i det limbiske system og basalganglierne føre til en underaktivering af frontallapperne der antageligvis kan være årsagsgivende til handlingslammelse og eksekutive svækkelser ved depression (ibid.). Som det beskrives i reviewet, er der fundet moderate deficits i domænet planlægning hos depressive, og der er indikationer på at planlægning er afhængig af multiple eksekutive funktioner og derfor afhænger af globale svækkelser (2.3.2.2.). Den svækkede generelle aktivitet i præfrontal korteks, der af Rosenberg & Videbech (2013) forbindes med handlingslammelse, kan således bidrage til forståelsen af patogenetiske mekanismer ved forringet evne til planlægning, da dette domænes funktioner netop er essentielle for evnen til at bibeholde handlekraft (ibid.).

Alle dele af præfrontal korteks har betydning for hvordan de eksekutive funktioner fungerer, men især ydersiden af præfrontal korteks (ventrolateral og dorsolateral præfrontal korteks) er interessant at kigge nærmere på i forståelsen af neurokognitive deficits i dette domæne (Gade et al., 2009, p.177). Denne del af præfrontal korteks har en særlig forbindelse til funktionsniveauet for eksekutive funktioner, da det er herfra bl.a. arbejdshukommelse, målrettet adfærd, inhibition og mental fleksibilitet i særdeleshed styres (ibid.,; Rosenberg & Videbech, 2013, p.44; Snyder et al., 2013, p.85). Som nævnt i reviewet, ses der en tendens til signifikante deficits i netop disse domæner hos depressive. Dette er interessant, set i lyset af at man har fundet en sammenhæng mellem aktivitetsniveauet i dorsolateral præfrontal korteks og ventrolateral præfrontal korteks og deficits i disse eksekutive funktioner hos depressive

(Etkin et al., 2013, p.423; Snyder et al., 2013, p.85). Et review af Goeldner et al. (2013) fandt adskillelige studier der observerede hypoaktivitet i føromtaltede områder af præfrontal korteks under kognitiv processering hos klinisk depressive med signifikante deficits i eksekutive funktioner (Goeldner et al., 2013, p.339). Der blev interessant nok også fundet en tendens til afvigende hyperaktivitet i disse områder hos klinisk depressive uden signifikante deficits i eksekutive funktioner (ibid.). Funktionelle ændringer i domæner af præfrontal korteks ved depression kommer altså til udtryk på forskellige måder. At der hos klinisk depressive med signifikante svækkelser i eksekutive funktioner ses udpræget hypoaktivitet i dorso- og ventrolateral præfrontal korteks giver mening, disse områders primærfunktioner taget i betragtning. Hvad der udgør patogenesen til denne hypoaktivitet og funktionsnedsættelse af disse områder er ikke velafklaret. Én forklaring på dette kan muligvis findes i strukturelle forandringer i hjernen, hvilket omtales i næste afsnit (jf. afsnit 4.2.2.).

En funktionel forklaring kan være at hyperaktivering i dorsolateral- og ventrolateral præfrontal korteks hos depressive er et tegn på at hjernen overaktiverer disse funktioner for at kompensere for generelle kortikale svækkelser. Dette vil sige at selvom den depressionsramte ikke udviser deciderede eksekutive svækkelser, kan overaktivering af disse områder ved opgaveløsning der kræver brugen af eksekutive funktioner, være udtryk for at hjernen gennem kompensering og overarbejde klarer problemløsning uden målbare svækkelser i eksekutive funktioner (Goeldner et al., 2013, pp.339f). En forklaring af dette fænomen, hvor hhv. hyper- og hypoaktivitet i laterale områder af præfrontal korteks forekommer, kan findes i hvor meget en given opgave kræver af den depressives eksekutive funktioner (Etkin et al., p.424). Er opgaven krævende, vil depressive ikke kunne formidle en adækvat aktivering af områderne, men er opgaven ”lettere”, vil man kunne observere hyperaktivitet i området, da en depressiv givetvis har brug for at anvende en større grad af højere eksekutive funktioner end andre for at holde fokus på og løse en opgave (ibid.).

I forståelsen af hvorfor hjernen udviser over- og underaktivering af præfrontale områder i forbindelse med udførelsen af eksekutive opgaver, synes det oplagt at inddrage forståelsen af eksekutive funktioner som værende et produkt af præfrontal korteks' træk på kognitive netværk i hjernen. Man kan her tale om 3 forskellige netværk der alle bidrager til den optimale funktion af individets eksekutive funktioner. To af disse netværk varetager den opgavespecifikke kognitive kontrol, kaldet det frontoparietale netværk og det cingulo-operculare netværk. Det tredje af disse netværk kaldes

for det kognitive *default* netværk, og er det netværk der varetager den automatiske og ikke-opgavespecifikke kognitive proces som bliver deaktiveret når de kognitive kontrolnetværk er aktive (Etkin et al., 2013, p.420). Default netværket er det netværk der fordrer introspektiv refleksion (Breedlove & Watson, 2013). Hos depressive ses der en tendens til forstyrrelser i korrekt deaktivering af default netværket, hvilket kan forklare hvorfor depressive har svært ved at administrere og anvende de opgavespecifikke kognitive kontrolnetværk, hvilket altså giver udslag i forstyrret aktivitet i føromtalte områder og dermed eksekutive svækkelser (ibid.; Pizzagalli, 2011, pp.191f). Depressives svækkede evne til at deaktivere defaultnetværket kan muligvis også bidrage til den førnævnte ruminative tankestil hos depressive, da et aktiveret default netværk netop aktiverer introspektivt reflekterende tankevirksomhed.

4.2.2. Strukturelle forandringer i hjernen

Ovenstående afsnit gennemgår nogle af de mest markante patogenetiske betragtninger på deficits i eksekutive funktioner ved depression ud fra funktionelle forandringer i hjernen. Som det nævnes i afsnittet, er det ikke helt afklaret hvorfor disse funktionelle forandringer opstår. En neurobiologisk forklaring på dette kan være strukturelle ændringer i hjerneområder der har med eksekutiv funktion af gøre. Der er ved flere studier fundet signifikant volumenreduktion i præfrontal korteks ved depression (Videbech, 2005; Frodl et al., 2008, p.800). Ifølge Rosenberg & Videbech (2013) er den gennemsnitlige volumenreduktion i præfrontal korteks ved depression på 7-15%, hvilket vidner om prominente forandringer i dette område (ibid. p.384).

Især dorsolateral præfrontal korteks er et område der har vist volumenreduktion ved depression, hvilket kan bidrage til forklaringen af de føromtalte funktionelle forstyrrelser der observeres her, i forbindelse med deficits i eksekutive funktioner ved depression (Pizzagalli, 2011, p.194).

Som nævnt i den patogenetiske diskussion af deficits i hukommelsen ved depression, ses der ofte forstyrrelser i HPA-aksen hos depressive og dermed forhøjede niveauer af kortisol der muligvis forværres i takt med volumenreduktion af hippocampus (4.1.). Længerevarende forhøjede kortisolniveauer negative effekt gør sig antageligvis også gældende i præfrontal korteks, da dette område såvel som hippocampus har en me-

get høj tæthed af GR som tidligere omtalt (Tsumura & Shimada., 2012, p.26). Atrofi i præfrontal korteks i forbindelse med depression kan i denne forståelsesramme være konsekvensen af en længerevarende kortisolpåvirkning der i præfrontal korteks gennem GR kan føre til en lavere forekomst af BDNF-proteinet (brain-derived neurotrophic factor), hvilket fører til skrumpning og neural død på længere sigt (ibid.). Dette sker antageligvis idet BDNF spiller en vigtig rolle i cellens evne til at overleve samt i evnen til at danne nye synapser mellem celler (Breedlove & Watson, 2013, p.196).

Flere forfattere har hypotetiseret at førømtalte hypoaktivitet i præfrontale områder, og især i dorsolateral præfrontal korteks, kan skyldes forandringer og atrofi i de mere subkortikale områder, herunder det limbiske system og især hippocampus og anterior cingulate korteks, hvilket kan svække den rette aktivering af præfrontal korteks (Goeldner et al., 2013, p.340; Rosenberg & Videbech, 2013, pp.384-387). Disse konnektivitetssvækkelser kan medføre at hjernen således svækkes i evnen til at aktivere f.eks. præfrontale funktioner optimalt, hvilket altså kan medføre den lavere aktivitet i området hvormed et lavere eksekutivt niveau kan manifesteres.

Der ses i forbindelse med depression også reduceret volumen i basalganglierne der blandt andet omfatter striatum og substantia nigra (Pinel, 2011, p.70-71; Rosenberg & Videbech, 2013, p.384). Atrofi i dette område er interessant set i sammenhæng med den førømtalte forståelse af depressives neurokognitive deficits som værende forårsaget af konnektivitetssvækkelser i hjernen. Basalganglierne omtales hovedsageligt som havende vigtige motoriske funktioner, men i og med disse subcortikale kerner har et tæt samspil med frontallapperne, menes basalganglierne at spille en vigtig rolle i præfrontal korteks' funktioner, herunder eksekutive funktioner (ibid.). Når basalganglierne er svækkede, kan der således opstå forstyrrelser i hvorledes præfrontal korteks fungerer.

4.2.3. Opsummering

De mest fremtrædende forklaringer på patogenetiske mekanismer der fører til deficits i eksekutive funktioner hos depressive, er i ovenstående afsnit gennemgået. Opsummerende kan det siges at der ses funktionelle forandringer i flere af de områder i

hjernen der har med eksekutiv funktion at gøre, navnlig præfrontal korteks. Forøget aktivitet i det limbiske system og basalganglierne har en negativ effekt på funktioneliteten af præfrontal korteks, hvilket antageligvis kan føre til svækket planlægning. Funktionelle forstyrrelser i ventrolateral- og dorsolateral præfrontal korteks har stor betydning for udviklingen af deficits i inhibition, arbejdshukommelse og mental fleksibilitet. Der ses i disse områder både hypo- og hyperaktivitet i forbindelse med hhv. sværere og lettere kognitive opgaver, hvilket antyder at depressive anvender en neural overkompensering ved lettere opgaver og at denne kompensering ikke rækker ved sværere kognitive opgaver.

Mislykket de-aktivering af default-netværket i forbindelse med kognitivt krævende opgaver ser ud til muligvis også at kunne bidrage i forklaringen på hvorfor præfrontale funktioner er svækkede hos depressive.

Der ses hos depressive en markant volumenreduktion i præfrontal korteks, hippocampus og basalganglierne, hvilket muligvis kan bidrage til forklaringen af de fremtrædende deficits i disse områdes funktioner. Volumenreduktion i præfrontal korteks menes at kunne være fremkommet som følge af forhøjede kortisolniveauer i hjernen, der kan svække cellers evne til at overleve, samt evnen til at danne nye synapser.

4.3. Opmærksomhed

Som det beskrives i litteraturreviewet (jf. afsnit 2.2.2.; 2.3.4.), er der observeret signifikante deficits i opmærksomheden hos depressive. Der er en smule divergerende fund ift. hvorvidt opmærksomhedsdeficits hos depressive kan betragtes som værende distingverede fra deficits i eksekutive funktioner, eller om de dybest set er en konsekvens af svækkelserne i dette kognitive domæne (jf. afsnit 3.3.1.), da opmærksomhed generelt er svær at placere i et selvstændigt kognitivt domæne (Gade et al 2009, p.182). I symptomatologiafsnittet er det blevet diskuteret hvorledes disse divergerende fund kan forstås. Her er det blevet fremdiskuteret at neurokognitive deficits i opmærksomhed, kan anses for primært at være udtryk for svækkelser i opmærksomhedskontrollen, det vil sige evnen til at fastholde opmærksomheden. Det argumenteres her, at opmærksomhedskontrol er en nødvendig del af både agtpågivende og selektiv opmærksomhed (jf. afsnit 3.3.1.). I forbindelse med nærværende afsnit, kan det argumenteres, at der således er tale om deficits i den endogene opmærksomhed. Den

endogene opmærksomhed kaldes også den *frivillige* opmærksomhed og kan defineres som værende den opmærksomhed individet *vælger* at rette mod stimuli og objekter i miljøet (Breedlove & Watson, 2013, p.565)

Ud fra antagelsen om at de områder af opmærksomheden der viser sig påvirket ved depression hovedsageligt er endogene, er der således tale om kognitive processer der især menes at knytte sig til præfrontal korteks og posterior parietal korteks (Pinel, 2011, p.187). Der kan altså argumenteres for at så længe der ikke er tale om deficits i den eksogene automatiske opmærksomhed, må deficits i opmærksomheden knytte sig til nogle af de samme neurale strukturer og funktioner som eksekutive funktioner (Gade et al., 2009, p.182). De patogenetiske mekanismer der gør sig gældende ved deficits i eksekutive funktioner, og disses tilknytning til præfrontale og subkortikale funktioner og strukturer, gør sig således også gældende ved den endogene opmærksomhed (Gade et al., 2009, p.182; Pinel, 2009, p.187). For nærmere patogenetisk forklaring af disse sammenhænge henvises der til afsnittet vedrørende patogenetiske mekanismer ved deficits i eksekutive funktioner ved depression (jf. afsnit 4.2.). Posterior parietal korteks' rolle i opmærksomhedsdeficits hos depressive omtales senere i dette afsnit.

Som beskrevet i reviewet (jf. afsnit 2.3.4.4.), er det i forhold til opmærksomhedsdeficits ved depression svært at skelne mellem hvorvidt disse forårsages af stemningskongruente negative opmærksomhedsbias, eller om der er tale om en manifestation af decideret funktionel og strukturel patologi i forbindelse med depressionen. I denne forbindelse er det interessant at kigge nærmere på anterior cingulate korteks og førnævnte posterior parietal korteks der er hjerneområder som har med hhv. motivationsrelateret opmærksomhed og agtpågivenhed at gøre (Breedlove & Watson, 2013, p.234).

I forhold til anterior cingulate korteks er det her interessant at holde sig for øje at denne har betydning for to forskellige opmærksomhedsrelaterede funktioner (Bush et al., 2000, pp.215f).

Den dorsale del af anterior cingulate korteks er central i styringsprocesser der har med kognitiv kontrol at gøre, og har tæt forbindelse til præfrontal korteks samt parietal korteks, hvis posteriore del som nævnt har med den opmærksomhedsrelaterede

funktion, agtpågivenhed at gøre. Agtpågivenhed kan forstås som en funktion der både beror på en bottom-up proces, men også på en mere kognitivt kontrolleret top-down proces (Breedlove & Watson, 2013, p.234;579). Det er i den dorsale del af anterior cingulate korteks man kan tale om styringen af hvorvidt opmærksomhedsstimuli bliver behandlet gennem top-down eller bottom-up processer (Bush et al., 2000, pp.205f.), hvilket altså betyder at denne del af anterior cingulate korteks har indflydelse på graden af kontrol ved agtpågivenhed.

Den ventrale del af anterior cingulate korteks har med emotioner og motivation at gøre og er tæt forbundet til bl.a. amygdala og hypothalamus (Bush et al., 2000, pp.205f.). I en opmærksomhedskontekst er det altså her der iværksættes en styring af hvad der fokuseres på i en emotionelt motiveret kontekst (Bush et al., 2000, pp.215f.). Anterior cingulate korteks er altså involveret i opmærksomhedsprocesser der involverer regulering af både kognitivt og emotionelt materiale (Bush et al., 2000, p.215).

Der ses ved depression generelt atrofi i anterior cingulate korteks (Rosenberg & Videbech, 2013, p.384), og i et studie af Yang et al (2015) hypotetiseres det at volumennormaliteter i hjernens grå substans, altså både i kortikale såvel som subkortikale områder, herunder anterior cingulate korteks, kan være forklaringen på hvorfor der ses forandringer i depressives opmærksomhed (Yang et al., 2015, p.72). Når der ses atrofi i et område som anterior cingulate korteks der skal være med til at regulere både kognitiv og emotionel opmærksomhed, og som også har stor betydning for funktionen i posterior parietal korteks, er dette interessant, set i sammenhæng med reviewets fund af svækket opnåelse og vedligeholdelse af agtpågivenhed samt før-omtalte problemer ved at adskille emotionelle bias fra kognitive deficits ved depression. I relation til anterior cingulate korteks' forbindelse *med* og regulering *af* posterior parietal korteks kan det således antages at atrofi i anterior cingulate korteks svækker den korrekte kommunikation mellem disse to områder. Dette kan måske være forklaringen på hvorfor depressive oplever problemer med opnåelse og vedligeholdelse af agtpågivenhed der netop knytter sig til funktionaliteten af posterior parietal korteks. At der er atrofi og funktionelle forstyrrelser i hhv. anterior cingulate korteks og posterior parietal korteks kan altså antageligvis være medforklarende til de svækkelser i evnen til agtpågivenhed hos depressive.

I forhold til hvilken rolle anterior cingulate korteks spiller i depressives kognitive og emotionelle processering af opmærksomhedsstimuli, må atrofi i dette område betragtes som afgørende. Der bør antageligvis ikke sås tvivl om at et depressivt stemningsleje farver hvad vi ”vælger” at holde opmærksomheden på, men hvis det område af hjernen der skal medvirke til korrekt vurdering af emotionelt og kognitivt materiale er svækket, så kan det muligvis gøre disse bias sværere men også sværere at adskille fra f.eks. opmærksomhedsproblemer forårsaget af præfrontale svækkelser.

4.3.1. Opsummering

Opsummerende kan det siges at mange af de deficits der rapporteres ved depressives opmærksomhed, kan forklares på baggrund af patogenetiske forklaringer af deficits i eksekutive funktioner, da disse funktioner afhænger af nogle af de samme top-down styrede processer. Der er dog en tendens til at især deficits dels i processer der kræver kombineret kontrol af emotionskongruent-, motivationsbaseret- og kognitiv opmærksomhed, og dels i agtpågivenhed, kan kobles til at der er observeret signifikant atrofi i anterior cingulate og funktionelle forstyrrelser i posterior parietal korteks.

4.4. Generelle faktorer for patogenetiske mekanismer bag neurokognitive deficits ved depression

De ovenstående afsnit bidrager med fremtrædende patogenetiske forklaringsmodeller der er behjælpelige i forståelsen af symptomgivende mekanismer bag neurokognitive deficits ved depression. Sammenfattende kan det siges at navnlig tre faktorer har stor indflydelse på hvordan neurokognitive deficits manifesterer sig i hhv. hukommelsen, eksekutive funktioner og opmærksomhed hos depressive. Disse faktorer er: 1. Funktionelle forandringer, herunder hyper- og hypoaktivering af de neurale områder der er centrale for disse kognitive funktioner. Hypo- og hyperaktivitet kan muligvis være forårsaget af 2: Strukturelle forandringer, især i hippocampus og præfrontal korteks. Mindsket neurogenese og atrofi opstår muligvis i forbindelse med 3: Forstyrrelser i HPA-aksens regulering af kortisol, hvilket kan give et skadeligt langvarigt forhøjet

niveau af kortisol i hjernen. Inden for alle tre kognitive domæner kan der altså ses funktionelle såvel som strukturelle forandringer i hjernen ved depression.

Den patogenetiske forståelse af *hvordan* neurokognitive deficits kan manifesterer sig hos depressive, er behjælpelig i forståelsen af *hvorfor* disse deficits opstår. Dette *hvorfor* diskuteres i næstkommende afsnit der vedrører ætiologiske forklaringsmodeller for neurokognitive deficits ved depression.

5. Ætiologi

Flere af de i reviewet inkluderede artikler sætter spørgsmålstegn ved hvorvidt neurokognitive deficits kan forklares som træk der er karakteristiske for folk der bliver depressive, eller om de kan forklares som en tilstand der udløses som følge af depression (Bortolato et al., 2014, p.1806; Gonda et al., 2015, p.4). Ingen af disse individuelle ætiologiske overvejelser er ubetinget leveringsdygtige i en endelig årsag-virkning forklaring af depressives neurokognitive vanskeligheder, i og med at ingen af disse overvejelser kan forklare samtlige aspekter ved neurokognitive deficits ved depression (jf. afsnit 2.).

Derudover er der i den løbende litteratursøgningen i nærværende afhandling ikke fundet studier der objektivt kan bevise om og hvorvidt depressive er neurokognitivt udfordrede eller sårbare forud for den første depressive episode. Hovedparten af studier der undersøger depressives neurokognitive niveauer, er hovedsageligt baseret på testning under og/eller efter depression (jf. afsnit 2.).

I forsøget på at afklare mulige ætiologiske forhold ved neurokognitive deficits' sammenhæng med depression, fremlægges der i denne diskussion forskellige ætiologiske forklaringsmodeller. Den ætiologiske diskussion af litteraturreviewets fund tager afsæt i klassiske modeller for den psykopatologiske ætiologi samt i de tidligere fremførte symptomatologiske og patogenetiske forklaringer på neurokognitive deficits ved depression. Diskussionen er inddelt i to afsnit, herunder træk-baserede ætiologiske forklaringsmodeller og tilstands-baserede ætiologiske forklaringsmodeller. Disse forklaringsmodeller er yderligere inddelt i neuropsykologiske og/eller kognitive forståelsesrammer for ætiologien bag neurokognitive deficits ved depression. Disse ætiologiske forklaringer vurderes hver især ud fra i hvor høj grad de bidrager til

forståelsen af fund fra litteraturreviewet. Slutteligt fremføres en samlet diskussion af hvorvidt og hvorledes kognitive samt neurologiske træk og –tilstandsforklaringer kan sameksistere i den ætiologiske forståelse af neurokognitive deficits ved depression, og dermed muligvis styrker den samlede ætiologiske forklaringskraft.

Eftersom diskussionen baseres på klassiske ætiologiske sygdomsmodeller, redegøres der forud for diskussionen kort for principperne i hhv. den bio-psyko-sociale model og diatese-stress modellen samt hvordan disse sygdomsmodeller ansues og anvendes her.

5.1. Den bio-psyko-sociale model

Den bio-psykosociale sygdomsmodel advokerer for at psykisk lidelse skal forstås og behandles ud fra idéen om at biologiske, psykologiske og sociale faktorer gensidigt påvirker hinanden og tilsammen giver en helhedsforståelse af sygdomsbilledet. Ifølge den bio-psyko-sociale model kan biologiske- (f.eks. genetik), psykologiske- (f.eks. kognitioner og emotioner) og sociale- (f.eks. familie og samfund) faktorer altså ikke isoleret set forklare ætiologien bag psykiske sygdom - de er alle vigtige for udviklingen af psykisk sygdom. Det er i den dynamiske vekselvirkning mellem disse faktorer man kan få en helhedsforståelse af ætiologien (Engel, 1977, p.386).

Ser man hjernen i lyset af den bio-psyko-sociale model, hænger biologiske, psykologiske og sociale faktorer sammen i en sådan grad at hjernen i mødet med sociale og psykologiske faktorer konstant forandres og udvikles. På denne måde er det individets sociale og psykologiske miljø der i samspil med biologiske faktorer former de neurologiske forandringer der kan føre til sundhed eller patologi (Guul et al., 2012, p.82). Denne tankegang, at mental sygdom ikke er adskilt og uafhængig af fysiske og miljømæssige komponenter, er den dag i dag en hovedkomponent i forståelsen af psykopatologi inden for psykiatri og blev i 2001 introduceret som selve forståelsesrammen for WHO's tilgang til og definition af psykisk sygdom (WHO, 2001, p.4).

5.2. Sårbarheds-stress modellen

Den grundlæggende forståelsesramme for sårbarheds-stressmodellen er dybest set sammenlignelig med den bio-psyko-sociale model, i og med at sårbarheds-stressmodellen kan betragtes som en fællesnævner for både biologiske, psykologiske og miljømæssige modeller der hver især kommer med ”mangelfulde” forklaringer på ætiologien bag psykisk sygdom (Zubin og Spring, 1977 p.108f.). Der hvor sårbarheds-stressmodellen adskiller sig fra og komplementerer den bio-psyko-sociale model, er i begrebet *sårbarhed* (diatase) der både defineres som genetisk/medfødte faktorer, men også som tillærte i form af f.eks. fødselskomplikationer, tilknytningsforstyrrelser, tidlige traumer og familiære konflikter (ibid., p.109). Tillært og medfødt sårbarhed er således påvirket af livsbegivenheder der enten hæmmer eller fremmer efterfølgende psykopatologi. Begrebet *stress* defineres som belastende eller udfordrende livsbegivenheder, f.eks. fødsler, skilsmisse, tabet af en nærtstående person, jobskifte og misbrug, men kan også defineres som mere endogene faktorer, f.eks. forandringer i organismen, infektioner og fejlnæring (ibid., pp.109; 110).

Ifølge denne model kan alle i princippet udvikle psykopatologi, det er blot et spørgsmål om grad af belastning kontra grad af sårbarhed (ibid., pp.9ff).

I denne diskussion betragtes neurokognitive deficits ved depression ud fra en diatase-stress forståelse, hvor disse fremkommer når individet ikke har muligheden *for* og evnen *til* at opretholde en ligevægt mellem diatase og stress. I afsnittet henvises hovedsageligt til terminologien benævnt i forbindelse med diatase-stress modellen. I begrebet diatase indbefattes bio-psyko-sociale betragtninger af hvad der gør individet sårbart overfor neurokognitive deficits ved depression.

Det følgende afsnits årsagsforklaringer ledsages af en model, som præsenteres på sidste side i dette ætiologiske afsnit (model 1, p.96). Denne model er ligeledes at finde i bilag 3 (a+b). Modellens formål er visuelt at illustrerer de forskellige ætiologiske forklaringer samt deres interne samspil og påvirkning af neurokognitive deficits ved depression. Der henvises løbende til modellen.

5.3. Tilstand

I nærværende afsnit fremføres mulige ætiologiske modeller der forklarer litteraturreviewets fund af neurokognitive deficits (jf. afsnit 2.) som værende en direkte konsekvens af depression. Altså forklaringsmodeller der indikerer at neurokognitive deficits kan manifestere sig hos den depressive som følge af kognitive og/eller neurologiske mekanismer ved lidelsen.

5.3.1. Tilstand: Kognitiv årsagsforklaring, 1

Ætiologiske forklaringer af neurokognitive deficits ved depression som værende en konsekvens af denne lidelse, kan ses i en kognitiv forståelsesramme. I en klassisk kognitiv forståelse af depression er depressive affektivt overbelastede i en sådan grad at de har svært ved at anvende optimale kognitive strategier både ved hukommelses-, opmærksomheds- og eksekutivt krævende opgaver (Matlin, 2009, pp.114-115; 133-134;176). Ud fra denne anskuelse er den depressive kognitive problemer affektivt afhængige, og dermed kun tilstedeværende i følgeskab med selve den depressive episodes negative og devaluerende tankemønster (Videbech et al., 2010, p.116; Hammer & Årdal, 2009, p.3). Dette beskrives ofte som pseudodemens der er en tilstand hvor en depressionsramt har demenslignende symptomer der viser sig at gå over i takt med restitution af depressionen (Gade et al., 2009, p.402). Som tidligere nævnt, ses der i forbindelse med depression også en tendens til negative bias, især i forhold til autobiografisk hukommelse, hvilket vil sige at individet har svært ved at genkalde positive livsbegivenheder og episoder, men til gengæld er plaget af tydelige og detaljerige minder om negative livshændelser (ibid., p.403). I en klassisk kognitiv forståelsesramme kan dette anses for at være udtryk for *consistency bias* som omtalt i symptomatologiens afsnit 3.2.2.

Nærværende kognitive årsagsforklaring bidrager først og fremmest til forståelsen af hvorfor der ses en tendens til kognitive svækkelser blandt akut depressive, samt hvorfor disse svækkelser ser ud til at kunne forværres i takt med depressionens sværhedsgrad (jf. afsnit 2.2.2.1.;2.2.2.2.). Der kan argumenteres for at alle depressive burde være kognitivt svækkede, såfremt disse svækkelser er en direkte konsekvens af depressive symptomer. Reviewets fund viser dog at dette ikke er tilfældet (jf. afsnit

2.). En mulig forklaring indenfor denne tilstandsbaserede kognitive forklaringsmodel kan være at individer som tidligere nævnt kan opfylde ICD-10 kriterierne for depression, selvom stemningslejet ikke er nedsat i egentlig forstand. Depressionen kan i stedet komme til udtryk ved følelsesløshed/følelsetomhed samt somatiske gener (Simonsen & Møhl, 2012, p.332). I forlængelse af nærværende tilstandsbaserede forklaringsmodel kan det argumenteres at denne type depression sandsynligvis vil medføre svækket motivation, men ikke nødvendigvis i samme grad indebære en affektiv overbelastning der hæmmer optimal anvendelse af kognitive funktioner som opmærksomhed, hukommelse og eksekutive funktioner. Til gengæld synes den kognitive forklaringsmodel som indebærer en forståelse af neurokognitive deficits som værende forårsaget *af* og uadskillelig *med* depression, ikke at kunne bidrage med en ætiologisk forståelse af hvorfor der stadig ses signifikante deficits ved remission af depression, samt hvorfor der ses en tendens til kontinuerlig forværring af disse deficits ved hver depressive episode ved recidiverende depression.

5.3.2. Tilstand: Kognitiv årsagsforklaring, 2

En anden kognitiv ætiologisk forklaring på depressionsrelaterede deficits som værende en tilstand, kan være forståelsen af at menneskets kognitive evner er plastiske (Lövdén et al., 2010, pp.660f). Depressive symptomer kan medføre markant inaktivitet for den ramte (Simonsen & Møhl, 2010, p.343), hvilket vil sige at den depressionsramte igennem længere perioder ikke foretager sig noget der udfordrer og/eller kræver brug af højere kognitive funktioner. Ud fra forståelsen af at kognitive funktioner ikke er statiske, men derimod kan forbedres og ligeledes forværres alt efter hvor meget det enkelte individ træner og anvender disse evner (Lövdén et al., 2010, p.671), kan det antages at depressive pga. det generelt sænkede funktionsniveau også har tabt en del af deres kognitive funktionsniveau. Dette kan forstås på samme måde som hvis en sportsudøver får en skade der gør ham tvungent inaktiv gennem en længere periode. Inaktiviteten medfører muskelsvind i skadens omkringliggende områder, hvilket betyder at sportsudøveren ikke kan forvente at være på samme præstationsmæssige niveau selvom skaden er helet. Altså at depressive sideløbende med deres depression mister nogle af de hensigtsmæssige kognitive strategier samt noget af

effektiviteten i deres kognitive evner, og at dette ikke automatisk restitueres når depressionen er ovre.

Denne årsagsforklaring kan både bidrage til forståelsen af generelle deficits under den depressive episode samt til forståelsen af at disse deficits kan forværres i forbindelse med sværere depression og/eller recidiverende depression, da de således er afhængige af hvor meget eller hvor lidt samt hvor længe den depressive er funktionsnedsat af sin depression. Denne årsagsforklaring kan medvidere forklare hvorfor neurokognitive deficits mindskes ved remission, men også hvorfor der ikke ses en fuldkommen restitution af disse deficits ved remission. Det må i denne sammenhæng antages at de neurokognitive deficits skal ”genoptrænes” gennem en længere periode for at opnå samme niveau som før. Som det nævnes i afsnit 2.3.3.2. er der nogle få studier der har lavet en longitudinal observation af tidligere depressives kognitive evner. Her er det bl.a. fundet at depressive ser ud til at opnå fuld funktion på tests vedrørende forsinket visuel genkaldelse og genkendelse efter ni måneder uden depressivt tilbagefald. Dette fund kan forklares ud fra nærværende ætiologiske forståelse da det kan antages at disse depressive har genoptrænet de kognitive funktioner, ni måneder efter den depressive episode.

De kognitive årsagsforklaringer 1+2 er som illustreret i modellen (jf. model 1, p.96/bilag 3), ikke modsætninger, men kan sameksisterer og på den måde begge bidrage til udviklingen af neurokognitive deficits ved depression. Den neurologiske tilstandsbaserede årsagsforklaring vil blive behandlet i det følgende afsnit. Effekten af denne årsagsforklaring kan yderligere forstærke og blive forstærket af de kognitive tilstandsbaserede effekter. De tilstandsbaserede årsagsforklaringer er illustreret med den gule farve i modellen (jf. model 1, p.96/bilag 3).

5.3.3. Tilstand: Neurologisk årsagsforklaring

Ætiologiske forklaringer af neurokognitive deficits ved depression som værende forårsaget af selve depressionen, kan også ses i lyset af en neuropsykologisk forståelsesramme.

Som det omtales i patogenesen, viser undersøgelser at op mod halvdelen af depressionsramte har markant højere niveauer af kortisol (jf. afsnit 4.1.2.). Ligeledes omtalt i patogenesen, ser det ud til at længerevarende forhøjede kortisolniveauer kan have en

skadelig effekt på visse hjernestrukturer, herunder hippocampus og præfrontal korteks, hvilket således kan være forklaringen på deficits i hukommelse, eksekutive funktioner og opmærksomhed, hvis funktioner netop knytter sig til disse områder (jf. afsnit 4.1.2.). I forståelsen af neurokognitive deficits som værende en neurokognitivt betinget konsekvens af depression, kan forstyrrelser i HPA-aksen og forhøjet kortisolniveau heraf ses som årsagen til neurokognitive deficits. På denne måde kan man i en diatase-stress forståelse af neurokognitive deficits se selve depressionen som værende den stressor der udløser et langvarigt forhøjet kortisolniveau der kan forårsage de neurokognitive deficits. Diatesen i denne forståelsesramme kan i givet fald være faktorer der normalt gør individet sårbar overfor depression, hvilket illustreres i modellen med den gule pil fra ”*almindelig kendt diatase for depression*” til cirklen med ”*neurologisk/kognitive 1+2 >stressor<*” (jf. model 1, p.96/ bilag 3) Sådanne almindelige kendte diateser for depression (f.eks. tidlig svigt) kan ligeledes gøre individet særligt sårbar ift. forhøjede niveauer af kortisol, samt flere af de førnævnte neurale abnormaliteter der observeres ved depression. Denne forklaringsmodel vil blive behandlet i afsnittet vedrørende trækbaserede neurologiske forklaringer på neurokognitive deficits (jf. afsnit 5.4.2.) og illustreres i modellen med den grønne stiplede pil (jf. model 1, p.96/bilag 3).

Denne ætiologiske forklaringsmodel kan begrunde tendensen til neurokognitive deficits hos depressive med at depression i sig selv kan udløse en skadelig effekt på hjernen.

At der i reviewet blev fundet heterogene resultater der viser at ikke alle depressive udvikler neurokognitive deficits, kan i denne kontekst forklares ud fra at det ikke er alle depressive der har forhøjede kortisolniveauer (jf. afsnit 4.1.2). Der kan således hos depressive være en sammenhæng mellem ikke at have hormonelle forandringer som del af den symptomfremkaldende patogenese, og ikke at udvikle neurokognitive deficits ved depressionen.

At styrken af neurokognitive deficits ser ud til at tiltage med sværhedsgraden af depressionen, giver ud fra denne årsagsforklaring mening, i og med at det her kan antages at den skadelige effekt fra yderligere forhøjede kortisolniveauer ligeledes må være tiltagende. At der ses svagere deficits ved førstegangsdepression og sværere deficits ved recidiverende depression, kan først og fremmest forklares ud fra at kortisol ud fra denne årsagsforklaring har en tidsmæssigt tiltagende skadelig effekt på

hjernen. Dette vil sige at det må antages at der ved recidiverende depression har været flere længerevarende perioder med forhøjede kortisolniveauer, der således har en lineær negativ effekt på hjernen og herigennem på det kognitive funktionsniveau. Udover de strukturelle konsekvenser forhøjet kortisol i hjernen kan medføre er der også væsentlige konsekvenser af dette for individets risiko for udviklingen af nye depressive episoder. Dette grundet at kortisol øger individets fokus på negativ stimuli, hvilket kan medføre manifestering af flere af de affektive symptomer ved depression (Tsumura & Shimada, 2012).

Kognitiv årsagsforklaring 1 kan ikke bidrage med en forklaring på de fund fra reviewet der viser at depressive får sværere neurokognitive deficits ved recidiverende depression samt at disse deficits kan vedblive efter remission (jf. afsnit 2.2.2.). Dette er bemærkelsesværdigt set i lyset af at denne årsagsforklaring er den mest udbredte måde at betragte tænke –og koncentrationsbesvær ved depression på, i den kognitive behandling af denne lidelse (Guul et al., 2012, pp.375f).

Kognitiv årsagsforklaring 2 samt den neurologiske årsagsforklaring, kan begge forklare neurokognitive deficits som en tilstand der varer ved selv efter remission, hvilket illustreres i modellen med den gule pil fra ”målte neurokognitive deficits” ved ”akut depression” til ”remitteret depression” (Jf. model 1, p.96/bilag 3). Ved kognitiv årsagsforklaring 2, kan der argumenteres for, at den depressive på sigt vil genopnå sit normale kognitive funktionsniveau, såfremt der ikke udvikles nye depressive episoder førend denne restituering opnås. Dette kan i højere grad diskuteres ved den neurologiske årsagsforklaring og vil derfor omtales nærmere i ætiologiens samlede diskussion.

5.4. Træk

I nærværende afsnit fremføres mulige ætiologiske forklaringsmodeller der taler for at litteraturreviewets fund af neurokognitive deficits kan forklares som værende enten prominente hos den depressive forud for depression, eller som en betydelig diatase der ligger forud for depressionens frembrud (1.2.3.). Altså forklaringsmodeller der taler for et rationale der indikerer at neurokognitive udfordringer/sårbarhed forekommer forud for depression, og ikke udelukkende som en konsekvens af depression. I dette afsnit argumenteres der således for at neurokognitive deficits ved depres-

sion eller sårbarhed for disse, i nogen tilfælde kan betragtes som et generelt træk ved individet.

5.4.1. Træk: Kognitiv årsagsforklaring

Ætiologiske forklaringer af neurokognitive deficits ved depression som værende et typisk træk ved personer der rammes af denne lidelse, kan ses i en kognitiv forståelsesramme. I en sådan forståelsesramme kan det således antages at testresultater der viser tendenser til at depressive gennemsnitligt har lavere kognitive funktionsniveauer, rent faktisk er et billede af de pågældende depressives kognitive funktionsniveau både under, men også før, depressionens fremkomst. I et longitudinalstudie af Zammit et al. (2004) undersøgte sammenhængen mellem psykiske lidelser og IQ på en stor sample (50087 testede personer) af svenske mænd. Studiets resultater viser at der er en signifikant sammenhæng mellem en lavere IQ og forekomsten af svær depression (ibid., 357). Isoleret set er dette i sig selv en mulig forklaring på hvorfor der blandt depressive ses en tendens til lavere scorer på neuropsykologiske tests, både under depressive episoder samt ved remission (jf. afsnit 2.2.2.). Dette kan forklares med at man ifølge Zammit et al. (2004) kan se indikationer på at depressives kognitive niveauer ikke er svækkede som konsekvens af depression, men at den lavere IQ korrelerer med en øget risiko for at udvikle depression, og på den måde kan anses som en diatese for lidelsen. Denne forklaringsmodel illustreres i modellen med den blå pil der går fra "*kognitiv >diatese<*" til "*målte neurokognitive deficits*" ved "*akut depression*" og videre til "*remitteret depression*".

Denne ætiologiske forklaringsmodel er interessant set i forhold til at depressive ofte klager over at deres kognitive niveau er svækket, både under den depressive episode, men også efter remission (Goeldner et al., 2012, p.338). At depressive klager over funktionsnedsættelser grundet kognitive svækkelser er bemærkelsesværdigt ud fra den forståelse at depressive har haft et lavere kognitivt udgangspunkt også før sygdommens debut. Der kan i denne henseende skeles til de resultater i reviewet der indikerer at individets egen opfattelse af kognitivt funktionsniveau i forbindelse med depression ikke nødvendigvis stemmer overens med det objektivt målte kognitive funktionsniveau i forbindelse med depression (Jf. afsnit 2.3.3.2.; Goeldner et al.,

2012, p337). En mulig forklaring på dette kan findes i nogle af de depressive kerne- og ledsagersymptomer ved depression. Især kernesymptomet nedtrykthed og ledsagersymptomet nedsat selvtillid eller -selvfølelse (WHO, ICD-10, 2012, p.87) er symptomer der kan være ansvarlige for at den depressive i forbindelse med depressionen får et mere negativt syn på egne evner og formåen. Altså at subjektive klager over nedstat kognitivt niveau ikke nødvendigvis afspejler en depressionsfremkaldt nedsættelse af det kognitive niveau, men at den depressive snarere befinder sig i en tilstand hvor han/hun selv vurderer sig som værende dårligere fungerende.

Forklaringsmodellen der indebærer lavere generel IQ som årsag til den forhøjede forekomst af neurokognitive svækkelser ved depression, kan således bidrage til forståelsen af hvorfor der ikke ses normalisering af det kognitive niveau ved remission af depression, da det herudfra kan antages at det kognitive niveau måske slet ikke har været ændret under den depressive episode. Ligeledes kan denne model forklare de fund i litteraturreviewet der tyder på at neurokognitive deficits er mere fremtrædende ved svær depression, da det netop er ved denne gruppe depressive at korrelationen finder sted. At der til gengæld ses en delvis bedring i det neurokognitive niveau ved remission, samt svagere neurokognitive deficits ved førstegangsdepression sammenlignet med efterfølgende depressive episoder, synes dog ikke at kunne forklares herudfra. Dette skyldes at det på baggrund af disse resultater må antages at de neurokognitive deficits er markant påvirkede af det depressive stadie. Medvidere synes denne ætiologiske model ikke at kunne forklare hvorfor der ikke kun ses neurokognitive svækkelser hos svært depressive, men også hos let til moderat depressive.

5.4.2. Træk: Neurologisk årsagsforklaring

En anden ætiologisk forklaringsmodel af neurokognitive deficits ved depression som værende et generelt træk ved personer der rammes af denne lidelse, kan også ses i lyset af en neuropsykologisk forståelsesramme. I en sådan forståelsesramme er neurokognitive deficits ved depression således forårsaget af neurologiske svækkelser eller sårbarheder, der generelt karakteriserer denne gruppe neurokognitivt svækkede depressive forud for depressionens debut. Den trækbaserede neurologiske årsagsforklaring er i modellen illustreret med de grønne pile (jf. model 1, p.96/bilag 3).

En sådan ætiologi er især interessant set i forhold til de patogenetiske forklaringsmuligheder der er præsenteret tidligere i nærværende afhandling (jf. afsnit 4.). Som fremlagt i patogenesen, er der observeret en tendens til forhøjede kortisolniveauer samt volumenreduktion i bl.a. hippocampus og præfrontal korteks hos depressive. Det menes at forhøjede kortisolniveauer som følge af forstyrrelser i HPA-aksen, muligvis kan være medansvarlige for denne volumenreduktion (jf. afsnit 4.1.2.).

Der er i adskillige studier fundet en korrelation mellem det at have en abnormt lille hippocampus ved depression og multiple former for tidlig svigt samt mishandling i barndommen (Malykhin & Coupland, 2015, p.200; Cole et al., 2011, p.486). Ud fra hypotesen om at en mindsket hippocampal volumen kan være udtryk for forstyrrelser i HPA-aksen og dermed forhøjede kortisolniveauer, kan det hypotetiseres at depression og neurokognitive deficits til en vis grad deler diatese (jf. den føromtalte stiplede grønne pil i model 1, p.96/bilag 3). Dette kan forstås på baggrund af at tidlige svigt og traumer kan udløse en stressreaktion der cementerer sig som en permanent forstyrrelse af HPA-aksen og den generelle regulering af kortisol (Rosenberg & Videbech, 2013, p.382f). I denne forbindelse kan der være tale om en dobbelt sårbarhed ift. neurokognitive deficits ved depression, i og med de forhøjede kortisolniveauer kan gøre hjernen sårbar overfor udviklingen af neurokognitive svækkelser, samtidig med at det der medførte den forstyrrede HPA-akse, også kan være sårbarhedsskabende for udviklingen af depression der, kan medføre neurokognitive svækkelser (jf. 5.3.). Jævnfør neurologiske forklaringsmodeller af kognitive svækkelser som værende depressivt udløst, kan man således sige at tidligt svigt der fører til både psykologisk og neurologisk sårbarhed overfor depression og neurokognitive deficits, kan være selvforstærkende, i og med at tidligt svigtede kan antages ikke at have en særlig stor resiliens ift. depressionsafhængige neurokognitive svækkelser, da deres hjerne allerede er sårbar pga. den forstyrrede kortisolregulering (jf. afsnit 5.3.3.).

Reduktion i volumen af hippocampus kan således ses som en markør for forstyrrelser i HPA-aksen der linkes med tidlig modgang og stress. Tidlig modgang og stress linkes til depression, der igen kan linkes med neurokognitive deficits (Malykhin & Coupland, 2015, p.200). På denne måde kan der ud fra en diatese-stress forståelse af neurokognitive deficits ved depression altså argumenteres for at diatesen ved neurokognitive deficits er tidlig stress, der altså både gør individet sårbar overfor udviklingen af depression og sårbar overfor udviklingen af neurokognitive deficits ved depression. En tidlig stress-påvirkning af hjernen er dog ikke nødvendigvis forårsaget af mis-

handling eller svigt, men kan også komme som en reaktion på somatisk sygdom eller andre faktorer der stresser organismen og individet (Rosenberg & Videbech, 2013, p.377f.). Således er en neurologisk sårbarhed fra sådanne mere fysiologiske tidlige stresspåvirkninger ikke nødvendigvis ensbetydende med psykisk sårbarhed ift. udviklingen af depression, men en faktor der har indflydelse på om individet er i risiko for at udvikle neurokognitive deficits hvis han/hun af andre årsager udvikler en depression i løbet af livet.

I studier af personer med høj risiko for at udvikle depression, f.eks. personer med høj prævalens af depression i familien, har man fundet volumenreduktion i hippocampus, dog ikke i lige så høj grad som ved akut eller remitteret depression (Cole et al., 2011, p.485). Dette vidner om at volumenreduktion i hippocampus ikke blot er et ”ar” der efterlades i hjernen ved depression, men at dette fænomen måske kan ses som en markør for risiko for depression og muligvis også en prædikator for depression (ibid.). Altså kan man betragte volumenreduktion i hippocampus både som et ar der efterlades i hjernen efter depressive episoder, men *også* som en forudgående sårbarhed for depression.

Flere studier foreslår at mange genetiske sammenhænge kan spille en vigtig rolle i sammenhængen mellem humør, hukommelse og hippocampal volumen (Malykhin & Coupland, 2015, p.201), hvilket er en vigtig betragtning i denne ætiologiske sammenhæng. Altså, at neurokognitive deficits ved depression kan forstås som en arvelig medfødt sårbarhed der både disponerer for depression, men generelt set også gør hjernen sårbar overfor alle former for stressorer, herunder depression.

I patogenesen diskuteres det, hvorvidt strukturelle abnormaliteter i depressives hjerter kan ses i sammenhæng med neurokognitive svækkelser. Her argumenteres det som en plausibel antagelse at f.eks. reduceret volumen i præfrontal korteks kan kobles med reduceret funktion af de kognitive domæner der især understøttes af dette område. Ud fra nærværende forklaringsmodel er fund fra billedstudier af depressives hjerter som præsenteret i patogenesen (jf. afsnit 4.), ikke et udtryk for at hjernens strukturer er forandret af depression, men nærmere et udtryk for at mange depressive har abnormaliteter i hjernen der muligvis var der før depressionens frembrud, og som muligvis kan anses for at være en del af den diatese der har influeret individets udvikling af depression.

Det er ikke afklaret hvorvidt neurostrukturelle abnormaliteter er et træk eller en tilstand hos depressive. Således kan det ikke afgøres om depression forårsager disse abnormaliteter eller om neurale abnormaliteter forøger sårbarheden overfor depression (Rosenberg og Videbech, 2013, p.389). Muligvis kan der være tale om en selvforstærkende kombination (Rosenberg og Videbech, 2013, p.389).

Isoleret set kan en neuropsykologisk forklaring af neurokognitive deficits som værende et træk der også optræder før den første depressive episode, forklare hvorfor der ses en tendens til neurokognitive deficits ved depression, samt forklare hvorfor disse vedbliver efter remission. Dette er i modellen illustreret med den grønne pil der går fra "*målte neurokognitive deficits*" ved "*akut depression*" til "*remitteret depression*". Samtidig kan dette også forklare den store heterogenitet i reviewets fund eftersom disse deficits således ikke nødvendigvis er hverken en forudsætning *for* eller en konsekvens *af* depression, men nærmere en sårbarhed nogle muligvis kan bære med sig. Den trækbaserede neurologiske årsagsforklaring kan dog ikke forklare hvorfor der ses svagere deficits ved første depressive episode end der ses ved efterfølgende episoder, da denne forklaring indbefatter en forståelse af at depressionen i sig selv ikke har nogen indflydelse på det kognitive niveau (jf. afsnit 2.2.2.2.). Medvidere burde deficits ikke være afhængige af depressionens sværhedsgrad eller aftage ved remission. Der er således en del forklaringsproblemer ift. reviewets fund af forekomsten og graden af neurokognitive deficits ved depression ud fra en neurologisk trækbaseret ætiologisk forklaring, hvor der her må henvises til de mere tilstands-baserede ætiologier, især forståelsen af at kraftige emotionelle påvirkninger kan spille ind på det aktuelle neurokognitive niveau og således muligvis forstærke neurologiske sårbarheder (jf. afsnit 5.3.1; 5.3.2.).

5.5. Opsummerende diskussion

Som anvist i dette ætiologiske afsnit kan der argumenteres for, at årsagen til neurokognitive deficits hos depressive skal findes i trækbetingede såvel som tilstands-betingede mekanismer herunder i neurologisk såvel som kognitivt betingede mekanismer. Hver af de ovenstående ætiologiske forklaringsmodeller kan ud fra diatese-stressmodellen være bidragsgivende til forståelsen af, hvorfor der generelt set forekommer deficits ved depression. Forklaringsmodellerne kan kollektivt forklare de

forhold omkring neurokognitive deficits ved depression, som er fundet i nærværende afhandlings litteraturreview i (jf. afsnit 2.). Dette gælder tendensen til tiltagende styrke af deficits ved sværere depressioner, vedholdende, men forbedrede kognitive svækkelser ved remission samt tiltagende styrke og omfang af neurokognitive deficits ved recidiverende depression. Lige så vel, som der ikke kan findes en endegyldig årsag til at et individ udvikler en depression, kan der ikke findes en endegyldig årsag til, at lige præcis dette individ udvikler neurokognitive deficits ved denne depression.

Som det fremgår af modellen, kan neurologiske og kognitive forhold ved depression fungere som stressor for udviklingen af kognitive deficits i forbindelse med den depressive episode. Den depressive episode kan altså være den stressudløsende faktor for de neurokognitive deficits ved depressionen. Diatesen for disse kognitive deficits kan (jf. model 1, p.96/bilag 3) enten være et latent eller udtrykt neurologisk træk ved individet, som yderligere forstærkes ved depressionens debut eller en klassisk diatese for depression, der ikke nødvendigvis medfører nogle trækbaserede kognitive sårbarheder eller udtrykte kognitive svækkelser.

Derudover kan det argumenteres, at depressionen udover at være en stressor i forbindelse med udviklingen af neurokognitive deficits i, og delvist efter, denne depressive episode også kan anses for at være en diatese for udviklingen af neurokognitive deficits i eventuelle fremtidige depressive episoder. Denne hypotetiserede fremtidige episode vil således være stressor for de kognitive deficits i forbindelse med denne depressive episode, men også diatese for udviklingen af yderligere neurokognitive deficits ved eventuelle fremtidige depressive episoder. Dette kan betragtes som en sårbarhedsspiral, hvorved depressive episoder kan øge sårbarheden for udvikling af kognitive deficits i forbindelse med nye depressive episoder, hvilket illustreres i modellen vha. den lille pil (jf. model 1, p.96/bilag 3). Denne lille pil kan således forklare, hvorfor der ses sværere og sværere deficits for hver en depressiv episode, et individ har været igennem.

Denne sårbarhedsspiral kan gøre sig gældende, uanset om de neurokognitive deficits ætiologisk set betragtes ud fra en trækbaseret forståelse eller ud fra en tilstandsbaseret forståelse. Ud fra en trækbaseret forståelse forstås en tidlig disponering for neurokognitive deficits ved depression. Ud fra en tilstandsbaseret forståelse forstås et individ uden nogen decideret sårbarhed overfor neurokognitive deficits, som af andre

årsager udvikler en depression og på grund af denne depression udvikler neurokognitive deficits.

Begge ætiologiske forståelser af neurokognitive deficits betyder, at der efter første depressive episode øjensynligt skal en mindre stresspåvirkning til, for at individet udvikler neurokognitive deficits generelt og dermed også ved en ny depressiv episode.

Det kan argumenteres, at det, der som udgangspunkt anses for at være en tilstand af kognitive deficits, med tiden kan udvikle sig til at være et træk eller i hvert fald en betingelse for individet, da de ubehandlede depressionsudløste neurokognitive deficits kan gå fra at være en tilstand, der udløses i forbindelse med depressionen, til muligvis at være ved så langt ind i remissionsfasen, at de ikke når at gå i sig selv, før en evt. ny depressiv episode opstår.

I den forbindelse kan det diskuteres, hvorvidt neurokognitive deficits kan restitueres over tid. For det første kan det diskuteres, hvorvidt de strukturelle abnormaliteter, der i patogenesen kædes sammen med neurokognitive deficits i specifikke domæner, kan restitueres i den forstand, at der ingen strukturelle forskelle bliver på en tidligere depressiv hjerne og en aldrig psykisk syg, eller tidligt skadet, hjerne. For det andet kan det diskuteres, om der muligvis kan opnås kognitiv funktionel restitution, men ikke komplet strukturel restitution.

Er den strukturelle restitution ikke mulig underbygger det argumentet om, at neurokognitive deficits, der præmorbidt ikke var et træk ved individet efter gentagende episoder, kan blive til et kronisk træk i hjernens strukturer.

Er der derimod over tid, så vidt der ingen nye depressive episoder opstår, mulighed for funktionel og strukturel restitution, kan neurokognitive deficits måske i højere grad anses for at være en tilstand, der udløses igen og igen pga. tilbagevendende depressive episoder. I denne forståelse får individet ikke tiden til at opnå strukturel og funktionel restitution.

Et studie fra reviewet viser, at de neurokognitive deficits inden for hukommelsen, der er observeret i forbindelse med en depressiv episode, ikke synes at kunne måles på neuropsykologiske test ni år efter, at en depressiv episode er fundet sted (Halvorsen et al., 2011). Dette fund tyder på muligheden for funktionel restitution. Derudover kan der argumenteres for at menneskets høje grad af læringsafhængig hjerneplasticitet underbygger muligheden for kognitiv og adfærdsmæssig restitution, gennem foran-

dringer af funktionelle aktiveringsmønstre i hjernen (Vinogradov et al., 2012, p.43f). Til gengæld kan svækkelser i langtidspotentieringen, hæmme plasticiteten i hjernen og dermed muligheden for at lagre nyt materiale på lang sigt og således begrænse den funktionelle restitution. Dette vil blive behandlet yderligere i afsnit 6.1. hvor neurokognitive deficits konsekvenser for psykoterapeutisk depressionsbehandling vil blive diskuteret.

Ifølge patogeneseafsnittet kan strukturelle forandringer i hippocampus medføre konstante forstyrrelser i reguleringen af kortisolniveauet, det vil sige at den proces hvormed kortisol udskilles kan blive oversensitiv. På den måde kan det argumenteres, at denne oversensitivitet muligvis vedligeholder de strukturelle forandringer i hippocampus samt forhindrer normal neurogenese, således at en strukturel restitution vanskeliggøres. Studier tyder dog på, at hippocampal volumenreduktion er reversibel og at hippocampus således kan opnå samme størrelse som før depressionen indtræf (Videbech, 2004). Dette resultat indikerer at neurogenesen er svækket, men ikke nødvendigvis sat ud af drift, og at der ved en langvarig periode uden depression eller depressive symptomer, kan opnås strukturel restitution, i dette hjerneområde. Samtidig kan strukturel restitution i præfrontal korteks muligvis være en udfordring, da der så vidt det vides ingen neurogenese finder sted i dette område (McEwen & Morrison, 2013).

På baggrund af ovenstående, kan det argumenteres, at der er mulighed for både strukturel og funktionel restitution på lang sigt. Det kan således argumenteres at en tilstand ikke kan udvikle sig til et *kronisk* træk ved individet, men at der i dette tilfælde er tale om en tilstand af kognitive svækkelser som aktiveres og forværres igen og igen, ved hver depressive episode. Den periode der kræves, for at individet er funktionelt og strukturel restitueret, vil sandsynligvis afhænge af antallet af foregående depressive episoder. Derfor vil der være tale om en tilstand som individet vil være præget af lang tid efter den forrige depressive episode har fundet sted, og kan således, mere meningsfuldt betegnes som et reversibelt træk ved individet. Dette argument underbygges af en treårs followup-undersøgelse af enkeltepisode- og recidiverende depressive, hvor Maeshima et al. (2012) at recidiverende depressive til stadighed havde vedholdende deficits i hukommelsen selv efter tre års remission. Modsat viste undersøgelsen af enkeltepisode depressive efter tre års remission ikke længere havde svækkelser i hukommelsen (ibid.).

Uanset hvorvidt den løbende forværring af neurokognitive deficits gennem tilbagevendende depression kan anses for at være udtryk for gentagne tilstande af neurokognitive svækkelser ved depression, der ikke får tid til restitution, eller for strukturelle træk, der kronisk fremadrettet vil gøre individet sårbart, så kan det betyde, at individer med tilbagevendende depression er i større risiko for at have forøgede neurokognitive deficits ved depression. Dette kan måske også være årsagsgivende til, at der ses en høj korrelation mellem tilbagevendende depression og mindsket hippocampusvolumen (Rosenberg og Videbech, 2013, p.389).

Derudover kan det diskuteres, hvorvidt neurokognitive deficits ligeledes kan fungere som en diatese for depression. Der kan her være tale om en yderligere faktor i den sårbarhedsspiral, hvor neurokognitive deficits og depressioner kontinuerligt frembringer og forværrer hinanden, både når der primært er tale om trækbaserede neurokognitive deficits, og når der primært er tale om tilstandsbaserede neurokognitive deficits. Denne sårbarhedsspiral er i modellen illustreret ved de lilla pile (jf. model 1, p.96/bilag 3). Neurokognitive deficits konsekvenser for risikoen for, at den depressive får en ny depressiv episode, vil blive diskuteret i afsnit 6.3. med udgangspunkt i disse svækkelsers konsekvenser for behandling og daglig funktionsevne, hvilke også er illustreret i modellen (jf. model 1, p.96/bilag 3).

Tredje del

Denne tredje del af afhandlingen diskuterer konsekvenserne af neurokognitive deficits ved depression og udgøres af afsnit vedrørende behandling, daglig funktionsevne og tilbagefald.

6. Konsekvenser af neurokognitive deficits ved depression

Foregående afsnits ætiologiske forklaringer på voksende sårbarheder overfor neurokognitive deficits ved nye depressive episoder, knytter de årsagsgivende faktorer til ikke bare den første depressive episode, men også til neurokognitive deficits ved efterfølgende depressive episoder. I de følgende afsnit diskuteres neurokognitive deficits' konsekvenser for individet, herunder disses indflydelse på behandlingen af depression samt indflydelsen på det daglige funktionsniveau og det psykiske velvære. Neurokognitive deficits' indirekte påvirkning på risikoen for tilbagefald diskuteres i nærværende afhandlings afsluttende diskussionsafsnit, med udgangspunkt i de to førnævnte diskussioner.

6.1. Konsekvenser for psykoterapeutisk behandlingsrespons

På baggrund af litteraturreviewet og den symptomatologiske diskussion heraf, kan der med en vis sikkerhed tales om en decideret tendens til at depressive har signifikante kognitive svækkelser i brede kognitive domæner under den akutte fase af depression (jf. afsnit 2.2.2.; 3.). I det følgende diskuteres det hvorvidt disse neurokognitive svækkelser kan have indflydelse på depressives evne til at profitere af behandlingen af affektive symptomer. Denne problemstilling benævnes i flere af de studier der rapporteres i reviewet, hvor det hypotetiseres at neurokognitive deficits muligvis kan være årsagen til at der ofte ses dårlig behandlingsrespons ved depression (Roca

et al., 2015; Murrough et al., 2011; Gonda et al., 2015; Goeldner et al., 2013; Galecki et al., 2015).

I dette afsnit diskuteres det ud fra konklusioner i symptomatologien og patogenesen om og hvorvidt neurokognitive deficits hos depressive kan siges at have en konsekvens for optimal profitering af psykoterapeutisk behandling. Behandlingen af depression kan anses som dels en faktor der forkorter den depressive episode og dermed som en mediator mellem akut depression og remission samt dels en faktor der bør forbygge tilbagefald. I modellen ses depressionsbehandlingen således illustreret mellem "*akut depression*" og "*remitteret depression*" (jf. model 1, p.96/bilag 3). Diskussionen tager udgangspunkt i den behandling depressive normalt tilbydes i den danske psykiatri. Således indeholder nærværende diskussion et kort indledende overblik over den gængse behandling af depression. Nærværende diskussion søger ud fra dette at afklare om neurokognitive deficits hos depressive kan have konsekvenser for evnen til at modtage og profitere af terapeutisk standardbehandling i den danske psykiatri.

Depressionsramte der behandles i den danske psykiatri, skal ifølge Danske Regioner (2014) tilbydes et pakkeforløb hvori der bl.a. indgår psykoedukation samt terapeutisk og medicinsk behandling (Danske Regioner, 2014, p.2). Sundhedsstyrelsens nyeste referenceprogram for unipolar depression hos voksne (2007) fungerer som anvisningen til "god klinisk praksis" i behandlingen af unipolart depressive (ibid., p.3). Her henvises der til behandling med Kognitiv Adfærdsterapi (KAT) og SSRI-præparater som den bedste og mest evidensbaserede behandling til denne patientgruppe (ibid., pp.14f). Det er således ud fra denne behandling og med antagelsen om at behandlingen af depressive i en vis grad udføres i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger, at denne diskussion tager sit udgangspunkt. Spørgsmål om hvorvidt neurokognitive deficits gør det sværere for depressive at profitere af behandling med medicin, f.eks. i form af et SSRI-præparat, bliver ikke behandlet indgående i nærværende afhandling. Dette skyldes at medicinsk behandling ligger udenfor nærværende specialundersøgelelsesområde (jf. afsnit 1.1.3.). Denne diskussion er dog ikke uinteressant. I det tidligere omtalte review af Goeldner et al. (2013) rapporteres der nemlig fra adskillige studier, hvis resultater indikerer at kognitive deficits ved depression muligvis har en hæmmende effekt på virkningen af SSRI-præparater (ibid., p.338).

I forhold til KAT, hvor hensigten i grove træk er at psykoeducere samt lære depressionsramte at identificere, evaluere og omstrukturere dysfunktionelle tanker, overbevisninger og adfærd (Beck, 2011, pp.21f.; Arendt & Rosenberg, 2012, pp.125f), synes det plausibelt at neurokognitive deficits muligvis kan gøre det svært for den depressionsramte at profitere af behandlingen. Der kan argumenteres for at principperne og teknikkerne i KAT kræver at den der modtager behandlingen, kan fastholde opmærksomheden i terapien, kan huske og indlære nyt materiale, kan hæmme andre tankestimuli til fordel for at fokusere på omstruktureringen og anvendelsen af alternative tanker, kan tænke fleksibelt samt motivere sig til at udføre hjemmeopgaver osv. Som det fremgår af symptomatologien, er ovenstående evner ofte de områder der er svækkede hos depressive med neurokognitive deficits (jf. afsnit 3.).

I forhold til de i symptomatologien beskrevne udfordringer, depressive kan have når det kommer til opmærksomhed og eksekutive funktioner, kan det antages at disse vil hæmme depressive i at bevare et vedholdende fokus i terapien (jf. afsnit 3.3; 3.4.). Om ikke andet, kan det tænkes at den depressive bruger meget energi på at bevare dette fokus, hvilket i sig selv kan gøre det svært samtidigt at tilegne sig det der formidles i terapien. Dette må yderligere besværliggøres hvis den depressionsramte i terapien også har svært ved at ”holde flere bolde i luften” samtidigt, hvilket netop kan være tilfældet ved svækkede eksekutive funktioner og herunder svækket arbejdshukommelse. Identificering, monitorering og vurdering af negative automatiske tanker i og uden for terapien kræver at den depressive klarer at fokusere sin opmærksomhed mod tankerne, vurdere dem objektivt, samt at hæmme negative automatiske tanker i en sådan grad at de ikke overtager evnen til at vurdere tankematerialet. Der kan argumenteres for at konsekvensen ved neurokognitive deficits ved depression kan være at depressive ikke er i stand til at holde en sådan adækvat opmærksomhed på, og processering af, det terapeutens formidler. Medvidere kan det hypotetiseres, at depressive har en tendens til dels at være svækkede i evnen til at opretholde opmærksomhed, dels at kognitive deficits kan fordre emotionelt biased opmærksomhed samt dels at svækkede eksekutive funktioner kan gøre det vanskeligt for depressive at få udbytte af terapien.

Svækket mental fleksibilitet, som er en del af de eksekutive funktioner, kan ligeledes tænkes at hæmme udbyttet af KAT. Svækkede eksekutive funktioner kan samlet set, som omtalt i symptomatologien, medføre at den depressionsramte bliver rigid i sin

tankegang, hvilket begrænser den depressive evne til at omstrukturere måden at tænke og handle på, hvilket således må have konsekvenser for i hvor høj grad der profiteres af terapien (jf. afsnit 3.4.2.).

Medvidere kan deficits i de eksekutive funktioner, herunder en svækket arbejdshukommelse og svækket planlægningssevne, hos depressive betyde at deres mulighed for at anvende terapiens principper og teknikker i praksis kompromitteres. Selvom en terapeut må antages nøje at hjælpe med f.eks. planlægning, strukturering samt formidling af rationalet bag hvordan og hvorfor patienten f.eks. skal identificere samt omstrukturere negative automatiske tanker i dagligdagen, så kræver dette at han/hun er i stand til at fastholde hvad der udløste den negative tanke. Samtidig kræver det at den alternative tanke formuleres, kobles og anvendes, hvilket er en øvelse der kræver meget af arbejdshukommelsen.

Ovenstående må især have konsekvenser for de hjemmeopgaver og –øvelser som har til hensigt at hjælpe patienten til at realitetsteste negative automatiske tanker, samt at give ”træning” i mere hensigtsmæssige tanke- og handlemønstre. Dette anses for at være en vigtig del af de terapeutiske principper i KAT (Arendt & Rosenberg, 2012, pp.44f).

Det kan også have konsekvenser for depressive behandlingsrespons at der, som beskrevet i symptomatologien, er en tendens til deklarative hukommelsesdeficits ved depressionen (jf. afsnit 3.2.). Som tidligere nævnt, bruges der i KAT ofte teknikker der implementerer psykoedukation, samt en oplæring i hvordan nye tanke- og adfærdsstrategier kan afhjælpe de depressive symptomer. At depressive ser ud til at kunne have problemer med den eksplicite læring og evnen til at tilegne sig nye kompetencer, kan således kompromittere læringsudbyttet af terapien både under terapien men også på længere sigt.

Der kan argumenteres for at de ovenstående vanskeligheder kan adresseres i terapien – der vil dog antageligvis være risiko for at disse oftere ville blive behandlet ud fra en analyse af disse besværligheder som værende et udtryk for negative tanker, genstridige leveregler osv. (Arendt & Rosenberg, 2012, pp.30f). Muligvis vil det kunne afhjælpe problemerne til en vis grad, eftersom de antageligvis delvist skyldes disse affektive parametre (jf. afsnit 5.3.). Som beskrevet i patogenesis, er der dog også

tale om mere neurokognitive problemstillinger herunder strukturelle og funktionelle forandringer, der går ud over den depressionsramtes evne til at udvikle sig neurologisk så vel som kognitivt (jf. afsnit 4.). Der kan således argumenteres for at hvis de neurokognitive og plastiske funktioner ikke er optimale, vil patienten have en begrænset tilgang til, og forudsætning for, optimalt at udnytte strategierne og den nye læring i KAT forløbet.

At neurokognitive deficits kan have konsekvenser for i hvilken grad depressive profiterer af almen terapeutisk behandling med KAT, synes sandsynligt i henhold til ovenstående diskussion. Der ses hos depressive, som tidligere omtalt, en tendens til svækkelser i de højere kognitive funktioner (jf. afsnit 3.). Kerneteknikkerne i KAT trækker netop på disse funktioner, idet der her er fokus på indlæring, evaluering og omstrukturering.

Det problematiske aspekt i at udbyttet af den til dato mest evidensbaserede terapiform til depressive (Thoma et al., 2015, p.433) kan være kompromitteret for en stor gruppe depressive, er tidligere blevet omtalt i en artikel af James et al. (2008). Her pointeres det, primært ud fra neurokognitive deficits i eksekutive funktioner, at det kan være svært for depressive at adaptere og anvende KAT når de er kognitivt udfordrede. I denne artikel lægges der op til løsninger på hvorledes terapeuter kan ”rumme” de neurokognitive deficits i terapien, således at depressive i højere grad kan få den ønskede effekt på de kliniske symptomer. Der er dog intet fokus på hvorledes disse neurokognitive deficits kommes til livs, hvilket synes at være karakteristisk i måden hvorpå neurokognitive deficits håndteres i den psykiatriske behandling af depression. Dette kommer også til udtryk i Sundhedsstyrelsens føromtalt *reference-program for unipolar depression hos voksne* (2007). Her omtales neurokognitive deficits ved depression som en mulig faktor der kan kompromittere evnen til at profitere af terapi, og der opfordres til at klinikere tager hensyn til disse (ibid., p.25). Der forekommer dog ingen retningslinjer vedrørende en decideret behandling af neurokognitive deficits som en del af et behandlingstilbud (ibid.). Hvis og såfremt der implicit i KAT forekommer behandling af neurokognitive deficits, er det dog ikke et problem at depressive har en svækket behandlingsmodtagelighed, eftersom denne jo således vil afhjælpes undervejs i terapien. Det er dog et område som ikke er velundersøgt. Ifølge et systematisk indsamlet review, foretaget i en tidligere udført afhand-

ling, fandt vi at der ikke er lavet noget forskning indtil nu der undersøger om og hvorvidt KAT varetager neurokognitive deficits hos depressive der ikke lider af andre neurokognitivt svækkende sygdomme (jf. bilag 4). Medvidere fandt vi at der ikke er fokus på behandlingen af disse i KAT, men nærmere fokus på hvorledes der i terapien kan foretages modifikationer for at tage hensyn til depressive med f.eks. aldersbetingede eller somatisk betingede kognitive deficits (ibid.). Det blev fundet at KAT som udgangspunkt ikke bruges med intentionen om at varetage behandlingen af neurokognitive deficits ved depression. Medvidere fandt vi at de tilfælde hvor KAT bruges til depressive med andre neurokognitivt influerende komorbiditeter, ses der ingen forbedring på det kognitive niveau efter endt terapi (ibid.).

Opsummerende kan det på baggrund af ovenstående diskussion siges at neurokognitive deficits kan være hæmmende for den øjeblikkelige profitering af terapien og herigennem bedring, forstået på den måde at terapien ikke virker lige så intensivt som ønsket. Der synes ligeledes at være indikationer på at disse deficits på langt sigt kan betyde at den depressive ikke formår at anvende teknikker fra terapien. Slutteligt kan det anføres at der ikke synes at være empirisk evidens for at KAT behandler neurokognitive deficits ved depression.

6.2. Konsekvenser for daglig funktionsevne og psykisk velvære

I det foregående afsnit er flere forskellige udfordringer vedrørende udbyttet af psykoterapi for depressive med neurokognitive deficit blevet diskuteret. Modsat det foregående afsnit vil det følgende afsnit tage afsæt i neurokognitive deficits ved remitteret depression. Således bygger nærværende afsnit på de fund fra litteraturreviewet, der viser, at deficits typisk mindskes, men kan vedblive efter remission fra de depressive symptomer (jf. afsnit 2.2.2.1.). Når der i det kommende afsnit henvises til 'depressive', er det således med henblik på affektivt remitterede depressive og ikke på akut depressive.

Det kan argumenteres, at den kliniske relevans af kognitive deficits ved depression bl.a. afhænger af deres indflydelse på funktionsniveauet (Rock, 2014, p.2035). Hensigten med nærværende afsnit er derfor at diskutere konsekvenserne af de globale

tilbageværende neurokognitive svækkelser på remitterede depressives daglige funktionsniveau.

6.2.1. Afklaring af funktionsevne

For at kunne påbegynde nærværende diskussion vedrørende koblingen mellem neurokognitive deficits og funktionsevne synes det nødvendigt at afdække, hvad begrebet *functioning* eller funktionsevne indebærer. Ifølge Ro & Clark (2009) eksisterer der ikke en anerkendt og operationel definition af funktionsevne, hvilket ifølge forfatterne sandsynligvis skyldes, at begrebet er så alment og velkendt, at en præcis forståelse af begrebet ofte antages (ibid., p.314). Forfatterne definerer funktionsevne således, at det indebærer interaktioner mellem individet og miljøet. Funktionsevne kan forstås ud fra to kontekster. I den første kontekst defineres funktionsevne som individuelle præstationer, der vedrører betydningsfulde aspekter af tilværelsen i dagligdagen, så som personlig hygiejne, evnen til at indgå i sociale interaktioner og udføre pligter i hverdagen. I den anden kontekst defineres funktionsevne som præstationer inden for betydningsfulde vitale aspekter af tilværelsen, såsom forfølgelse af værdier og selvrealisering. I den anden definition adresseres livet som hele mere på et makro plan, mens den anden definition befinder sig mere på et mikroplan (ibid.).

Da hensigten med nærværende afsnit, som tidligere nævnt, er at undersøge neurokognitive deficits indflydelse på funktionsevne efter remission fra de depressive symptomer, synes det som udgangspunkt mest oplagt at undersøge funktionsevnen på baggrund af den første definition, da det må antages, at de første tegn på funktionsnedsættelse må komme til udtryk i en dagligdagskontekst. Det er dermed ikke sagt, at neurokognitive deficits ikke på længere sigt vil kunne influere funktionsevnen i livet som hele og herunder individets evne til selvrealisering og forfølgelse af værdier. Dette synes at være en reel risiko, hvis de neurokognitive deficits udvikler sig til at være en trækliggende tilstand ved individet som diskuteret i afsnit 5.5.

Ud fra en dagligdagskontekst vil det kommende afsnit derfor diskutere om og hvorledes de neurokognitive deficits diskuteret i symptomatologiafsnittet (jf. afsnit 3.), kan siges at influere depressive sociale og arbejdsmæssige funktionsevne samt det psykiske velvære. Valget af netop at diskutere den social og arbejdsmæssige funktionsevne samt det psykisk velvære skyldes dels, at disse synes at være afgørende for

individets hverdagsliv og dels, at disse forhold især bliver nævnt som værende signifikant korreleret med mængden af neurokognitive svækkelser (Bortolato et al., 2014, p.1804).

6.2.2. Empiriske fund vedrørende deficits og funktionsevne

Ifølge flere studier kan funktionsnedsættelse i dagligdagen vedblive efter remission fra de kliniske symptomer på depression (Evans et al., 2014, p.1359), på samme måde som det i nærværende review er fundet, at globale neurokognitive deficits kan mindskes, men vedblive efter remission (jf. afsnit 2.2.2.1.). I følge Evans et al. (2014) er der i litteraturen en voksende interesse for dette sammenfald mellem tilbageværende neurokognitive deficits og vedvarende funktionsnedsættelse (ibid.). Flere studier, der behandler neurokognitive deficits ved depression, fremlægger hypotesen om, at neurokognitive deficits har negativ indflydelse på depressives daglige funktionsevne (Snyder, 2013, p.104; Gonda et al, 2015, p.3), herunder depressives psykosociale funktionsniveau (Murrough et al., 2011, p.555; Orzechowska et al., 2015, p.3645), deres arbejdsmæssige funktionsniveau (Porter et al., 2007, p.125) og deres personlige funktionsniveau (Alves et al., 2014, pp.1037f), samt at kognitive deficits medfører en begrænset livskvalitet (Rock et al., 2014, p.2035).

Derudover har to reviews af hhv. Bortolato et al. (2014) og Evans et al. (2014) undersøgt denne sammenhæng og fundet, at neurokognitive deficits kan medføre et sænket socialt og arbejdsmæssigt funktionsniveau (Bortolato, 2014, p.1804; Evens, 2014, p.1360). Bortolato et al. (2014) fandt i sit kliniske review sammenhænge mellem neurokognitive deficits og begrænsninger i forbindelse med arbejdsdygtighed (ibid., p.1810). Evans et al. (2014) fandt, at svækkelser i neurokognitive funktioner ved akut depression kan kobles til en række funktionelle svækkelser i bl.a. beskæftigelse, uddannelse, sociale evner og generel livskvalitet (Evans et al., 2014, p.1367).

De inkluderede studier i begge reviews undersøger dog primært ovenstående sammenhæng hos akut depressive, hvilket er en betydelig fejkilde ved begge studier. Depression er ifølge Baune et al. (2014) og Rock et al. (2014) en af de primære årsager til psykologisk og social funktionsnedsættelse (Baune et al., 2014, p.26; Rock et al., 2014, p.2035). Således kan andre depressionsrelaterede faktorer muligvis forklare såvel forekomsten af både neurokognitive svækkelser som det sænkede daglige funk-

tionsniveau. Det kunne f.eks. være sværhedsgraden af depressionen. Således kan akut depressionen og dennes sværhedsgrad altså være den egentlige årsag til både kognitive svækkelser og social og arbejdsmæssig funktionsnedsættelse. Det vil sige at der i realiteten muligvis ingen effekt er af neurokognitive deficits på det daglig funktionsniveau. Fremtidige undersøgelser vedrørende sammenhængen mellem neurokognitive deficits og den daglige funktionsevne bør foretages på remitterede depressive for at øge muligheden for at undersøge, hvorvidt neurokognitive deficits har en selvstændig indflydelse på depressives daglig funktionsevne uafhængigt af klassiske depressive symptomer (Murrough et al., 2011, p.555).

6.2.3. Sociale relationer

Ifølge Ladegaard et al. (2015) er et centralt aspekt ved depression en svækket social funktionsevne. Depressives sociale liv er ofte mindre tilfredsstillende, og der rapporteres om flere problemer i de nære relationer end hos ikke depressive. Selvom egen forståelse af sociale interaktioner kan virke intuitiv og næsten instinktiv, så ligger der komplicerede kognitive processer bag (Guul et al., 2012, p.88). I det følgende vil muligheden for at neurokognitive deficits kan medføre sådanne svækkelser blive diskuteret først vedrørende generel social interaktion med andre individer derefter med specifikt fokus på de nære relationer.

6.2.3.1. Sociale interaktioner

I symptomatologien ses en tendens til, at depressive har svækket kognitiv opmærksomhedskontrol (jf. afsnit 3.3.1.). Som nævnt i symptomatologien er evnen til fastholdelse i opmærksomheden afgørende for mange aspekter af individets dagligdag (jf. afsnit 3.3.2.). Det kan argumenteres, at en svækket evne til fastholdelse af opmærksomheden vil have betydning for de sociale interaktioner, en depressiv indgår i. Denne manglende kontrol kan betyde, at den depressive lettere bliver distraheret af såvel udefrakommende som indefra kommende stimuli. Ifølge patogenesen kan noget af forklaringen på depressives vanskeligheder vedrørende kognitiv kontrol være, at default-netværket ikke deaktiveres korrekt (jf. afsnit 4.3.). Det kan umiddelbart forklare, hvorfor depressive kan blive distraheret af indre stimuli, da defaultnetværket fordrer introspektiv refleksion og dermed nødvendigvis må fjerne noget af op-

mærksomhedsressourcerne på de ydre stimuli, såsom den sociale interaktion individet muligvis er i gang med at indgå i. Ligeledes kan to pointer fra symptomatologien bidrage til forklaringen på, hvorfor depressive bliver distraheret af udefrakommende stimuli. Disse to fund tyder nemlig på, at depressive dels i den tidligste behandling af stimuli overprocesserer irrelevant og distraherende stimuli fra omgivelser, og dels at depressive er svækkede i den senere inhibition af stimuli (jf. afsnit 3.3.). Således kan det argumenteres, at det især vil være svært for depressive at holde fokus i en samtale, hvor omgivelser byder på en lang række distraherende stimuli.

Ud fra det ovenstående synes det plausibelt, at manglende evner til at vedligeholde opmærksomheden i interaktioner af andre kan opfattes som manglende vilje til at lytte efter eller være aktivt deltagende. Den depressive kan således fremstå uengageret eller uinteresset i den igangværende sociale interaktion. Ligeledes vil interaktionen fra den depressives perspektiv sandsynligvis ikke være tilfredsstillende, dels pga. evt. negativ feedback fra andre, men også pga. den manglende evne til at engagere sig i det, der bliver sagt og gjort.

Udover igangværende sociale interaktioner kan det argumenteres, at opmærksomhedskontrollen vil begrænse behandlingen af stimuli i arbejdshukommelsen, der ifølge resultaterne fra reviewet hos mange depressive heller ikke fungerer optimalt (jf. afsnit 2.3.2.2.). Således vil lagringen af information i langtidshukommelsen både ved verbal og non-verbal stimuli være svækket, hvilket ligeledes ses i litteraturreviewet (jf. afsnit 2.3.3.2.). Det betyder, at depressive udover ikke at kunne engagere sig til fulde i igangværende sociale interaktioner muligvis også vil være begrænset i evnen til at trække på minder vedrørende tidligere samvær. Den depressionsramte kan således fremstå yderligere uengageret. Derudover er evnen til mental fleksibilitet afgørende for individets evne til at kunne tilpasse sig skiftende fysiske og sociale omgivelser (Gade, 2009, p.182). En depressiv med svækket mental fleksibilitet vil således kunne være begrænset i denne tilpasningsevne. I forlængelse heraf kan problemer med reaktiv fleksibilitet komme til udtryk ved perseverering i forskellige former for adfærd det vil sige aktivitet, der vedbliver på trods af, at denne ikke længere er hensigtsmæssig (jf. afsnit 3.4.1.\$). I sociale sammenhænge kan det argumenteres, at sådan adfærd kan fremstå upassende, underlig, ubehagelig eller rigid.

6.2.3.2. Nære relationer

Som beskrevet i indledningen til nærværende afsnit oplever depressive ofte vanskeligheder i de nære relationer. Depressives vanskeligheder i sociale interaktioner generelt vil sandsynligvis også vil påvirke de nære relationer. Derudover kan det argumenteres, at den rigiditet, der kan opstå i forbindelse med svækkelser i de eksekutive funktioner, herunder mental fleksibilitet og arbejdshukommelsen (jf. afsnit 3.4.2.), vil kunne skabe problemer i forhold til partner, børn eller venners følelse af at blive hørt og forstået. Derudover kan svækkelser i specifik autobiografisk hukommelse samt prospektiv hukommelse begrænse evnen til at dele fælles minder eller overholde fremtidige aftaler. To forhold som ligeledes kan fremstå som manglende interesse eller hensynsløshed. Ifølge Talarowska et al. (2016) har svækkelser i den autobiografiske deklarativ hukommelse stor betydning for depressives interpersonelle relationer (ibid., p.100).

Vedrørende de nære relationer kan det argumenteres, at især det faktum, at de neurokognitive deficits kan vedblive, efter de depressive symptomer er lempet, kan have betydning for de nære relationers respons på ovenstående forhold. At depressionen og de klassiske depressive symptomer er lettet, kan muligvis betyde, at de nære relationer samt den depressive selv har forventninger om, at denne er tilbage på samme præmorbid funktionelle niveau som tidligere (Snyder, 2013, p.105). Således kan ovenstående adfærd muligvis medføre mere intolerance og utålmodighed end, da depressionen var i dens akutte fase. Der skal dog samtidig tages forbehold for, at de sociale relationer sandsynligvis ikke er under samme pres som ved den akutte depression, dels fordi de kognitive deficit sandsynligvis er mindsket ved remission, og dels fordi de kliniske symptomer i den akutte periode i høj grad også vil have influeret negativt på den daglige funktionsevne.

6.2.4. Arbejdsmæssige forhold

Kognitive dysfunktioner kan medføre problemer vedrørende arbejdsmæssige forhold såsom reduceret produktivitet, øget arbejdsrelaterede fejl, stigning i interpersonelle konflikter, reduceret evne til at håndtere stressede situationer samt mindre arbejdstilfredshed (Bortolato et al., 2014, p.1810). Det synes sandsynligt, at depressives funktionsnedsættelse vedrørende sociale interaktioner, som behandlet i det foregående

afsnit, både kan have stor betydning for konkrete arbejdsmæssige forhold som her beskrevet og for interpersonelle konflikter på arbejdspladsen. Det skyldes, at langt de fleste jobs indebærer en eller anden form for interaktioner med andre, om så det er med kunder, kollegaer eller overordnede. Udover at de fleste jobs derfor kræver sociale kompetencer til en vis grad, kan neurokognitive deficits også have indflydelse på arbejdet i sig selv uafhængigt af sociale kompetencer. Dette er denne påvirkning på arbejdet 'i sig selv' der vil blive behandlet i det følgende.

I symptomatologien er det udledt, at der primært er fundet svækkelser i den deklarative hukommelse (jf. afsnit 3.2.1.). Denne hukommelsesform anvendes bl.a. i forhold til eksplicit læring (jf. afsnit 3.2.6.). I relation til selve arbejdet kan det argumenteres, at hvis depressive er svækkede i den eksplicitte læring, så kan det have betydning for præstationsevnen inden for de fleste jobs. Svækket eksplicit læring kan betyde, at den depressive ikke er i stand til at tilegne sig nye kompetencer på arbejdspladsen. Manglende fastholdelse af opmærksomhed kan ligeledes være en hindring for læring. Derudover er depressive svækkede i den prospektive hukommelse, der, jævnfør afsnit 3.2.3., står for at huske fremtidige aftaler, planer mv. Det kan argumenteres, at disse forhold reducerer produktiviteten og øger de arbejdsrelaterede fejl, som tidligere nævnt.

Depressives svækkelser i arbejdshukommelsen kan være med til at forklare den svækkede evne til at håndtere stressede situationer. Jævnfør symptomatologiens afsnit 3.4.1. er arbejdshukommelsens fastholdelsesfunktion udtryk for 'hvor mange bolde', et individ kan holde i luften på en gang. Det kan argumenteres, at stressede situationer kræver øget overblik og mængder af information, der fastholdes, opdateres og manipuleres i arbejdshukommelsen. Som nævnt i symptomatologiens afsnit 3.4.2. kan svækkelser i arbejdshukommelsen anses for at være den hyppigste årsag til, at depressionsramte er ude af stand til at fungere på f.eks. arbejdet (Videbeck et al., 2010, p.116).

6.2.4.1. Problemløsning

Ifølge Gade et al. (2009) skyldes depressives vanskeligheder på arbejdet bl.a. svækkelser vedrørende evnen til at holde overblik over, strukturere og planlægge situatio-

ner, som er ukendte og kræver en overordnet og bevidst styring (Gade et al., 2009, p.403). Problemløsning kræver forståelse af problemet, udvælgelse af strategier og transformering af materialet og er i høj grad udtryk for en målorienteret kognitiv proces (Matlin, 2009, pp.356ff). Det synes at være en rimelig påstand, at problemløsning i mere eller mindre grad er en del af alle arbejdsmæssige forhold. Der er formentlig forskel på frekvensen af behovet for problemløsning, men det kan argumenteres, at hver gang arbejdsmæssige omstændigheder ikke 'kører på rutinen', er problemløsning en nødvendighed og er således ekstremt central for arbejdsmæssig succes.

Problemløsning afhænger af arbejdshukommelsens evne til at holde information aktiv og tilgængelig i arbejdshukommelsen, således at det kan behandles og anvendes. Problemløsning kræver ligeledes inhibition af irrelevant information eller tanker vedrørende opgaven. Evnen til mental fleksibilitet er afgørende for problemløsning, da dette netop indebærer evnen til at tilpasse sine handlinger, hvis forholdene løbende ændrer sig, eller hvis handlingen ikke har den forventede effekt (Gade et al., 2009, p.182). Verbal fluency, som også er en del af de eksekutive funktioner, giver bedre problemløsning ved at fordre skiftet fra automatiske og vanlige tanke- og adfærdsmønstre til produktionen af alternative mønstre. Det kan argumenteres, at planlægning ligeledes delvist er en del af problemløsning, især problemløsninger, der er mere omfattende og prospektive, da sådan problemløsning især vil indebære sekventering, fastholdelse og monitorering af tiltag. Det kan ud fra dette konkluderes, at depressive må være hæmmede i relation til problemløsning, da problemløsning påvirkes negativt af samtlige af de eksekutive svækkelser, der er fundet hos depressive (jf. afsnit 2.3.2.). Derudover kan det argumenteres, at nedsat evne til problemløsning i relation til arbejdsmæssige forhold kan forklare både reduceret produktivitet, øgede arbejdsrelaterede fejl, reduceret evne til at håndtere stressede situationer samt mindre arbejdstilfredshed. Medvidere kan begrænset evne til problemløsning muligvis også være med til at forklare en stigning i interpersonelle konflikter på arbejdet, dels fordi at manglende evne til at udføre selvstændige arbejdsopgaver kan medføre konflikt, og dels fordi interne uoverensstemmelser er sværere at behandle, hvis evnen til problemløsning er svækket.

På samme måde som evnen til at indgå i sociale interaktioner med andre ofte er en afgørende del af den arbejdsmæssige succes, så kan arbejdsmæssig tilfredshed sandsynligvis have stor indflydelse på de nære relationer, men i særdeleshed også for det

psykiske velvære. Ud fra det ovenstående kan det hypotetiseres, at især individer, der før depressionens påbegyndelse har været ansat i job med store krav til innovativ tænkning, problemløsning, social interaktion og med kontinuerligt behov for kompetenceudvikling, kan have svært ved at leve op til disse krav, også efter remission. Hvis kollegaer samt den depressive selv har forventninger om at bestride samme job med samme effektivitet og produktivitet, kan begge parter sandsynligvis blive skuffede, men kan også være uforstående overfor, at dette ikke er muligt. Disse forhold vil sandsynligvis kunne lægge et øget pres på den depressive og vil påvirke dennes psykiske velvære.

6.2.5. Psykisk velvære

Ovenstående omtalte forringede arbejdsmæssige og sociale funktionsevner vil sandsynligvis have afgørende betydning for det psykiske velvære. Derudover argumenteres der i symptomatologien for, at svækkelser i de kognitive funktioner kan sænke depressives psykiske velvære. Det gælder f.eks. fund, der tyder på, at en svækket specifik hukommelse kan være genererende for at udvikle negative kognitive bias. Det vil sige hvis den depressive er svækket i sin evne til at huske specifikke episoder, så kan det øge risikoen for at udvikle negative kognitive bias, der herigennem kan medføre nedsat psykisk velvære. Derudover gælder det også svækkelser i den autobiografiske hukommelse, der muligvis kan medføre øget ruminations-tendens. Medvidere kan depressives tendens til tidlig overprocessering af stimuli fra omgivelserne betyde, at de kognitive opmærksomhedsprocesser er på konstant overarbejde selv i forhold til relativt simple opmærksomhedsopgaver (jf. afsnit 3.2.2.; 3.3.1.). Ovenstående neurokognitive deficits kan således muligvis medføre nedsat psykisk velvære enten ved øgede negative bias, øget ruminations-tendens eller ved kontinuerligt pres på de kognitive ressourcer.

Udover at den depressives sociale funktionsniveau, som tidligere nævnt, kan påvirke det psykiske velvære, kan dette sandsynligvis også slide på relationelle såvel som arbejdsmæssige forhold og muligvis yderligere forværre de funktionelle konsekvenser af de svækkede neurokognitive funktioner.

Arbejdshukommelse blevet kædet sammen med et individs intellektuelle kapaciteter (jf. afsnit 3.4.2). Jævnfør symptomatologien kan kognitive svækkelser i planlægning og beslutningstagen fremstå som dovenskab eller forkælet adfærd (ibid.). Oplevelsen af ikke længere at formå at løse tidligere uproblematisk problemstillinger med samme effektivitet og hastighed, ikke være i stand til at planlægge arbejdsopgaver og aftaler samt ikke hurtigt og effektivt at kunne træffe beslutninger på samme niveau som tidligere kan sandsynligvis medføre frustrationer, en følelse af utilstrækkelighed og uduelighed samt svækket selvtillid hos den depressive (Snyder, 2013, p.105).

Som vist i relation til hukommelse synes der ikke at være en signifikant sammenhæng mellem depressives subjektive klager vedrørende kognitive funktioner og de objektive mål for disse (jf. afsnit 2.3.3.1.). Dette er bemærkelsesværdigt ud fra ovenstående udledning af hvilke konsekvenser, neurokognitive svækkelser kan have for den depressives daglige funktionsevne. En forklaring på den manglende sammenhæng mellem objektive deficits og subjektive klager kan være, at udledte forhold i nærværende diskussionsafsnit vedrørende den daglige funktionsevne i realiteten ikke gør sig gældende, hvilket vil sige at mål på neuropsykologiske tests ikke kan kobles til svækket daglig funktionsevne, eller at denne sammenhæng er stærk overdreven.

En alternativ forklaring på den manglende sammenhæng mellem de subjektive og de objektive mål for kognitive svækkelser kan være at remitterede depressive har en tendens til selvkritik, ofte hælder til, at negative omstændigheder er selvforskyldt samt muligvis har en oplevelse af at være raske, hvilket de måske også har fået at vide ved afslutning fra psykiatrien eller endt behandlingsforløb. Således er der måske langt til tanken om, at det dårlige daglige funktionsniveau udfordringer kan være udtryk for 'restsymptomer' fra den psykiske lidelse.

6.2.6. Opsummerende diskussion

Ovenstående afsnit vedrørende den daglige funktionsevne illustrerer en række argumenter, der taler for, at svækkede neurokognitive funktioner kan influere negativt på sociale relationer, arbejdsmæssige forhold samt psykisk velvære. Ud over den direkte effekt fra de neurokognitive svækkelser på disse funktionsevner argumenteres der for, at nedsat funktionsniveau på det ene område vil kunne medføre funktionsnedsæt-

telse på de andre områder. En interessante pointe fra dette afsnit er, at neurokognitive deficits vil kunne påvirke depressives funktionsevne negativt selv ved remission fra de affektive symptomer. Det er svært at argumentere imod ovenstående sammenhæng mellem neurokognitive deficits og daglig funktionsevne, men det er vigtigt at understrege, at mængden af empiriske studier, der ikke bare hypotetiserer om en sammenhæng, men rent faktisk har fundet en, er begrænsede. Derudover er det vigtigt at understrege, at ovenstående i høj grad afhænger af graden og typen af deficits. Det vil bl.a. sige, at hvis den depressive har flere depressive episoder bag sig, vil konsekvenserne for svækket daglig funktionsevne sandsynligvis være større i den remitterede fase (jf. afsnit 2.3.3.1.). Ligeledes kan typen af neurokognitive deficits samt individets evne til at anvende kompensationsstrategier sandsynligvis influere effekten på funktionsevnen.

6.3. Konsekvenser for tilbagefald

I de to foregående afsnit er konsekvenserne af neurokognitive deficits for hhv. behandling af depression og den daglige funktionsevne og psykiske velvære efter remission blevet diskuteret. Her er det udledt at neurokognitive deficits, afhængigt af styrken og typen, kan influere negativt på behandlingen af depression, svække den daglige funktionsevne på det sociale og arbejdsmæssige plan og mindske psykisk velvære (jf. afsnit 6.1.; 6.2.). I det følgende diskussionsafsnit vil sammenhængen mellem neurokognitive deficits og tilbagefald til de affektive symptomer ved depression blive undersøgt. Den høje frekvens af tilbagefald ved depression er en stor problematik, og tal viser at op mod 85% oplever et tilbagefald efter første depressive episode (Vittengl et al., 2007, p.475). Ligeledes stiger sandsynligheden for en ny depressiv episode for hver depressive episode individet har været igennem (ibid.). Således synes det relevant at diskutere en eventuel sammenhæng mellem vedholdende kognitive svækkelser og risikoen for tilbagefald. Flere studier nævner muligheden for en sådan sammenhæng (Lee et al., 2013, p.1162; Arendt et al., 2010, p.119; Hammer & Årdal, 2009, p.5). Lee et al. (2012, p.1162) og Gonda et al. (2015, p.6) konkluderer på baggrund af et studie af Majer et al. fra 2004 og et studie af Fossati et al. fra 2002 at kognitive deficits hos depressive synes at være relateret til højere risiko for tilbagefald. Det empiriske studie af Major et al. (2004) fandt dog kun en sam-

menhæng mellem svækkelser i funktionen delt-opmærksomhed og tilbagefaldsrisiko (ibid., p.1461), mens Fossati et al. (2002) fandt en sammenhæng mellem svækkede eksekutive funktioner og tilbagefald. Der synes altså at være en stor interesse for sammenhængen, men trods dette en begrænset mængde empiriske undersøgelser af denne.

Den sårbarhedsspiral der udledes i det ætiologiske afsnit (jf. afsnit 5.5.), knytter de årsagsgivende faktorer for udviklingen af neurokognitive deficits i forbindelse med første depressive episode, med den sårbarhedsskabende effekt fremtidige depressive episoder kan have for yderligere neurokognitive deficits. Argumentet er her at for hver gang individet har en depressiv episode med neurokognitive deficits som konsekvens, øges sårbarheden for at endnu en depressiv episode vil medføre yderligere neurokognitive deficits. I relation til dette er spørgsmålet der søges besvaret i nærværende diskussion hvorvidt og hvordan neurokognitive deficits, kan øge risikoen for at individet bevæger sig fra det remitterede stadie mod endnu en depressiv episode. Dette er illustreret i modellen vha. den lilla pil (jf. model 1, p.96/bilag 3).

En måde hvorpå neurokognitive deficits kan påvirke tilbagefald, er hvis disses negative konsekvenser for den daglige funktionsevne indirekte kan øge tilbagefaldsrisikoen. Hammer & Årdal (2009) har hypotetiseret en sådan indirekte sammenhæng mellem neurokognitive deficits og tilbagefald gennem nedsat daglig funktionsevne (ibid., p.4). Der synes dog endnu ikke at være nogen empiriske resultater der støtter en sådan sammenhæng.

Da der tidligere er argumenteret for at neurokognitive deficits kan medføre sænket daglig funktionsevne (jf. afsnit 6.2.), afhænger ovenstående hypotetiserede kausaleffekter af hvorvidt sænket daglig funktionsevne kan medføre depression, herunder tilbagefald. Ifølge Arendt og Rosenberg (2012) indgår bl.a. neurokognitive og psykosociale sårbarhedsfaktorer i et samspil der herigennem kan øge risikoen for tilbagefald (ibid., p.120). Som nævnt i ætiologiens afsnit vedrørende sårbarheds-stress modellen er de kritiske hændelser der ofte udløser depressionen; belastninger og/eller udfordringer der udgøres af psykologiske, biologiske og sociale forhold der kan aktiverer depressive symptomer (jf. afsnit 5.2.). Ifølge det tidligere diskussionsafsnit (jf. afsnit 6.2.) kan neurokognitive svækkelser netop medføre sådanne belastende og/eller udfordrende forhold omkring individet. Det kan f.eks. være gennem udfor-

dringer vedrørende social interaktion, problemer i de nære relationer eller nedsat evne til at løse problemer og tilegne sig ny viden på arbejdspladsen, der muligvis kan medføre tilstrækkelige stressende omstændigheder til at en depressiv episode manifesteres hos det allerede sårbare individ. Neurokognitive svækkelser kan således øge risikoen for person-afhængige, stressende livsbegivenheder, det vil sige begivenheder hvis forekomst i nogen grad afhænger af forhold vedrørende individet selv (Simonsen & Møhl, 2010, p.338). Det kan altså på baggrund heraf argumenteres at sænket daglig funktionsevne både kan være sårbarhedsskabende, ligesom det også kan medføre den stressor der er årsagen til depressionens frem- eller tilbagekomst.

En indvending mod en sådan sammenhæng kan være at de neurokognitive funktioner, særligt ved remission, ikke er tilstrækkeligt svækkede til at disse vil have nogen særlig indflydelse på individets daglige funktionsevne og herigennem være en sårbarhedsskabende faktor af betydning. Især ikke en faktor der er tilstrækkelig belastende eller konfliktskabende til at kunne medføre tilbagefald. Ifølge Simonsen & Møhl (2012) udvikles første depressive episode i forbindelse med større stressende livsbegivenheder, mens senere episoder kræver mindre stressende forhold og livsændringer for at medføre tilbagefald til det depressive stadie (ibid., p.338). Det kan således argumenteres at selv små forskelle i det daglige funktionsniveau kan medføre tilbagefald, fordi tidligere episoder fungerer som yderligere sårbarhedsskabende faktorer, hvilket gør at der skal en mindre stressor til for at udløse en ny depressiv episode. Samtidig kan der forekomme en forøgelse af de neurokognitive deficits som derfor faktisk kan medføre signifikante psykosociale problematikker for individet. Ifølge Arendt & Rosenberg (2012) er neurobiologiske sårbarhedsfaktorer mere dominerende efter gentagne depressive episoder (ibid., p.120). Dette kan muligvis forstås ud fra forøgelsen af de neurokognitive svækkelser efter gentagne depressive episoder. Øgede kognitive svækkelser kan øge sårbarheden hos individet, og dermed kan blot en lille stressor være depressionsudløsende.

Der kan argumenteres for, at nogle faktorer synes mere sandsynlige som værende depressionsudløsende, afhængigt af, om det er individets depressive debut eller om individet har én eller flere foregående depressive episoder bag sig. Som argumenteret ovenfor er der muligvis større sandsynlighed for at svækkede neurokognitive funktioner indirekte gennem det daglige funktionsniveau, kan medføre depression, hvis der ikke er tale om første depressive episode. Det skyldes, dels at første depressive episode kræver en større stressor og dels, at de neurokognitive svækkelser før den første

depressive episode antageligvis ikke er så svære. Det vil sig at på trods af at individet muligvis er dårligere kognitivt fungerende end gennemsnittet, så lever de til stadighed op til egne og andres forventninger til deres funktionsevne, modsat remitterede depressive, der kan opleve en nedgang i deres daglige funktionsniveau.

Et individ der af forskellige psykologiske, biologiske og sociale årsager, har et lavere neurokognitivt funktionsniveau og dermed lavere dagligt funktionsniveau end gennemsnittet, vil dog antageligvis være mere sårbar over for udviklingen af depression, end et individ uden neurokognitive svækkelser. Dette må antages i og med et individ med et generelt lavere funktionsniveau end gennemsnittet således også må antages at have en generelt lavere resiliens i forhold til belastninger generelt. Denne forståelse kan siges at bygge på en trækbaseret kognitiv årsagsforklaring, som diskuteres i ætiologien (jf. afsnit 5.4.1.).

Ud fra det ovenstående synes det mere sandsynligt at neurokognitive svækkelsers effekt på den daglige funktionsevne kan medføre tilbagefald fremfor depressiv debut, da tilbagefald kræver en mindre stresser, som netop kan opstå ud fra ændringer i den daglige funktionsevne. Ændringer der muligvis også vil være større, da de neurokognitive deficits sandsynligvis vil være sværere, ved remission af recidiverende depression end ved remission af førstegangsdepression.

Ovenstående bygger på den antagelse at depressive har vedvarende neurokognitive deficits også efter de depressive symptomer er lettet, og at disse deficits forringer den daglige funktionsevne, som argumenteret i afsnit (6.2.). Påstanden er ikke at dette er tilfældet for alle depressive, men at i tilfælde hvor det *er*, kan neurokognitive deficits medvirke til tilbagefald.

Udover neurokognitive deficits' indflydelse på det daglige funktionsniveau, kan disse, som det diskuteres i det foregående diskussionsafsnit (6.1.), også have negative konsekvenser for depressives evne til at profitere af behandling. I dette afsnit blev det argumenteret at depressives neurokognitive svækkelser kan betyde at de ikke får det optimale udbytte af terapien. Det kan argumenteres på baggrund af afsnit 6.1. at depressives neurokognitive svækkelser kan have betydning for behandlingsudbyttet på to måder. For det første kan kognitive svækkelser vanskeliggøre remission gennem terapeutisk behandling, hvilket umiddelbart kan betyde at den depressive vil

befinde sig i den depressive tilstand i længere tid end det vil være tilfældet for depressive der ikke i samme grad er kognitivt svækkede. For det andet er den depressive muligvis i stand til, gennem terapien, at opnå bedring af de depressive symptomer, men har ikke nødvendigvis tilstrækkelig kognitiv funktionsdygtighed til at anvende teknikker fra den terapeutiske behandling efterfølgende.

Der kan på baggrund af den sidstnævnte pointe angående neurokognitive svækkelses indflydelse på behandlingsudbyttet på langt sigt argumenteres for at der kan ligge en svaghed i ikke at kunne huske samt anvende de lærte KAT-teknikker efter endt behandling. I KAT til depression er der især fokus på hvordan patienten kan anvende og udvikle de lærte strategier fremover, da denne lidelse, som nævnt, indebærer en stor risiko for tilbagefald (Arendt & Rosenberg, 2012, pp.131f). Som nævnt (jf. afsnit 1.6.) kan svækkelser i de eksekutive funktioner, herunder en svækket arbejdshukommelse, svækket planlægningsevne og mental fleksibilitet, hos depressive betyde at det bliver særdeles vanskeligt at anvende terapiens principper og teknikker i relation til hjemmeopgaver. Det må antages at dette kun bliver sværere når terapien afsluttes og terapeuten derfor ikke længere kan guide den depressive i anvendelsen af disse. Derudover ses der deficits i den eksplicite læring og evnen til at lagre nye lærte redskaber i langtidshukommelsen, hvilket må begrænse den depressive i at huske specifikke teknikker og hensigten med disse efter endt behandling.

Alt i alt kan der argumenteres for at utilstrækkeligt udbytte af terapeutisk behandling som konsekvens af neurokognitive deficits kan betyde at det langsigtede mål for terapien begrænses. Det kan derfor være indirekte sårbarhedsskabende for depressive at være neurokognitivt svækkede fordi det kan betyde at den langsigtede effekt af terapien begrænses. Den gængse brug af termen remission er derfor muligvis ikke tilstrækkelig i relation til depressionsbehandling. Ifølge Keller (2004) anvendes remission i relation til terapeutisk behandling som udtryk for optimalt udbytte af terapien og remitterede patienter anses i dette henseende for at være raske (Keller, 2004, p.53). Rest-symptomer, som svækkede funktionelle og sociale evner, bliver således ignoreret, til trods for deres relation til risikoen for tilbagefald (ibid.). Det synes dog mere hensigtsmæssigt, på baggrund af det ovenstående, at anse depressive som delvist remitterede, da der er velunderbygget støtte til at KAT medfører en respons, men muligvis ikke remission, især med henblik på de neurokognitive deficits. Som nævnt tidligere, er effekten af KAT på neurokognitive svækkelser et udforsket område der

bør undersøges yderligere, mens det kan slås fast at hensigten med KAT ikke er at behandle neurokognitive deficits (jf. bilag 4). En eventuel effekt på disse vil altså være indirekte og utilsigtet.

Ud fra ovenstående kan det altså argumenteres at både de neurokognitive deficits' sårbarhedsskabende effekt gennem svækket dagligt funktionsniveau og gennem utilstrækkelig terapeutisk behandling kan betyde at muligheden for at restituere kognitivt og neuralt svækkes.

I relation til den første pointe vedrørende neurokognitive svækkelser og utilstrækkeligt udbytte af psykoterapeutisk behandling på kort sigt, viste et studie af Drake et al. (2014) på førstegangpsykotiske patienter at behandling af neurokognitive deficits før behandling med KAT har signifikant betydning for hvor hurtigt disse patienter opnår bedring (Drake et al., 2014, p.1889). Således kan dette studies resultater tyde på at der er en sammenhæng mellem neurokognitive deficits og hvor hurtigt der opnås remission. Dog med det forbehold at der ikke er tale om samme patologi.

Jævnfør ætiologien (5.3.) kan der argumenteres både kognitivt og neurologisk for hvorfor det kan være uhensigtsmæssigt for depressive at befinde sig i det depressive stadie længere end 'højest nødvendigt'.

Ud fra en neurologisk forståelse er det hypotetiseret at jo længere tid depressive befinder sig i et depressivt stadie, jo større problematikker kan et forhøjet kortisolniveau skabe i hjernen (jf. afsnit 4.1.2.). Det gælder både strukturelle og funktionelle forandringer der forøger deficits i hukommelse, eksekutive funktioner og opmærksomhed samt forringelser af hjernens plastiske egenskaber. På baggrund heraf kan det argumenteres, at hvis den depressive periode forlænges, grundet utilstrækkelig udbytte af terapien, vil længden af den periode det vil kræve at opnå samme neurokognitive funktionsniveau som tidligere ligeledes øges. Dette er både fordi svækkelserne er sværere, men også fordi plasticiteten er forringet og dermed muligheden for restituering af de neurokognitive funktioner.

Det samme gør sig gældende hvis ætiologien bag de neurokognitive deficits forstås ud fra den tilstandsbaserede kognitive årsagsforklaring 2 (jf. afsnit 5.3.2). Her kan det argumenteres at hvis den depressive er akut depressiv i en længere periode grundet de neurokognitive svækkelsers indflydelse på den terapeutiske behandling, så vil den inaktivitet som ofte gør sig gældende for depressive, strække sig over en længere periode, og derfor betyde at de kognitive evner vil blive yderligere svækkede (ibid.).

Det vil, som ved den neurologiske forklaring, kræve en længere periode med genanvendelse af de neurokognitive funktioner for at disse er 'genoptrænet' til det tidligere funktionsniveau.

Begge disse forklaringer støtter påstanden om at neurokognitive deficits kan forlænge den akutte depressive periode og herigennem forværre de neurokognitive deficits og plasticiteten, hvilket igen vil forlænge den periode det vil kræve for den depressive at opnå neurokognitiv-remission. I relation til det tidligere argumenterede kan det altså betyde at depressive er sårbare i den forstand at de dels er mere svækkede kognitivt og plastisk, og dels at de kræver en længere restitution.

Med neurokognitive svækkelsers negative indflydelse på anvendelsen og indlæringen af KAT-teknikker på længere sigt samt disses negative indflydelse på det daglige funktionsniveau, synes depressive at befinde sig i en sårbar position hvor mange faktorer medfører øget sårbarhed og risiko for tilbagefald. Udover ovenstående skal det kort nævnes at rumination, der associeres med risiko for tilbagefald (Arendt & Rosenberg, 2012, p.123), ligeledes, som kort nævnt i symptomatologien (jf. afsnit 3.2.2.), kan kobles til en overgenerel autobiografisk hukommelse. Dette kan således hypotetiseres som endnu en indirekte negativ konsekvens af neurokognitive deficits på risikoen for tilbagefald.

Som nævnt i indledningen til nærværende afsnit, viser tal at sandsynligheden for en ny depressiv episode stiger for hver depressive episode individet har været igennem (ibid.; Arendt & Rosenberg, 2012, p.116; Vittengl et al., 2007, p.475). Nærværende diskussion er et bud på hvorledes noget af denne effekt kan forklares.

7. Konklusion

Afsnittene i nærværende afhandling bidrager til belysningen af udviklingen, manifesteringen og konsekvenserne af neurokognitive deficits ved depression.

Af litteraturreviewet konkluderes det, at der ses signifikante neurokognitive deficits hos depressive uanset depressionens fase. Disse deficits synes lettere, men til stadighed vedvarende ved remission. Neurokognitive deficits korrelerer delvist med sværhedsgraden af depressionen. Forekomsten og sværhedsgraden af disse neurokognitive deficits øges ved recidiverende depression. Det konkluderes medvidere at neurokognitive deficits ved depression særligt kommer til udtryk ved domænerne hukommelse, opmærksomhed og eksekutive funktioner. Det påpeges at der eksisterer stor heterogenitet i forskningsresultater vedrørende neurokognitive deficits.

På baggrund af symptomatologien kan det konkluderes at de neurokognitive deficits primært indebærer svækket kontrol og bevidsthed. Under de enkelte domæner er dette; deklarativ hukommelse, agtpågivenhed og selektivopmærksomhed ved nogle typer stimuli samt globale eksekutive funktioner. Neurokognitive deficits kan medvidere have betydning for depressions kliniske udtryk.

Symptomgivende patogenetiske mekanismer bag neurokognitive deficits ved depression, kan forklares ved funktionelle forandringer herunder hyper- og hypoaktivering af neurale områder samt strukturelle forandringer især i hippocampus og præfrontal korteks. Dette kan være et resultat af forstyrrelser i HPA-aksen og dermed længerevarende og skadeligt forhøjede niveauer af kortisol i hjernen.

Der er udledt fem ætiologiske forklaringer på neurokognitive deficits ved depression. Det enkelte individs udvikling af neurokognitive deficits ved depression kan bygge på en eller flere af disse årsagsforklaringer. Årsagsforklaringerne kan kollektivt bidrage til forståelsen af reviewets fund. Den ætiologiske forklaringsmodel illustrerer, hvordan depression og neurokognitive deficits kan være sårbarhedsskabende for udviklingen af sværere neurokognitive deficits ved tilbagevendende depressive episoder, dette benævnes sårbarhedsspiralen, idet der er tale om en kontinuerlig forværring af deficits.

Neurokognitive deficits kan være hæmmende for depressives mulighed for at profitere af den almene terapeutiske behandling af depression. Det er medvidere uafklaret hvorvidt KAT behandler neurokognitive deficits.

Neurokognitive deficits ved depression kan have en negativ indflydelse på sociale og arbejdsmæssige funktionsniveauer, samt på generelt psykiske velvære selv ved remission. Svækkelser i disse kan gensidigt påvirke hinanden negativt. Der mangler forskning ift. transferen af målte neurokognitive deficits til den daglige funktionsevne.

Neurokognitive deficits ved depression kan være sårbarhedsskabende ift. tilbagefald ved at hæmme udbyttet af behandlingen, begrænse og forlænge neurologisk og kognitiv restitution samt ved at sænke depressives daglige funktionsevne og psykiske velvære selv ved remission. Således kan neurokognitive deficits ved depression være en væsentlig forklaring på den høje tilbagefaldsprocent ved depression.

8. Perspektivering

På baggrund af nærværende afhandlings undersøgelse og diskussion af neurokognitive deficits ved depression, synes det oplagt at rette blikket både tilbageskuende og fremadskuende i forhold til hvad der er gjort, og hvad der muligvis kan gøres i den terapeutiske behandling af depressive med depressionsrelaterede neurokognitive deficits. Konklusionerne fra afhandlingen viser et behov for integrering af assesment samt mulig behandling af neurokognitive deficits som en del af depressionsbehandlingen.

Behandling af neurokognitive deficits ved depression og psykiske lidelser generelt er et mangelfuldt, men ikke uberørt, område inden for forskningen. De fleste studier har til hensigt at undersøge antidepressiv medicin samt anden farmakologisk behandlings effekt på depressives kognitive funktioner (Roca et al., 2015, p.191). Det generelle billede her er at der først og fremmest ikke er nogen medicinsk behandling der i praksis har vist sig tilstrækkelig virkningsfuld ift. behandlingen af neurokognitive deficits ved depression (Gonda et al., 2015, p.5; Trivedi & Greer, 2013, p.24; Orzechowska et al., 2015, p.3646). Trivedi & Greer (2013) foreslår, at visse farmakologiske behandlinger kan have en mulig bedrende virkning på neurokognitive deficits ved depression, dog med det forbehold at behandlingen ikke er målrettet neurokognitive deficits, at virkningen kun er delvis og at der stadig ses en høj grad af behandlingsresistens (ibid., p.25). Trivedi & Greers hypotese støttes i et systematisk review af Baune & Renger (2014) der tilføjer at det er uvist om virkningen er direkte eller indirekte gennem forbedring af det emotionelle stadie (ibid., pp.47f).

Et systematisk review af Semikovska & McLoughlin (2010) har fundet at elektrokonvulsiv terapi (ECT) ligeledes kan have en positiv effekt på depressives kognitive funktionsniveau, det er dog her også uvist om der er tale om en indirekte effekt af behandlingen på affektive symptomer (ibid.). Samtidigt må det antages at ECT er en noget drastisk behandlingsform til neurokognitive deficits ved depression, dennes bivirkninger taget i betragtning, især hvis det handler om deficits i forbindelse med mere milde/moderate depressioner.

Flere af de ovennævnte artikler udtrykker et håb om en mere psykoterapeutisk tilgang til behandling af neurokognitive deficits kan (Gonda et al., 2015; p.6; Trivedi & Greer, 2013, p.25; Baune & Renger, 2014, p.47). I samme kontekst udtrykkes der i disse artikler også et behov for mere forskning på dette område (ibid.).

I et litteraturreview af Rock et al (2014) konkluderes det at terapeutisk behandling af depressionsramte ikke kun bør tage hånd om de affektive symptomer, men også de neurokognitive svækkelser som depressionsramte kan lide af, samt at der ikke synes at være noget velundersøgt forslag til udførelsen af dette endnu (ibid., 2014, p.2037). Set i lyset af at der ifølge denne afhandling forekommer signifikante neurokognitive deficits i forbindelse med depression, og at disse kan have negative konsekvenser for behandling samt for tilbagefaldsrisikoen, er det bemærkelsesværdigt at forskning ift. implementering af målrettet behandling af neurokognitive deficits i den psykologiske behandling af depression er så underrepræsenteret.

Dette mismatch mellem behov og udbud lægger op til diskussionen af hvorvidt der kan siges at være en dualistisk problematik i måden hvorpå depression håndteres i klinisk praksis. Eftersom neurokognitive deficits *også* manifesterer sig uafhængigt af affektive symptomer ved depression, kan de delvist anses som værende en mere neurologisk/somatisk dimension af depression. Dette gør muligvis neurokognitive deficits ved depression til et område der lider under at være placeret i spændingsfeltet mellem somatiske og psykologiske vidensfelter.

I en artikel af Gitte Lundin Jensen (2003) fremlægges en problematisering af den stemning af antagonisme som forfatteren mener der hersker mellem humanioraens og naturvidenskabens syn på psykiatriske lidelser. Her fremhæves det at der synes at være en tendens i den danske psykiatri til at psykologer har en hvis antipati mod den mere biologisk/naturvidenskabelig tilgang til menneskets psyke. Tilgangen anses for at være reduktionistisk i den forstand at menneskets indre verden bliver reduceret til simple fysiske reaktioner på stimuli (ibid., p.271). Samtidig påpeger hun en tendens til at lægevidenskaben ignorerer psykologiske faktoreres vigtige indvirkning på hjernens funktioner, blot med det argument at det er svært at anføre evidens for en direkte effekt mellem f.eks. emotion og neural funktion (ibid.). Denne paradigmeopstilling mellem psykologien og biologien kan have den effekt at en mere helhedsorienteret forståelse og behandling af psykisk syge går tabt (ibid., p.271f). Dette kan muligvis være tilfældet med behandlingen og forståelsen af depression. Til trods for megen forskning samt mange behandlingsforslag med både psykologiske og biologiske udgangspunkter, mangler der muligvis en større vilje til at finde mellemveje hvor både psykologiske og somatiske problemstillinger i højere grad tilgodeses som to dele af ét hele. Dette kan være en del af årsagen til den forskningskløft der synes at være ift. en mere helhedsorienteret behandling af depression. Som det fremgår i Sundhedssty-

relsens *referenceprogram for behandling af unipolar depression hos voksne* (2007), er behandlingen af depression fokuseret på lindring af affektive symptomer, både når det gælder psykoterapi, farmakologi og ECT. Dette på trods af at der, endog temmelig udførligt, påpeges at mange depressive kan have betydelige kognitive deficits (ibid., p.25).

Der er således en udpræget anerkendelse af at depressive kan have neurokognitive deficits, men ikke en tilstrækkelig opmærksomhed på behandlingen af disse. I en artikel i *Information* fra oktober 2013 argumenteres det at magtkampen i psykiatrien mellem naturvidenskaben og humanioraen er ved at udligne sig, og at der kan gøres forhåbninger om en større anerkendelse af mere helhedsorienterede tilgange til psykiske lidelser i fremtiden. I bogen *”Psykologien i Psykiatrien”* af Morten Kistrup (2012) betegnes rationalet bag dette således: *”Mennesker fungerer på baggrund af deres hjerne, mennesker udvikler sig hele livet gennem samspillet med omverdenen, og dette medfører forandringer i menneskets dynamiske og plastiske hjerne”* (ibid., p.202). Her argumenterer han for at netop denne sammenhæng mellem hjerne og psyke i højere grad bør integreres i den psykiatriske behandling af psykisk sygdom. Der ses således tendenser til at den af Gitte Lundin Jensen omtalte paradigmeopstilling mellem den psykiske og somatiske tilgang til psykiatriske lidelser muligvis er ved at bløde lidt op.

Hvorom alting er, så må neurokognitive deficits ved depression betragtes som en behandlingskrævende faktor ved depression der endnu ikke er taget tilstrækkelig hånd om. En mere helhedsorienteret forståelse, tilgang til og behandling af depression kræver en behandling af hvor også neurokognitive deficits varetages.

I efterspørgslen af mere sociale og kognitive tilgange til behandlingen af neurokognitive svækkelser ved depression, foreslås Kognitiv Remediering som mulig behandlingsstrategi (Rock et al. 2014, p.2037; Gonda et al., 2015, p.6).

I en tidligere afhandling undersøgte vi om der kunne ansføres et potentiale i at parallelbehandle depressive med Kognitiv Adfærdsterapi (KAT) og Kognitiv Remediering (KR) (jf. bilag 4). At undersøge en kognitiv tilgang til behandlingen af såvel affektive som neurokognitive symptomer på depression udsprang af ønsket om dels at gøre brug af bivirkningsfri behandling af depression, og dels at bygge videre på KAT som i forvejen er en evidensbaseret og virkningsfuld behandling af denne lidelse.

KR er, som navnet antyder, en behandlingsform der gennem computerbaseret, terapeutassisteret træning har til hensigt at genoptræne og ”reparere” kognitive funktioner (jf. bilag 4). Som det diskuteres i diskussionen vedrørende tilbagefald, kan det være problematisk for depressive med neurokognitive deficits at opnå et normalt neurokognitivt niveau førend nye depressive episoder muligvis sætter ind. KR har vist sig virkningsfuld i behandlingen af neurokognitive deficits ved andre psykiatriske lidelser og viser potentiale til succesfuldt at kunne overføres til depression (jf. bilag 4). Denne behandlingsform kan, ifølge føromtalte afhandling, potenteres når der også tages hånd om affektive symptomer ved depressionen sideløbende (ibid.). I føromtalte afhandling fandt vi en række argumenter for at en parallelbehandling med KAT og KR har potentiale til at supplere hinanden på de mangler de individuelt måtte have, og hermed udgøre en mere helhedsorienteret behandling af depression hvori neurokognitive deficits medregnes som en behandlingskrævende faktor.

I føromtalte afhandling argumenteres der for at en parallelbehandling med KAT og KR muligvis vil kunne imødekomme noget af tilbagefaldsproblematikken ved depression ved dels at kunne potentere effekten af KAT og dels at kunne afhjælpe svækkelser i det daglige funktionsniveau gennem bedring af neurokognitive deficits. Det bør dog i denne sammenhæng påpeges at i henhold til nærværende afhandlings ætiologiske forklaringsmodeller, så kan der ved nogle depressive med målte neurokognitive deficits være tale om et medfødt lavere kognitivt niveau. I disse tilfælde må der antages at være en mindre effekt ved behandling målrettet det kognitive funktionsniveau. Der er dog mulighed for at KR i sådanne tilfælde kan hjælpe individet til at nå et så højt kognitivt niveau som muligt indenfor individets spændvidde.

En afsluttende kommentar på denne perspektivering er at der i tilgangen til og behandlingen af depression bør være mere fokus på forekomsten af neurokognitive deficits. I en ikke-medicinsk behandling af depression synes der at mangle yderligere undersøgelser af KATs og KRs individuelle effekt på neurokognitive deficits ved depression. Der synes trods dette at være grobund for at påbegynde forskning ift. effekten af parallelbehandling med KAT og KR på depression generelt.

9. Referenceliste

- Abas, M. A., Sahakian, B. J., & Levy, R. (1990). Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychological Medicine*, 20(03), 507-520.
- Afridi, M. I., Hina, M., Qureshi, I. S., & Hussain, M. (2011). Cognitive disturbance comparison among drug- naïve depressed cases and healthy controls. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 21(6), 351.
- Airaksinen, E., Wahlin, Å., Forsell, Y., & Larsson, M. (2007). In Airaksinen E., Wahlin Å., Forsell Y. and Larsson M.(Eds.), *Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: Evidence from a 3- year follow- up*
- Andrew James, I., Reichelt, F. K., Carlsson, P., & McAnaney, A. (2008). Cognitive behavior therapy and executive functioning in depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 22(3), 210-218.
- Arendt, M., & Rosenberg, N. K. (2012). In Arendt M. (Ed.), *Kognitiv terapi : Nyeste udvikling* Kbh. : Hans Reitzel.
- Åsahammar. (2013). Verbal memory functioning in recurrent depression during partial remission and remission- brief report. *Frontiers in Psychology*, 4
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baune, B. T., & Renger, L. (2014). Pharmacological and non- pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – A systematic review. *Psychiatry Research*, 219(1), 25-50.

-
- Baune, B. T., & Renger, L. (2014). Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – A systematic review. *Psychiatry Research*, 219(1), 25-50.
- Beck, J. S. (2011). In Beck J. S. (Ed.), *Kognitiv adfærdsterapi : Grundlag og perspektiver* (2. udg. ed.) Kbh. : Akademisk Forlag.
- Behnken, A., Schöning, S., Gerß, J., Konrad, C., de Jong-Meyer, R., Zwanzger, P., et al. (2010). Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression — caused by encoding deficits? *Journal of Affective Disorders*, 122(1), 144-148.
- Bitsch Olsen, P., & Pedersen, K., f. 1966-01-26. (2009). In Bitsch Olsen P. (Ed.), *Problemorienteret projektarbejde : En værktøjsbog* (4. udg. ed.) Frederiksberg : Samfundslitteratur.
- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(10), 2017.
- Bortolato, B., Carvalho, A. F., Soczynska, J. K., Perini, G. I., & McIntyre, R. S. (2015). The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: An opportunity for domain specific treatments. *Current Neuropharmacology*, 13(5), 558.
- Breedlove, S. Marc., Watson, Neil V.,. (2013). *Biological psychology : An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience*
-

-
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215-222.
- Chen, S., Zhou, R., Cui, H., & Chen, X. (2013). Deficits in cue detection underlie event-based prospective memory impairment in major depression: An eye tracking study. *Psychiatry Research*, 209(3), 453-458.
- Christensen, G. (2011). In Christensen G. (Ed.), *Psykologiens videnskabsteori : En introduktion* (2. udgave ed.) Frederiksberg : Samfundslitteratur.
- Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P., & Fu, C. H. Y. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders*, 134(1-3), 483-487.
- Considine, C. M., Weisenbach, S. L., Walker, S. J., McFadden, E. M., Franti, L. M., Bieliauskas, L. A., et al. (2011). Auditory memory decrements, without dissimulation, among patients with major depressive disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(5), 445-453.
- Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: Association with functional impairment and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 190, 744.
- Danske Regioner. (2009). Psykisk sygdom og arbejdsmarkedet -et debatoplæg. *Danske Regioner 2009*,

-
- Desseilles, M., Schwartz, S., Dang-Vu, T., Sterpenich, V., Anseau, M., Maquet, P., et al. (2011). Depression alters "top- down" visual attention: A dynamic causal modeling comparison between depressed and healthy subjects. *Neuroimage*, *54*(2), 1662-1668.
- Diego, A. P. (2010). Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 183.
- Drake, R. J., Day, C. J., Picucci, R., Warburton, J., Larkin, W., Husain, N., et al. (2014). A naturalistic, randomized, controlled trial combining cognitive remediation with cognitive– behavioural therapy after first- episode non- affective psychosis. *44*(9), 1889-1899.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, *196*(4286), 129-136.
- Eron, L. (. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *86*(2), 103-126.
- Etkin, A., Gyurak, A., & O'Hara, R. (2013). A neurobiological approach to the cognitive deficits of psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*(4), 419-429.
- Evans, V. C., Iverson, G. L., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (2014). The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: A systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(12), 1359.

-
- Fossati, P., Ergis, A. M., & Allilaire, J. F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: A review. [Neuropsychologie des troubles des fonctions executives dans la depression: une revue de la litterature] *L'Encephale*, 28(2), 97-107.
- Frodl, T., Jäger, M., Smajstrlova, I., Born, C., Bottlender, R., Palladino, T., et al. (2008). Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: A 3- year prospective magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 33(5), 423.
- Gade, A. (2009). In Gade A. (Ed.), *Klinisk neuropsykologi* Kbh. : Frydenlund.
- Gałecki, P., Talarowska, M., Anderson, G., Berk, M., & Maes, M. (2015). Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 21, 1535.
- Goeldner, C., Ballard, T. M., Knoflach, F., Wichmann, J., Gatti, S., & Umbricht, D. (2013). Cognitive impairment in major depression and the mGlu2 receptor as a therapeutic target. *Neuropharmacology*, 64, 337.
- Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Carvalho, A. F., Rihmer, Z., & Dome, P. (2015). The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Annals of General Psychiatry*, 14, 27-015-0068-9. eCollection 2015.
- Gould, N. F., Holmes, M. K., Fantie, B. D., Luckenbaugh, D. A., Pine, D. S., Gould, T. D., et al. (2007). Performance on a virtual reality spatial memory navigation task in depressed patients.(brief report)(psychiatric research)(author abstract). *American Journal of Psychiatry*, 164(3), 516.

-
- Guul, M. A. C., Andersen, S. A., & Søndergaard Lydersen, G. (2012). In Guul M. A. C. (Ed.), *Hjerne & psykiatri - i professionel praksis* Aarhus : ViaSysteme.
- Halvorsen, M., Waterloo, K., Sundet, K., Eisemann, M., & Wang, C. E. A. (2011). Verbal learning and memory in depression: A 9- year follow- up study. *Psychiatry Research*, *188*(3), 350-354.
- Hammar, Å., & Årdal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression – A summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, *3*
- Hammar, Å., Isaksen, L., Schmid, M., Årdal, G., & Strand, M. (2011). Patients with major depression show intact memory performance— given optimal conditions. *Applied Neuropsychology; Adult*, *18*(3), 191-196.
- Hammar, Å., & Schmid, M. (2013). Visual memory performance in patients with major depression: A 9- month follow- up. *Applied Neuropsychology; Adult*, *1*-5.
- Hasselbalch, B. J., Knorr, U., & Kessing, L. V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *134*(1-3), 20-31.
- Hinshaw, S. P. (. (2010). A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychological Bulletin*, *136*(4), 659-676.
- Ilardi, S., Atchley, R., Enloe, A., Kwasny, K., & Garratt, G. (2007). Disentangling attentional biases and attentional deficits in depression: An event- related potential P300 analysis. *Cognitive Therapy and Research*, *31*(2), 175-187.

-
- Jensen, G. L. (2003). Den dualistiske misforståelse i nutidens psykiatri. *Nordisk Psykologi*, 55(3), 265-285.
- Johannsen, C. G., & Pors, N. O. (2013). *Evidens oG systematiske reviews en introduktion* Frederiksberg: Samfundslitteratur.
- Keane, M. T. (2010). In Eysenck M. W. (Ed.), *Cognitive psychology : A student's handbook* (6. ed. ed.) Hove : Psychology Press.
- Keller, M. B. (2004). Remission versus response: The new gold standard of antidepressant care. *Journal of Clinical Psychiatry*, , 53-59.
- Kemp, A. H., Hopkinson, P. J., Hermens, D. F., Rowe, D. L., Sumich, A. L., Clark, C. R., et al. (2009). Fronto- temporal alterations within the first 200 ms during an attentional task distinguish major depression, non- clinical participants with depressed mood and healthy controls: A potential biomarker? *Human Brain Mapping*, 30(2), 602-614.
- Kistrup, M.,f.1982. (2012). In Kistrup M. (Ed.), *Psykologien i psykiatrien : At forstå, forholde sig til og behandle mennesker med skizofreni* (1. udgave ed.) København : Dansk Psykologisk Forlag.
- Kumar, A. (2011). Long- term potentiation at CA3- CA1 hippocampal synapses with special emphasis on aging, disease, and stress. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3, 7.

-
- La Greca, Annette M. (editor). (2007). Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: A comparative meta- analysis of cognitive– behavioral therapy's effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 75*(3), 475-488.
- Ladegaard, N., Videbech, P., Lysaker, P. H., & Larsen, E. R. (2015). The course of social cognitive and metacognitive ability in depression: Deficit are only partially normalized after full remission of first episode major depression. *British Journal of Clinical Psychology, , n/a-n/a*.
- Lee, R. S. C., Redoblado-Hodge, M., Naismith, S. L., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Hickie, I. B. (2013). Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first- episode psychiatric out- patients. *Psychological Medicine, 43*(6), 1161.
- Lezak, M. D.,. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Li, Y. R., Weinborn, M., Loft, S., & Maybery, M. (2013). Patterns of prospective memory impairment among individuals with depression: The influence of cue type and delay interval. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 19*(6), 718.
- Liu, X., Li, L., Xiao, J., Yang, J., & Jiang, X. (2013). Abnormalities of autobiographical memory of patients with depressive disorders: A meta- analysis. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice, 86*(4), 353-373.

-
- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A., & Yücel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders, 117*(1), 1-17.
- Lyche, P., Jonassen, R., Stiles, T. C., Ulleberg, P., & Landrø, N. I. (2011). Attentional functions in major depressive disorders with and without comorbid anxiety. *Archives of Clinical Neuropsychology, 26*(1), 38-47.
- Maeshima, H., Baba, H., Nakano, Y., Satomura, E., Namekawa, Y., Takebayashi, N., et al. (2012). Residual memory dysfunction in recurrent major depressive disorder—A longitudinal study from juntendo university mood disorder project. *Journal of Affective Disorders, 143*(1-3), 84-88.
- Majer, M., Ising, M., Knzel, H., Binder, E. B., Holsboer, F., Modell, S., et al. (2004). Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological Medicine; Psychol.Med., 34*(8), 1453-1463.
- Malykhin, N., Lebel, R. M., Coupland, N., Wilman, A. H., & Carter, R. (2010). In vivo quantification of hippocampal subfields using 4.7 T fast spin echo imaging. *Neuroimage, 49*(2), 1224-1230.
- Malykhin, N. V., & Coupland, N. J. (2015). Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience*,
- Matlin, M. W.,. (2009). *Cognitive psychology*. Hoboken, NJ; Chichester: Wiley ; John Wiley [distributor].

-
- Mcdermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta- analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders, 119*(1-3), 1-8.
- McDowell, I., Lindsay, J., Sykes, E., Verreault, R., Laurin, D., Hendrie, H. C., et al. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: A systematic review of the literature. *Can.J.Psychiatry, 49*, 124-138.
- McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2013). The brain on stress: Vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron, 79*(1), 16-29.
- Morris, M. C., Evans, L. D., Rao, U., & Garber, J. (2015). Executive function moderates the relation between coping and depressive symptoms. *Anxiety, Stress, & Coping; an International Journal, 28*(1), 31-49.
- Mowla, A., Ashkani, H., Ghanizadeh, A., Dehbozorgi, G. R., Sabayan, B., & Choehdri, A. H. (2008). Do memory complaints represent impaired memory performance in patients with major depressive disorder? *Depression and Anxiety, 25*(10), E92-E96.
- Murrough, J. W., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2011). Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of Learning and Memory, 96*(4), 553-563.
- Newcomer, J. W. (1999). Decreased memory performance in healthy humans induced by stress- level cortisol treatment.(abstract). *JAMA, the Journal of the American Medical Association, 282*(12), 1116 l.

-
- Orzechowska, A., Filip, M., & Gałeczki, P. (2015). Influence of pharmacotherapy on cognitive functions in depression: A review of the literature. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 21, 3643.
- Pinel, J. P. J., (2011). *Biopsychology*. Boston, Mass.; Munich [u.a.]: Pearson.
- Porter, R. J., Bourke, C., & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: Its nature, origin and clinical significance. *Australasian Psychiatry*, 2007, 41; Vol.41(2; 2), 115; 115-128; 128.
- Psykiatrifonden. *Depression*. Retrieved 23/05, 2016, from <http://www.psykiatrifonden.dk/temaer/diagnoser/depression/depression.aspx>
- Rao, S. M. (. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9-34.
- Roca, M., Vives, M., López-Navarro, E., García-Campayo, J., & Gili, M. (2015). Cognitive impairments and depression: A critical review. *Actas Españolas De Psiquiatría*, 43(5), 187.
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta- analysis. *44*(10), 2029-2040.
- Rosenberg, R., & Videbech, P. (2013). In Rosenberg R. (Ed.), *Klinisk neuropsykiatri : Fra molekyle til sygdom* (2. udgave ed.) Kbh. : FADL.

-
- Ross, T. P., Hanouskova, E., Giarla, K., Calhoun, E., & Tucker, M. (2007). The reliability and validity of the self-ordered pointing task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 449-458.
- RP Alves, M., Yamamoto, T., Arias-Carrión, O., BF Rocha, N., E Nardi, A., Machado, S., et al. (2014). Executive function impairments in patients with depression. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 13(6), 1026-1040.
- Shelton, D. J., & Kirwan, C. B. (2013). A possible negative influence of depression on the ability to overcome memory interference. *Behavioural Brain Research*, 256, 20-26.
- Simonsen, E., & Møhl, B. (2010). In Simonsen E. (Ed.), *Grundbog i psykiatri Kbh.* : Hans Reitzel.
- Simonsen, E., & Møhl, B. (2012). In Simonsen E. (Ed.), *Grundbog i psykiatri Kbh.* : Hans Reitzel.
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, 139(1), 81-132.
- Strauss, M. E. (., & Smith, G. T. (. (2009). Psychosocial functioning in the context of diagnosis: Assessment and theoretical issues. *Psychological Assessment*, 21(3), 313-324.

-
- Talarowska, M., Berk, M., Maes, M., & Gałecki, P. (2016). In Talarowska M., Berk M., Maes M. and Gałecki P.(Eds.), *Autobiographical memory dysfunctions in depressive disorders*
- Talarowska, M., Zajączkowska, M., & Gałecki, P. (2015). Cognitive functions in first- episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatria Danubina*, 27(1), 38.
- Thoma, N., Pilecki, B., & Mckay, D. (2015). Contemporary cognitive behavior therapy: A review of theory, history, and evidence. *Psychodynamic Psychiatry*, 43(3), 423.
- Thomas, E. J., & Elliott, R. (2009). Brain imaging correlates of cognitive impairment in depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 30.
- Trapp, W., Engel, S., Hajak, G., Lautenbacher, S., & Gallhofer, B. (2016). Cognitive remediation for depressed inpatients: Results of a pilot randomized controlled trial. *50(1)*, 46-55.
- Trivedi, M. H., & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 152, 19-27.
- Tsumura, H., & Shimada, H. (2012). Acutely elevated cortisol in response to stressor is associated with attentional bias toward depression- related stimuli but is not associated with attentional function. *Applied Psychophysiology and Biofeedback; in Association with the Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(1), 19-29.

-
- Turner, A. D., Furey, M. L., Drevets, W. C., Zarate, C., & Nugent, A. C. (2012). Association between subcortical volumes and verbal memory in unmedicated depressed patients and healthy controls. *Neuropsychologia*, 50(9), 2348-2355.
- Videbech, P. (2004). Depression kan påvirke hjernen. *Sygeplejersken*,
- Videbech, P., Bonde, A., Damsbo, N., Deleuran, A., Gormsen, K., Holm, M., et al. (2007). Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. *Referenceprogram* () Sundhedsstyrelsen.
- Videbech, P. (2005). Depression, stress og hjernefunktion: Moderne depressionssopfattelse. *Månedskrift for Praktisk Lægegering*, 11
- Videbech, P. (2010). In Videbech P. (Ed.), *Psykiatri : En lærebog om voksnes psykiske sygdomme / poul videbech ... et al.]* (4. udgave ed.) Kbh. : FADL.
- Vinogradov, S. (2012). Cognitive training for impaired neural systems in Neuropsychiatric illness.
- Wagner, S., Doering, B., Helmreich, I., Lieb, K., & Tadić, A. (2012). A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 281-292.
- Withall, A., Harris, L. M., & Cumming, S. R. (2010). A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 150-157.

World Health Organization. (2001). *The world health report 2001: Mental health: New understanding, new hope* World Health Organization.

World Health Organization, Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health. (2012). *WHO ICD-10 - psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser : Klassifikation og diagnostiske kriterier* Kbh. : Munksgaard.

Wu, Y., Long, C., & Duan, Z. G. (2015). Analysis on international scientific collaboration and research focus on depression field. *Chinese Medical Journal*, 128(5), 687-693.

Yang, X., Ma, X., Huang, B., Sun, G., Zhao, L., Lin, D., et al. (2015). Gray matter volume abnormalities were associated with sustained attention in unmedicated major depression. *Comprehensive Psychiatry*, 63, 71.

Zachariae, B. (2007). Evidensbaseret psykologisk praksis. *Psykolog Nyt*,

Zammit, S., Allebeck, P., David, A. S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., et al. (2004). A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 61(4), 354-360.