

Endurtekið þunglyndi

Hvað einkennir það og hversu árangursrík er meðferð og forvörn gegn því?

Ragnar P. Ólafsson
Háskóli Íslands

Oft er skrifað að þunglyndi sé algeng og alvarleg geðröskun sem kosti samfélagið mikið. Þunglyndi er þó ekki einsleitt fyrirbæri. Þótt meiri athygli hafi beinst að stökum lotum þunglyndis og meðferð í bráðafasa hefur áhugi beinst í auknum mæli að því að hluti fólks upplifir endurteknar þunglyndislotur yfir ævina. Í þessari grein er lýst einkennum alvarlegs þunglyndis (e. major depressive disorder) hjá fullorðnum, sem hrjáir 15–18% fólks einhvern tíma ævinnar. Um helmingur upplifir þunglyndi aftur, oftast innan fimm ára. Hætta á nýrri lotu eykst með auknum lotufjölda en meðalfjöldi lota í úrtökum fólks með endurtekið þunglyndi er á bilinu fimm til níu. Í greininni er fjallað um lýðfræðilega og sálfélagslega þætti sem tengjast þunglyndi og endurtekningu þess. Einnig er fjallað um árangur tveggja helstu meðferðarinngripa, lyfjameðferðar og hugrænnar atferlismeðferðar (HAM), ásamt árangri forvarnarmiðaðrar (ForHAM) og núvitundarmiðaðrar (NúHAM) hugrænnar atferlismeðferðar. Í lok greinarinnar er leitast við að draga saman atriði úr rannsóknum sem gætu verið gagnleg fyrir sálfræðinga að hafa í huga sem koma að mati og meðferð þunglyndis. Nokkur atriði eru einnig rædd sem geta verið mikilvæg í áframhaldandi rannsóknum á þunglyndi og þróun meðferðar við því.

Efnisorð: þunglyndi, endurtekið þunglyndi, fullorðnir, meðferð, forvörn.

Þunglyndi er algeng og alvarleg geðröskun sem er mjög kostnaðarsamt fyrir samfélagið (Kessler, 2012). Afleiðingar heilsubreysts vegna þunglyndis eru miklar hvort sem um er að ræða fjölda veikindadaga eða kostnað við veikindi fólks í formi fjarvista frá vinnu eða vegna heilbrigðisþjónustu til að ráða niðurlögum vandans (Greenberg, Fournier, Sisitsky, Pike og Kessler, 2015; Mathers og Loncar, 2015; The Centre for Economic Performance's Mental Health Policy Group, 2012). Gera má ráð fyrir að um fimmtungur fólks gangi í gegnum alvarlegt þunglyndi á einhverjum tíma æviskeiðsins (Kessler og Bromet, 2013). Helmingur árlegra sjálfsvíga í heiminum á sér stað í þunglyndislotu og er fólk, sem tekst á við alvarlegt þunglyndi, um 20 sinnum líklegra til að falla fyrir eigin hendi heldur en fólk almennt (Otte o.fl., 2016). Þessar tölur miðast við geðgreininguna alvarlegt þunglyndi (e. major depressive disorder) sem einkennist af alvarlegri þunglyndislotu (e. major depressive episode) þar sem tiltekin þunglyndiseinkenni hafa varað nánast alla daga og allan daginn í tvær

vikur eða lengur. Allt að fjórðungur fólks mun upplifa þunglyndi í einhverri mynd yfir ævina. Þá er átt við ýmsar tegundir þunglyndis auk alvarlegs þunglyndis, til dæmis það sem nú er kallað viðvarandi þunglyndi (e. persistent depressive disorder) en hét áður óyndi (e. dysthymia) og þunglyndi sem hluti af öðrum geðröskunum, svo sem geðhvörfum (e. bipolar disorders). Þunglyndi er alvarlegur heilsufarslegur vandi sem hefur hvað mesta samfélagslega byrði í för með sér af sjúkdómum heimsins (Mathers og Loncar, 2015).

Í þessari grein verður fjallað um þunglyndi sem einkennist af endurteknum alvarlegum þunglyndislotum, oft kallað endurtekið alvarlegt þunglyndi (e. recurrent major depressive disorder) og hrjáir um helming þeirra sem upplifa þunglyndi. Sú spurning hlýtur því að vakna hvaða þættir geta valdið aukinni hættu á að falla endurtekið í þunglyndi. Sjónum er því beint að

Fyrirspurnum um greinina svarar Ragnar P. Ólafsson prófessor, Sálfræðideild Háskóla Íslands (ragnarpo@hi.is).

nokkrum lýðfræðilegum (e. demographic) og klínískum þáttum sem rannsakendur hafa skoðað í þessu sambandi. Fjallað er um árangur tveggja algengustu meðferða í bráðafasa – lyfjameðferðar og hugrænnar atferlismeðferðar eða HAM (e. cognitive behavioural therapy). Sjónum er einnig beint að tveimur af helstu aðferðunum til að verja fólk fyrir endurkomu þunglyndis, þ.e. forvarnarmiðaðri hugrænni atferlismeðferð (e. preventive cognitive behavioural therapy), hér nefnd ForHAM, og nútíttundarmiðaðri hugrænni atferlismeðferð (e. mindfulness-based cognitive therapy) eða NúHAM. Gagnsemi þessara bráða- og forvarnarmeðferða er skoðuð. Í lok greinarinnar eru helstu atriði umfjöllunarinnar tekin saman og horft til framtíðar á sviðinu.

Einkenni og algengi þunglyndis

Einkenni

Þunglyndi er fyrst og fremst truflun í tilfinningum og líðan fólks sem varir það lengi að hún hefur merkjanleg eða greinileg áhrif á líf þess í leik og starfi. Í þeim tilvikum er hægt að tala um lotu þunglyndis eða alvarlega þunglyndislotu eins og það er nefnt í tveimur helstu greiningakerfum fyrir geðraskanir, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5; APA, 2013) og *International Classification of Diseases* (ICD-10; WHO, 1992). Gert er ráð fyrir að í alvarlegri þunglyndislotu séu einkenni þunglyndis til staðar næstum alltaf, þ.e. svo til alla daga og nánast allan daginn í alla vega tvær vikur (APA, 2013). Kjarnaeinkenni þunglyndislotu eru skilgreind í greiningakerfum sem depurð (lækkað geðslag) eða gleðileysi og áhugaleysi. Depurð eða skorti á áhuga eða ánægju þarf að fylgja önnur einkenni, svo sem breytingar á matarlyst eða líkamsþyngd, svefni, hreyfingum og hegðun (aukið eirðarleysi eða hægagangur), aukin þreyta og orkuleysi, neikvæður hugsunarháttur í eigin garð, svo sem að finnast maður vera einskis virði, eða óhófleg óviðeigandi sektarkennd, erfiðleikar við að hugsa skýrt, taka ákvarðanir og einbeita sér, svo og endurteknar dauðahugsanir, sjálfs-vígshugsanir og jafnvel áætlanir eða tilraunir til sjálfsvígs. Greiningaviðmið DSM gera ráð fyrir að þunglyndislotu sé til staðar ef annað af tveimur

kjarnaeinkennum þunglyndis kemur fram, það er depurð eða gleðileysi/ánægjuleysi, ásamt fjórum af sjö öðrum einkennum sem talin voru upp og eru sett upp í töflu 1. Séu bæði kjarnaeinkenni þunglyndislotu til staðar er nóg að þrjú þeirra komi fram.

Birtingarmynd sumra einkenna er dæmigerðari en önnur. Til dæmis er algengara – og því dæmigerðara – að þunglyndi komi fram sem minni matarlyst (eða þyngdartap) og minni svefn. Aukin matarlyst (þyngdaraukning) og meiri svefn er óalgengara og telst því vera ódæmigerð einkenni þunglyndis. Rétt er að geta þess að þunglyndislotu getur verið væg (e. mild), miðlungs alvarleg (e. moderate) eða alvarleg (e. severe) og fer sú flokkun eftir áhrifum sem þunglyndiseinkennin hafa á daglegt líf fólks og fjölda einkenna sem fólk hefur (APA, 2013).

Birtingarmynd þunglyndis getur verið nokkuð ólík milli fólks. Undirtegundir þunglyndis eru skilgreindar í greiningakerfum sem taka mið af mun í birtingarmynd þunglyndislotunnar eða skýrum tengslum hennar við ytri aðstæður eða atburði. Svo dæmi séu tekin þá er hægt að gefa til kynna hvort þunglyndislotu hefur á sér sterkan kvíðablæ (e. with anxious distress), er með ódæmigerð einkenni (e. with atypical features) eða geðrofseinkenni (e. with psychotic features) og hvort upphaf hennar fylgi reglubundið árstíðum (e. with seasonal pattern) eða komi fram í kjölfar fæðingar (e. with postpartum onset). DSM-greiningakerfið skilgreinir alls níu mismunandi undirtegundir þunglyndis en ekki verður fjallað sérstaklega um þær hér. Ekki er ljóst hvert klínískt notagildi skilgreininganna er en vera kann að sumar þeirra séu gagnlegri en aðrar (van Loo, de Jonge, Romeijn, Kessler og Schoevers, 2012).

Rétt er að nefna að skilgreining geðraskana í geðgreiningakerfum eins og DSM og ICD er umdeild og eiga þær deilur sér langa sögu (sjá t.d. Wakefield, 2016). Réttmæti greiningakerfa og skilgreining geðraskana er auðvitað mikilvægt umræðuefni en er ekki hluti af viðfangsefni þessarar greinar. Á síðustu árum hafa verið settar fram aðrar hugmyndir um hvernig geðrænum vanda sé best lýst, hann mældur eða flokkaður (sjá t.d. Clark, Cuthbert, Lewis-Fernández, Narrow og

Tafla 1 Einkenni þunglyndis í samanhaldi við aðrar tegundir geðraskana sem oft fylgja því.

Birtingarmynd einkenna eftir rökunum		
Einkenni	<i>Alvarlegt þunglyndi</i>	<i>Kvíðaraskanir</i>
Depurð	Geðslag (mood) er áberandi þekkað alla daga og mestallan daginn. Getur komið fram sem pirringur hjá ungu fólki.	Algengt í kvíða en sjaldnast jafnmikil eða viðvarandi (alla daga, allan daginn) og tengist frekar viðfangsefnum sem kveikja kvíða.
Áhuga- leysi / gleðileysi	Minni áhugi/ánægja eða gleði tengd áhugamállum og jákvæðum atvörðum og skipta því orðið minna máli. Leiðir til þess að fólk einangrar sig.	Getur verið til staðar en oftar staðbundnarar eða áreitisbundnarar og ekki viðvarandi. Gera þarf greinamun á áhugaleysi og forðunarhegðun/frestun í kvíða.
Matarlyst/ líkams- þyngd	Minni (eða meiri) lyst, þurfa að muna eftir að borða eða jafnvel þvinga sig til þess (eða aukin sókn í (tiltek- inn) mat). Getur komið fram í þreyttri líkamsþyngd.	Oftr dregur tímabundið úr matarlyst í miklum kvíða en leiðir ekki til þyngdarþreytinga nema kvíði sé viðvarandi yfir langan tíma.
Svefni- breytingar	Erfitt að sofa, vakna upp um miðja nótt og geta ekki sofnað aftur; eða vakna of snemma án ástæðu. Aukinn svefn hjá sumum.	Geta verið algengar, sérstaklega ef áhyggjur eru miklar og viðvarandi. Að öllu jöfnu ekki jafn viðtækar.
Hreyfingar og hegðun	Hægari hreyfingar /hegðun (tal, hugsun, líkamshreyf- ingar) eða einðarleysi (erfitt að stífa kyrr, fíla við hluti að ástæðulausu) sem er augljóslega sjáanlegt öðrum.	EKKI hægari hreyfingar eða hegðun en einðarleysi vegna kvíða og spennu algengt. Fólk getur verið uppspent og á nállum vegna áhyggja.
Preyta og orkuleysi	Viðvarandi preyta og orkuleysi án áreynslu, athafnir daglegs lífs (t.d. hreinlæti, umhirda) og hversdagsleg verkefni kosta meiri fyrirhöfn, taka meiri tíma eða eru ekki framkvæmd.	Kemur frekar fram ef kvíði er mikill og viðvarandi og getur þá tengst svefnerfðuleikum en líka viðvarandi og stanslausri spennu.
Sjálfsmat og sektar- kend	Að vera einskis virði, óraunhæf neikvæðni í eigin garð, upptekin af fyrri mistökum. Mikil sektarkennd sem á sér ekki stóð í raunveruleikanum.	Lítið sjálfstraust algengt í kvíða, sektarkennd í sum- um tilvikum en þá oft tengd ábyrgð og koma í veg fyrir hugsanlegan skaða/afleiðingar.
Hugsun, einbeiting og ákvarð- anataka	Hugsun hægt, einbeiting hverful, minni líka, ákvarðan- ir verða erfiðar (erfitt að komast að niðurstöðu). Meira hamlandi eftir því sem verkefni verða meira krefjandi.	Einbeiting er slæm í kvíða, erfitt að festa hugann og eins og hugurinn stundum temnist ef kvíði er mikill. Erfiðleikar við ákvarðanatöku algengir en oft tengt áhyggjum af mistökum/afleiðingum.
Hugsanir um dauð- ann og sjálfsvíg	Frá hugsunum um að sleppa undan eða hverfa frá vanlífan og erfiðleikum (lífsleiði) í stöðugar hugsanir um dauðann og áætlun og eða framkvæmd til að ná því markmiði.	Óalgengt í kvíða, sjálfsvíg sjaldnast tengd kvíða einum og sér. Algengara að óttast dauðann og forðast að hugsa um hann frekar en að sækja í hugsanir um hann.

Ath. Einkennin byggja á DSM-5 greiningarkerfinu.

Reed, 2017; Cuthbert og Insel, 2013; Kotov o.fl., 2017; McNally, 2016; Nelson, McGorry, Wichers, Wigman og Hartmann, 2017). Þessar hugmyndir hafa verið uppspretta fjölda rannsókna sem munu bregða ljósi á hvaða leiðir eru vænlegastar til að ná utan um geðrænan vanda og stuðla að markvissari og árangursríkari meðferðum.

Algengi og gangur þunglyndis

Algengi geðraskana getur miðast við fjölda þeirra sem greinast á tilteknum tímapunkti, oft kallað stundaralgengi (e. point-prevalence), á tilteknu tímabili, svo sem undanfarna 12 mánuði sem er ársalgengi (e. 12 month prevalence), eða lífstíðaralgengi (e. life-time prevalence). Ársalgengi alvarlegs þunglyndis er í kringum 6% samkvæmt niðurstöðum könnunar Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO (World Health Organisation)) á meðal almennings í 18 löndum (Bromet o.fl., 2011). Talsverður munur var á milli landa eða 2,2% í Japan og upp í 10,4% í Brasilíu. Þessi munur getur átt sér margvíslegar skýringar, til dæmis vegna efnahagslegra en einnig aðferðafræðilegra þátta (Bromet o.fl., 2011; Kessler og Bromet, 2013; Malhi og Mann, 2018). Rannsóknir sýna að algengi þunglyndis yfir æviskeiðið er tvisvar til þrisvar sinnum hærra en ársalgengi, eða 15–18% (Malhi og Mann, 2018). Íslenskar faraldsfræðirannsóknir á landsvísu hafa enn ekki verið framkvæmdar en niðurstöður úr úrtaki á Stór-Reykjavíkursvæðinu eru almennt sambærilegar erlendum niðurstöðum (Jón Stefánsson og Eriður Línal, 2009). Algengast er að fyrsta þunglyndislota komi fram á aldursbilinu 15–35 ára og sýna tölur að miðgildi meðalaldurs er um 25 ára og að um 40% sjúklinga upplifi sína fyrstu lotu fyrir tvítugt (Otte o.fl., 2016). Þunglyndi er helmingi algengara á meðal kvenna en karla. Kemur sá kynjamunur fram strax á unglingsárum og helst nokkuð jafn út æviskeiðið (Kuehner, 2017).

Meðallengd þunglyndislota er í kringum 20 vikur (Otte o.fl., 2016). Breytileiki er þó mikill í rannsóknum sem sýna meðallengd lotu á bilinu 13–30 vikur. Hjá um 70–90% þunglyndra gengur það yfir innan eins árs (Otte o.fl., 2016). Lengri lotum fylgja minni líkur á bata og má gera ráð fyrir að hjá allt að 10–20% sjúklinga

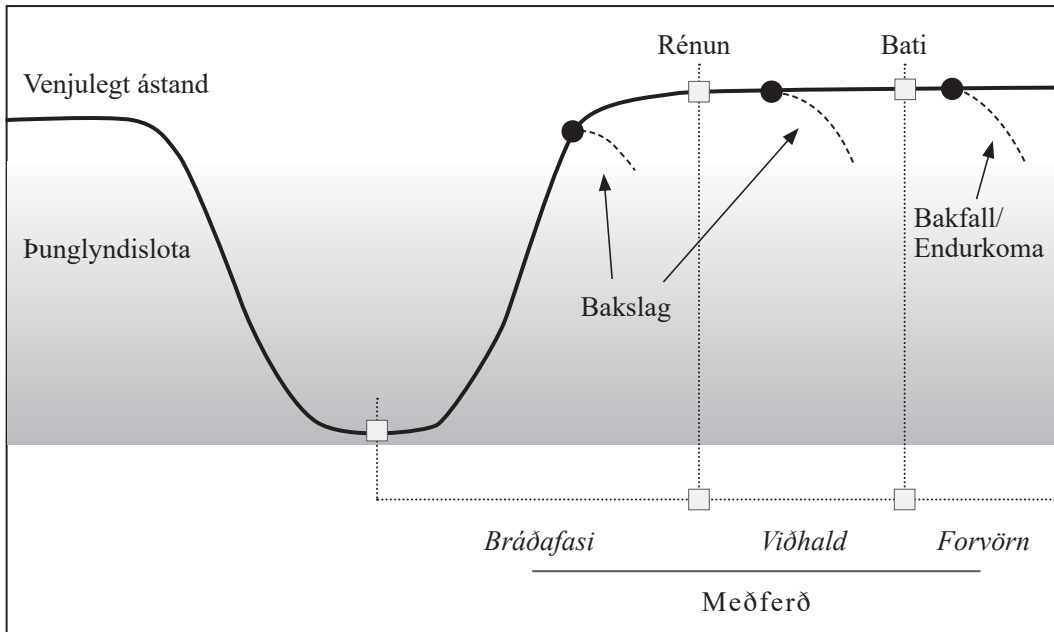
verði þunglyndislota þrálátar og vari í tvö ár eða lengur (Malhi og Mann, 2018).

Tölur um lífstíðaralgengi alvarlegs þunglyndis undirstrika mikilvægi þess að halda uppi öflugum eftirliti með þunglyndiseinkennum til að hlúa að geðheilbrigði fólks. Nákvæmt mat á einkennum getur fylgt í kjölfar skimunar ef grunur leikur á að slík einkenni séu að festa sig í sessi. Fræðsla og efling til sjálfshjálpar geta verið nægjanleg inngríp á þessu stigi til að afstýra því að einkennin versni og þunglyndi verði alvarlegra (sjá t.d. Gualano o.fl., 2017).

Endurtekið þunglyndi

Gera má ráð fyrir að á bilinu 40–60% þeirra sem upplifa alvarlega þunglyndislota í fyrsta skipti muni gera það aftur og oftast innan fimm ára frá fyrstu lotu (Eaton o.fl., 2008; Moffitt o.fl., 2010). Tímabil milli þunglyndislota styttest og er hluti af auknum alvarleika veikindanna en ekki eru vísbendingar um að loturnar sjálfar lengist með endurtekningu (Kessler og Bromet, 2013). Líkur á endurkomu þunglyndis aukast með hverri nýrri lotu og benda rannsóknir til að um 70% fólks, sem upplifir þunglyndislota í annað sinn, muni upplifa þá þriðju og að um 80–90% fólks, sem upplifir lotu í þriðja sinn, muni upplifa sína fjórðu lotu sé ekkert að gert (Burcusa og Iacono, 2007; Malhi og Mann, 2018). Meðalfjöldi þunglyndislota í endurteknu þunglyndi hefur mælst í rannsóknum á bilinu fimm til níu yfir ævina (Malhi og Mann, 2018).

Það virðist því byggjast upp aukið næmi fyrir þróun þunglyndis við endurteknar þunglyndislota. Sumir hafa bent á að það sé eins og hver þunglyndislota skilji eftir sig ör sem geri fólk móttækilegra fyrir þróun nýrrar lotu og hefur þessi kenning verið kölluð ör-kenningin eða *scar hypothesis* (t.d. Wichers, Gerschwind, van Os og Peeters, 2010). Ekki er þó ljóst hvort skýringa á slíku öri sé frekar að finna í sálfræðilegum ferlum og næmisþáttum, í líffræðilegum ferlum eða í hvorutveggja (Farb, Irving, Anderson og Segal, 2015; Marchetti, Koster, Sonuga-Barke og De Raedt, 2012). Þó er ljóst að aukin hætta á endurkomu þunglyndis með hverri nýrri þunglyndislota undirstrikar mikilvægi þess að: a) strax



Mynd 1 Gangur þunglyndislotu ásamt helstu hugtökum (byggt á Bockting o.fl., 2015).

í yfirstandandi lotu sé fólki boðin viðeigandi meðferð til að ráða niðurlögum lotunnar eins fljótt og hægt er og að sú meðferð sé nægjanlega löng til að einkenni séu ekki lengur til staðar; b) upplýsa fólki um líkurnar á endurkomu þunglyndis; c) veita fræðslu um hvernig bregðast eigi við ef einkenni gera aftur vart við sig og læra að þekkja fyrstu merki þess; d) og veita viðhalds- eða forvarnarmeðferð í takt við mat á veikindunum og hættu á endurkomu og haga eftirfylgd í samræmi við það. Fjallað er sérstaklega um forvarnarmeðferð síðar í greininni.

Umfjöllunin endurspeglar þann eiginleika þunglyndis að vera lotubundinn sjúkdómur sem getur komið aftur. Gangi veikinda er skipt upp í upphaf (e. onset), bráðafasi (e. acute phase), niðurlag eða rénun (e. remission) og bata (e. recovery). Í mynd 1 er þessi hefðbundni gangur þunglyndislotu teiknaður upp.

Myndin lýsir bakslagi (e. relapse) sem á sér stað áður en fullum bata (e. recovery) hefur verið náð en getur átt sér stað þótt einkenni hafi rénað (e. remission). Miðað er við að um rénun einkenna sé að ræða ef þau hafa ekki verið til staðar í 2 mánuði. Um bakfall eða endurkomu (e. recurrence) þunglyndis er að ræða ef þunglyndislota kemur aftur

eftir að fullum bata hefur verið náð. Hefur verið miðað við að bata sé náð ef engin einkenni hafa verið til staðar í fjóra til sex mánuði og viðkomandi hefur náð að fullu fyrri færni sinni í leik og starfi. Meðferð er veitt í bráðafasi (e. acute treatment), eftir að einkenni hafa rénað til að viðhalda ávinningi og ná fullum bata (e. maintenance treatment) og eftir að fullum bata er náð til að veita forvörn (e. preventive treatment) gegn endurkomu þunglyndis (Bockting, Hollon, Jarrett, Kuyken og Dobson, 2015). Það kann að vera eðlismunur annars vegar á veikindum þeirra þar sem þunglyndiseinkenni taka sig aftur upp, áður en þunglyndislota er að fullu gengin yfir (þ.e. bakslag), og hins vegar á veikindum þeirra sem falla aftur í þunglyndi eftir að bata er náð (endurkoma eða bakfall). Breytileg líðan meðan á rénun stendur, sem kallast einkennaleifar (e. residual symptoms), tengist almennt auknum líkum á endurkomu þunglyndis og verri langtímahorfum (Bockting o.fl., 2015).

Þunglyndi og aðrar geðraskanir

Algengast er að kvíðaraskanir (e. anxiety disorders) greinist samhliða alvarlegu þunglyndi en neysluvandi (e. substance abuse) og vandi

í hvatastjórn, þ.e. hvatvísiraskanir (e. impulse control disorders), eru einnig algengar fylgiraskanir. Tölur frá Bandaríkjunum sýna að um 70% þeirra sem greinast með þunglyndi einhvern tíma á ævinni, greinast einnig með að minnsta kosti eina aðra geðröskun, 59% með einhverja kvíðaröskun, 24% með neyslutengdan vanda og 30% með hvatvísiraskanir (Kessler, Chiu, Demyler og Walters, 2005). Þessar tölur eru auðvitað lægri sé samsláttur raskana skoðaður á einu ári en slíkar tölur gefa betri mynd af geðhag fólks á afmörkuðu tímabili. Sé miðað við samslátt raskana innan eins árs fylgja kvíðaraskanir alvarlegu þunglyndi í 57% tilvika, neysluvandi í um 8% tilvika og hvatvísiraskanir í um 17% tilvika (Kessler o.fl., 2005). Af kvíðaröskunum greinist almenn kvíðaröskun (e. generalized anxiety disorder), felmtursröskun (e. panic disorder) og áfallastreituröskun (e. post-traumatic stress disorder) oftast samhliða þunglyndi (Mineka og Vrshek-Schallhorn, 2014). Athygli vekur að algengara er að þunglyndi fylgi í kjölfar annarrar röskunar, sem fólk greinist með, en að þunglyndi sé undanfari hennar (Mineka og Vrshek-Schallhorn, 2014).

Í töflu 1 eru einkenni þunglyndislotu og birtingarmynd þeirra skoðuð með hliðsjón af kvíðaröskunum og geðrofsröskunum. Þótt svipuð einkenni geti komið fram í tengslum við báðar þessar raskanir er birtingarmyndin stundum ólík. Til dæmis er athygli og einbeiting oft lítil í kvíða en það tengist frekar sterkri kvíðatilfinningu sem kviknar í tilteknum aðstæðum eða við afmörkuð áreiti. Þunglyndi er líka hluti af birtingarmynd annarra raskana, svo sem geðhvarfasjúkdóma (e. bipolar disorders). Geðhvörf af tegund I einkennast af oflætislotu (e. manic episode) þar sem fólk upplifir meðal annars hækkað geðslag eða aukinn pirring, uppblásið sjálfsálit eða mikilmennskuhugmyndir, hefur minni þörf fyrir svefn, á erfitt með að halda einbeitingu auk þess sem það verður framtakssamara og áhættusæknara og getur upplifað geðrofseinkenni svo sem ofskynjanir og ranghugmyndir (APA, 2013). Í vægri oflætislotu (e. hypomanic episode) eru svipuð, en vægari, einkenni til staðar en án geðrofseinkenna og er þá um geðhvörf af tegund II að ræða (APA, 2013). Tegund I er greind þegar fólk upplifir oflætislotu en flestir þeirra sem greinast með sjúkdóminn

upplifa einnig þunglyndislotu í sínum veikindum (Youngstrom og Perez-Algorta, 2014). Bæði væg oflætislotu og alvarleg þunglyndislotu þurfa að hafa átt sér stað til að fólk sé greint með tegund II (APA, 2013).

Mikilvægt er að fagfólk meti alltaf hvort saga sé um oflætislotu eða væga oflætislotu þegar um þunglyndi er að ræða. Þær upplýsingar eru mjög mikilvægar við val og útfærslu meðferðar og eftirfylgdar. Þetta þarf að gera þrátt fyrir að geðhvarfasjúkdómar séu mun sjaldgæfari en alvarlegt þunglyndi en ársalgengi geðhvarfasjúkdóma af annarri hvorri tegundinni er um 1% (APA, 2013).

Lýðfræðilegir og klínískir þættir sem tengjast þunglyndi

Þekking á, hvaða þættir tengjast þunglyndi og endurkomu þess, er mikilvæg til að geta spáð fyrir um þróun þess og metið líkur á endurkomu. Slíkar upplýsingar eru líka mikilvægar fyrir kenningar um þunglyndi og til að þróa ný meðferðarúrræði og gera þau sem fyrir eru markvissari. Umfjöllunin hér miðast við helstu lýðfræðilegu og klínísku þætti sem hafa verið rannsakaðir í tengslum við endurtekið þunglyndi. Einnig er fjallað stuttlega um sálfræðilega og líffræðilega þætti sem tengjast endurteknu þunglyndi. Það er gert til að gefa lesandanum hugmynd um að hverju rannsóknir á þeim sviðum hafa helst beinst en er hvorki ætlað að vera tæmandi eða ítarleg umfjöllun um efnið. Umfjöllunin í þessum kafla byggir í flestum tilvikum á niðurstöðum heildargreininga helstu rannsókna á þáttunum sem fjallað er um.

Kyn

Eins og áður hefur komið fram er þunglyndi helmingi algengara hjá konum en körlum og er sú niðurstaða stöðug milli rannsókna (Kuehner, 2017). Þessi kynjamunur virðist þó fyrst og fremst vera bundinn við fyrstu þunglyndislotu og bakslag í veikindunum áður en fullum bata er náð því að flestar rannsóknir, sem skoðað hafa kynjamun í endurteknu þunglyndi, hafa sýnt að slíkur munur er ekki til staðar (Burcusa og Iacono, 2007). Konum er því ekki hættara til að falla aftur í þunglyndi en körlum eftir að fullum

bata er náð. Kynjamunur í upphafi þunglyndis á sér mögulega margar ástæður, bæði líffræðilegar (t.d. streitusvörun, starfsemi hormóna) og sálfélagslegar (t.d. ofbeldi, þjóðfélagsleg staða) (Kuehner, 2017).

Efnahags- og hjúskaparstaða

Tengsl eru milli verri efnahagsstöðu, að vera ekki í sambúð eða sambandi og að þróa með sér þunglyndi en þessir þættir spá ekki fyrir um endurtekið þunglyndi (Bircusa og Iacono, 2007). Verri efnahagsstaða getur samt haft áhrif á þróun endurtekins þunglyndis vegna skerts aðgengis að meðferð og forvörnum (t.d. Otte o.fl., 2016).

Aldur við upphaf fyrstu lotu, fjöldi og alvarleiki þunglyndislota og einkennaleifar við meðferðarlök

Lægri aldur við upphaf fyrstu þunglyndislota og fjöldi fyrri lota tengjast auknum líkum á endurkomu alvarlegs þunglyndis (Buckman o.fl., 2018; Bircusa og Iacono, 2007). Niðurstöður sumra rannsókna hafa þó verið misvísandi og mismunandi aðferðir við útreikninga og undirbúning gagna milli rannsókna gera túlkun í sumum tilvikum erfiða. Einkennaleifar við meðferðarlök tengjast auknum líkum á endurkomu þunglyndis (Buckman o.fl., 2018) og undirstrika forvarnargildi þess að meðferð sé nógu löng og fylgi reglulegu mati á þunglyndiseinkennum. Alvarleiki fyrstu, dýpstu eða síðustu þunglyndislota tengist endurkomu þunglyndis (meiri alvarleiki tengist aukinni hættu) og samsláttur við kvíðaraskanir eða kvíðaeinkenni óháð greiningu gerir slíkt hið sama (Buckman o.fl., 2018).

Lífsatburðir

Samband alvarlegra lífsatburða og þunglyndis er almennt vel þekkt. Á bilinu 50–80% fólks í sinni fyrstu þunglyndislota greinir frá skyndilegum og alvarlegum lífsatburði í aðdraganda veikinda (Monroe, Slavich og Georgiades, 2014). Hins vegar greina færri frá slíkum atburðum í aðdraganda síðari þunglyndislota sem hefur styrkt þá hugmynd að seinni lotur kvikni vegna aukinnar næmni sem hefur myndast og því þurfi minna til að setja síðari lotur af stað (Segal, Williams og Teasdale, 2002).

Niðurstöður nýlegrar heildargreiningar (Nelson, Klumpparendt, Doeblér og Ehrling, 2017), sem tók til alls 184 rannsókna, sýndi að um helmingur fólks með þunglyndi í þessum rannsóknum átti sögu um harðræði eða alvarlega atburði í æsku. Fólk með slíka sögu var þrisvar til fjórum sinnum líklegra til að upplifa þunglyndi á fullorðinsárum sem kom fram fyrr á ævinni og var bæði viðvarandi og lét síður undan meðferð. Alvarlegir atburðir í æsku, svo sem líkamlegt, andlegt og kynferðislegt ofbeldi, auka hættu á að fólk falli í þunglyndislota á fullorðinsárum. Það sama er uppi á teningnum í endurteknu þunglyndi. Heildargreining sem tók til 16 faraldsfræðilegra rannsókna sýnir að harðræði í æsku tvöfaldar hættu á endurteknu þunglyndi á fullorðinsárum (Nanni, Uher og Danese, 2012).

Sálrænir og líffræðilegir þættir

Af nógu er að taka þegar kemur að hugsmíðum í sálfræðilegum kenningum um myndun og viðhaldandi þætti í þunglyndi. Rannsóknir á neikvæðum viðhorfum (e. dysfunctional attitudes), þunglyndisþönkum (e. depressive rumination), hugnæmi (e. cognitive reactivity) og skýringarstíll (e. attributional style) eru fyrirferðarmiklar og sýna að þessar hugsmíðar tengjast bráðu þunglyndi og greina meðal annars vel á milli þunglyndra og heilbrigðra (Ingram, Atchley og Segal, 2011). Hins vegar virðast þessir þættir ekki hafa jafn sterk tengsl við endurkomu þunglyndis. Nýleg heildargreining Brouwer og féлага (2019) á langsníðsrannsóknum á hugsmíðum úr hugrænum atferliskenningum, sálarafskeningum, persónuleikakenningum og úr næmi-streitulíkönun sýndi að einungis hugsmíðar úr hugrænum atferliskenningum (neikvæður eignunarstíll og neikvæð viðhorf) og persónuleikakenningum (taugaveiklun) spáðu fyrir um bakslag og endurkomu þunglyndis. Áhrifastærðir voru litlar sem höfundar draga í efa að hafi klínískt gildi. Einungis 66 rannsóknir voru teknar með í lokaúrvinnslu heildargreiningarinnar þar sem margar uppfylltu ekki aðferðafræðileg viðmið höfunda, sem undirstrikar þörf á að rannsækendur hugi betur að hönnun rannsókna sinna.

Nýleg heildargreining var einnig gerð á forspárgildi líffræðilegra þátta fyrir upphaf og

endurkomu þunglyndis (Kennis o.fl., 2020). Rannsóknirnar beindust að þáttum eins og formgerð og virkni heilans, meltingarstarfsemi, ónæmiskerfinu, innkirtlastarfsemi og starfsemi taugaboðefna, hormónum, þroska og vexti taugafurma. Niðurstöður úr alls 75 greinum voru greindar en heildargreiningin leiddi í ljós að enginn þessara líffræðilegu þátta hafði marktæka forspá um bakslag eða endurkomu þunglyndis í langsníðsrannsóknum. Rannsóknir á forspárgildi líffræðilegra þátta í endurteknu þunglyndi eru sama marki brenndar og rannsóknir á sálfræðilegum þáttum að því leyti að of fáar rannsóknir standast strangar aðferðafræðilegar kröfur um gæði sem gerðar eru í greiningum af þessu tagi.

Meðferð við endurteknu þunglyndi

Bandarískar rannsóknir sýna að flestum, sem leita sér aðstoðar vegna þunglyndis, er boðin lyfjameðferð (Olfson og Marcus, 2009). Sambærilegar upplýsingar hér á landi eru ekki til en miðað við byggingu heilbrigðisþjónustunnar og stöðu sálfræðinga innan hennar er ekki ástæða til annars en að ætla að það sama eigi við á Íslandi (sjá einnig Hafrún Kristjánsdóttir, Þóra Sigfríður Einarsdóttir og Jón Friðrik Sigurðsson, 2016).

Meðferð með SSRI-lyfjum er árangursríkari en lyfleysa (e. placebo) í bráðafasa þunglyndis (Cipriani o.fl., 2018). HAM er einnig árangursrík meðferð í bráðafasa (Cuijpers o.fl., 2013) þótt ekki sé hægt að bera árangurinn saman við jafn öflugt samburðarskilyrði og lyfleysa er (Cuijpers, 2017). Árangur í þessu sambandi þýðir að um 50–60% fólks uppfyllir ekki lengur greiningarviðmið fyrir þunglyndi (Cuijpers o.fl., 2014; Malhi og Mann, 2018). Þessi árangur miðast við rannsóknir þar sem meðferð hefur verið beitt samkvæmt meðferðarhandbók (HAM) eða klínískum leiðbeiningum (lyf) í stöðluðum aðstæðum í tiltölulega einsleitum sjúklingahópum. Helstu atriðum HAM og lyfjameðferð í bráðafasa þunglyndis er lýst í töflu 2.

Samanburður á árangri þessara tveggja lykilmeðferða hefur sýnt að meðferðirnar eru álíka árangursríkar (Cuijpers, 2017; Cuijpers o.fl., 2020; sjá einnig Magnús Blöndahl Sighvatsson, Hafrún Kristjánsdóttir, Engilbert Sigurðsson og

Jón Friðrik Sigurðsson, 2011). Þar með er þó ekki öll sagan sögð. Nýlegar niðurstöður heildargreiningar, þar sem unnið var úr einstaklingsgögnum allra þátttakenda úr 16 rannsóknum á árangri lyfjameðferðar í samanburði við HAM, sýndu að lyfjameðferð var árangursríkari en HAM þegar mælingar á þunglyndiseinkennum í lok meðferðar voru skoðaðar en ekki var munur á meðferðunum í meðferðarsvörun eða hlutfalli þátttakenda þar sem þunglyndi hafði gengið yfir (Weitz o.fl., 2015). Nýleg og uppfærð greining þessara gagna, sem náði til þátttakenda í alls 17 rannsóknum (þar af 14 sem voru í þeirri fyrri), sýnir að lyfjameðferð er árangursríkari en HAM í að draga úr fimm af þeim 17 einkennum þunglyndis sem voru mæld í öllum rannsóknunum, það er depurð, sektarkennd, sjálfsvígshugsunum, kvíða og almennum líkamlegum einkennum (Boschloo o.fl., 2019). Samantekið þá benda þessar niðurstöður til að lyfjameðferð og HAM séu álíka árangursríkar fyrir fólk með alvarlegt þunglyndi en hugsanlega geti lyfjameðferð verið árangursríkari ef tiltekin einkenni eru í forgrunni vandans. Niðurstöður heildargreininganna byggja þó á árangursrannsóknum sem ekki voru sérstaklega hannaðar til að skoða ákveðin einkenni eða tilteknar tegundir þunglyndis, heldur var markmiðið með þeim að bera saman tvær tegundir meðferðarforma í hópum þunglyndra. Framhaldsrannsóknir, sem beinast að einstaka undirtegundum og einkennum, þurfa að leiða í ljós hvort niðurstöður heildargreininganna haldi eða ekki. Æskilegt er að skoðuð séu áhrif mismunandi tegunda þunglyndislyfja í því sambandi (sjá t.d. Cipriani o.fl., 2018) en þunglyndislyf voru sett saman í einn flokk í þessum greiningum. Mikilvægt er að benda á að í klínískum leiðbeiningum um þunglyndismeðferð (NICE, 2009; Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines team for depression, 2004), er mælt með HAM á öllum stigum vandans en að samsett meðferð með HAM (eða samskiptameðferðar) og lyfjum sé viðeigandi ef um alvarlegt þunglyndi er að ræða.

Þróun einkenna og bakfalls á eftirfylgdartímabili að lokinni bráðameðferð gefur upplýsingar um langtímaárangur meðferðanna. HAM virðist vera árangursríkari við 12 og 24 mánaða

Tafla 2 Samanburður á meðferðarformum við endurteknu alvarlegu þunglyndi og til forvarnar nýjum þunglyndislotum.

Lyf	HAM	ForHAM	NúHAM
A.m.k. 12 mánuðir	4-5 mánuðir; 15-20 skipti	2 mánuðir; 8 skipti	2 mánuðir; 8 skipti
Einstaklingsmeðferð	Einstaklings- eða hópmeðferð	Hópmeðferð (7-12 einst.)	Hópmeðferð (8-14 einst.)
• Notkun fyrstu-línu þunglyndislyfja og henni haldið áfram í að minnsta kosti 6-8 vikur til af fá svörun. Ef ekki, þá endurskoða skammta og/eða skipta um lyfjategund. Æskilegt að lyfjameðferð sé haldið áfram í 6-12 mánuði eftir fyrstu þunglyndislotu, þrjú ár ef um endurteknar lotur er að ræða. • Fyrstu línu þunglyndislyf: -SSRI s.s. sertralín (Zoloft, Sertral), fluoxetín (Prozak, Fontex, Fluoxín), citalopram (Cipramil, Opropram), escitalopram (Cipralext, Esopram), paroxetín, (Seroxat, Paxetín) -SNRI s.s. venlafaxín (Efexor, Venlafaxín), duloxetín (Cymbalta) -NASSA s.s. mirtazepín (Remeron, Miron)	• Skipulögð dagskrá í hverjum tíma. • Kortlagning þar sem núverandi vandi er skoðaður út frá aðstæðum, hugsun, hegðun og þeim tilfinningum sem kvikna hverju sinni. • Meðferðarplan og forgangsöröðun út frá kortlagningu sem yfirleitt inniheldur eftirfarandi þætti: -Virknimat -Auka ánægjulegar athafnir -Hugsanaskráning -Endurmat hugsana og viðhorfa -Forvarnaráætlun	• Skipulögð dagskrá í hverjum tíma. • Bera kennsl á neikvæðar hugsanir og viðhorf, meðal annars með því að nota vertical-arrow aðferðina. • Hvetja til viðhorfsbreytinga, frá neikvæðum í átt að jákvæðum, með samtaltækni (socratic questioning) og hvetja fólk til að æfa sig heima í því.	• Skipulögð dagskrá í hverjum tíma sem inniheldur sambland af fræðslu, jóga- og hugleiðsluæfingum til að ýta undir athyglisstjórn og aukna vitund um það sem er hér og nú, án þess að dæma eða hafna. • Hugleiðsluæfingar. • Auka fjarlægð frá eigin upplifunum, staldra við og velja meðvitað hvernig bregðast eigi við. • Að sýna sér aukna samkennd og mildi.

HAM=Hugræn-atferlismeðferð; ForHAM=Forvarnarmiðuð hugræn-atferlismeðferð; NúHAM=Núvitundarmiðuð hugræn-atferlismeðferð.

eftirfylgd, þegar lyfjameðferð er tekin út eftir bráðafasa, en jafn árangursrík ef lyfjameðferð hefur verið haldið áfram (Cuijpers o.fl., 2013). HAM hefur því áfram áhrif eftir að meðferð er hætt og forvarnargildi hennar er meira en lyfja fyrstu tvö árin eftir að þunglyndislotu léttir og meðferð er hætt. Endurkoma þunglyndis er þó algeng á þessu tímabili, í sumum rannsóknum um 40% einu og hálfu ári eftir árangursríka HAM-meðferð (Vittengl, Clark, Dunn og Jarrett, 2007; sjá einnig Dobson o.fl., 2008; Hollon o.fl., 2005) og er líklega hærri. Svipaða sögu er að segja um lyfjameðferð þótt henni sé haldið áfram en við það bætist að sumir vilja síður taka lyf til

lengri tíma vegna aukaverkana, auk þess sem erfitt getur verið að hætta á lyfjum (Bockting o.fl., 2008). Því er þörf á viðbótarinnngripum, og þá öðrum en lyfjum, til að varna endurkomu þunglyndis eftir árangursríka meðferð.

Forvarnarmeðferð eftir að bata er náð

Hluti þunglyndisvanda samfélaga liggur í viðvarandi þunglyndi sem kemur og fer út æviskeiðið. Við þessu hefur meðal annars verið brugðist með því að hanna forvarnarmeðferðir sem veittar eru eftir að bata hefur verið náð. Gengið er út frá

því að í raun er til árangursrík bráðameðferð við þunglyndi (lyfjameðferð og HAM) en að þörf sé á að styðja við þann árangur sem næst eftir að meðferð lýkur (Segal, William og Teasdale, 2002). Rannsóknir á forvarnarmiðuðum útgáfum af HAM hafa einungis sprottið upp á síðustu 20 árum en sögu rannsókna á árangri HAM við bráðu þunglyndi má rekja allt aftur til fyrstu greinar sem birtist um efnið árið 1977 (Rush, Beck, Kovac og Hollon, 1977). Skýringin á þessari áratugalöngu tölfræðilega sögu er mögulega sú að í upphafi voru rannsækendur fyrst og fremst uppteknir af því að prófa og staðfesta árangur meðferðarúrræða sinna í bráðafasa þess vanda sem var mest knýjandi að reyna að beisla. Ef til vill dvelja rannsækendur lengur við viðfangsefni sín en raunveruleikinn kallar á.

Forvarnarinngríp eru sniðin að því að efla og viðhalda bata, eftir að honum er náð, og ná þannig að draga úr líkum á endurkomu þunglyndis eða seinka henni. Vísbendingar eru um að sálfræðileg forvarnarinngríp séu árangursríkari en lyf í því að draga úr bakslagi (Biesheuvel-Leliefeld o.fl., 2015). Hér er um að ræða fimm mismunandi tegundir sálrænna inngrípa, þ.e. HAM, NúHAM, Samskiptameðferð (e. interpersonal psychotherapy, IPT), Þrautalausnameðferð (e. problem-solving therapy, ST) og Sálaraflsmeðferð (e. psychodynamic therapy, DT). Ekki var marktækur munur á árangri þessara forvarnarmeðferða samkvæmt þessari heildargreiningu (Biesheuvel-Leliefeld o.fl., 2015).

Hér verður sjónum beint sérstaklega að tveimur forvarnarinngrípum sem hafa fengið aukna athygli í rannsóknum á undanförunum árum, annars vegar ForHAM og hins vegar NúHAM. Í töflu 2 koma fram helstu sérkenni þessara forvarnarinngrípa. Skoðaðar eru niðurstöður rannsókna á árangri þeirra við að draga úr endurkomu þunglyndis hjá fólki sem hefur fyrri reynslu af því.

Forvarnarmiðuð hugræn atferlismeðferð (ForHAM)

Niðurstöður rannsókna sýna að ForHAM getur dregið úr endurkomu þunglyndis, eða seinkað endurkomu, yfir tveggja ára tímabil. Hollenskur rannsóknahópur hefur meðal annars borið áhrif meðferðarinnar saman við venjubundið eftirlit og fylgt hópi þátttakenda eftir í alls 10 ár, en

þeir voru upphaflega 187 talsins sem höfðu jafnað sig á þunglyndi. Niðurstöðurnar sýna að á fyrstu tveimur árunum höfðu 46% þeirra sem höfðu fimm eða fleiri þunglyndislotur að baki upplifað þunglyndi aftur í samanburði við 72% sem voru í venjubundnu eftirliti (Bockting o.fl., 2005). Þremur árum síðar (5,5 árum eftir að rannsóknin hófst) höfðu 75% þeirra sem fengu ForHAM fallið í þunglyndi, samanborið við 95% þeirra sem ekki fengu meðferðina, og var þá miðað við þá sem höfðu fjórar eða fleiri lotur að baki (Bockting, Spinhoven, Wouters, Koeter og Schene, 2009). Staðan var líka tekin 10 árum frá upphafi rannsóknarinnar og reyndist þá ekki vera munur á hlutfalli þeirra sem féllu í þunglyndi en ForHAM seinkaði þó endurkomu. Var í þetta skipti miðað við þá sem höfðu þrjár lotur eða fleiri að baki (Bockting, Hollon, Jarrett, Kuyken og Dobson, 2015). Þessi sami rannsóknarhópur hefur nýlega birt niðurstöður nýrrar rannsóknar sem sýna að þessi sama forvarnarmeðferð er jafn árangursrík og lyfjameðferð yfir tveggja ára tímabil og að sambland lyfjameðferðar og ForHAM er árangursríkari en lyfjameðferð ein og sér (Bockting o.fl., 2018).

Núvitundarmiðuð hugræn atferlismeðferð (NúHAM)

Í klínískri sálfræði hefur mikil aukning orðið í notkun núvitundarmiðaðra meðferðarúrræða á undanförunum tveimur áratugum. Þessa aukningu má meðal annars rekja til rannsókna á forvarnarmeðferð við endurteknu þunglyndi eða NúHAM (Segal o.fl., 2002) en fyrstu niðurstöður á árangri þeirrar meðferðar birtust árið 2000. Slembivalsrannsóknir á árangri meðferðarinnar eru nú alls 10 þegar þetta er skrifað og hafa niðurstöðurnar meðal annars verið teknar saman í heildargreiningum á sviðinu (Kuyken o.fl., 2016; Piet og Hougaard, 2011). Niðurstöður fyrstu rannsóknarinnar á NúHAM sýndu að bakslag hjá fólki, sem fékk meðferðina auk hefðbundinna meðferða, var minna yfir 14 mánaða tímabil (40%) í samanburði við þá sem eingöngu fengu hefðbundna meðferð (66%) og var þá miðað við fólk sem hafði þrjár þunglyndislotur eða fleiri að baki (Teasdale o.fl., 2000). Sami rannsóknahópur endurtók leikinn og sýndi að bakslag var minna í NúHAM (36%)

en hópi fólks sem fékk eingöngu hefðbundna meðferð (78%) og var aftur um að ræða fólk með þrjár þunglyndislotur eða fleiri (Ma og Teasdale, 2004). Þessi ávinningur NúHAM hefur verið staðfestur í seinni rannsóknum (Godfrin og van Heeringen, 2010), þó ekki í rannsókn Bondolfi og félaga (2010) þótt tími að bakslagi hafi verið lengri í NúHAM í þeirri rannsókn. Samanburður NúHAM við lyfjameðferð sýnir að um jafn árangursríkar meðferðir er að ræða (Kuyken o.fl., 2008, 2015; Segal o.fl., 2010).

Þessar niðurstöður sýna að sé NúHAM bætt við hefðbundið heilbrigðiseftirlit hjá fólki með ríka þunglyndissögu (þrjár lotur eða meira) þá ver það gegn endurkomu þunglyndis. Sú forvörn er hins vegar ekki meiri heldur en lyfjameðferð veitir ein og sér. Það sem meðal annars er áhugavert við rannsóknir á NúHAM er að nokkrir aðrir þættir hafa kerfisbundið verið mældir til að safna upplýsingum um hverjum meðferðin henti og hverjum ekki. Til dæmis hafa sumar rannsóknir sýnt að meðferðin veiti forvörn, umfram hefðbundna meðferð, fyrir þá sem hafa sögu um þrjár lotur en sá munur sé ekki til staðar ef um eina eða tvær lotur sé að ræða (Ma og Teasdale, 2004; Teasdale o.fl., 2000). Alhæfingagildi þessara niðurstæðna er þó óljóst. Þar sem fyrstu tvær rannsóknir á sviðinu sýndu nokkuð skýrt fram á þetta, hafa nánast allar rannsóknir upp frá því afmarkað rannsóknarhópa sína við fólk með þrjár lotur eða fleiri (sjá þó rannsókn Farb og félaga hér á eftir). Þótt þetta sé að vissu leyti skiljanlegt út frá siðferðilegu sjónarmiði (veita ekki meðferð þegar merki eru um að hún gagnist ekki eða jafnvel hafi öfug áhrif) hefur það leitt til þess að lítið er vitað nákvæmlega um hver ástæðan fyrir þessu er og hversu traust hún er.

Annað sem rannsóknir á NúHAM hafa leitt í ljós eru hugsanleg áhrif fyrri sögu um harðræði og ofbeldi í æsku á meðferðarárangur. Tvær rannsóknir benda til að NúHAM veiti betri forvörn gegn þunglyndi en hefðbundin meðferð eða lyfjameðferð í hópum þeirra sem hafa slíka sögu. Kuyken og félagar (2015) rannsökuðu þetta í úrtaki 424 fyrrum þunglyndra með þrjár lotur eða fleiri. Í hópi þeirra sem höfðu sögu um alvarlega misnotkun í æsku féllu 47% aftur í þunglyndi eftir NúHAM en 59% eftir lyfjameðferð. Í hópi þeirra sem höfðu litla eða

enga sögu um slíkt féllu 42% aftur í þunglyndi eftir NúHAM en 35% eftir lyfjameðferð. Rannsókn Williams og félaga (2014) sýndi að í úrtaki 255 einstaklinga með þrjár eða fleiri lotur, féllu 41% þátttakenda eftir NúHAM en 65% í hefðbundinni meðferð meðal þeirra sem höfðu upplifað harðræði og áföll í æsku. Á meðal þeirra sem höfðu sjaldan eða aldrei upplifað slíkt féll 51% eftir NúHAM en 43% eftir hefðbundna meðferð. Þessi rannsókn er einnig merkileg fyrir þær sakir að hluta þátttakenda var vísað í samanburðarskilyrði í rannsókninni sem samanstóð af öllum sömu meðferðarþáttum og NúHAM innihélt, nema að því leyti að ekki voru stundaðar neinar hugleiðslu- eða jógaæfingar eins og gert er í NúHAM. Rannsóknin var því í raun hönnuð til að kanna hvort slíkar æfingar séu drifkrafturinn í árangri NúHAM. Svo reyndist ekki vera þar sem þetta virka meðferðarskilyrði (en án hugleiðslu- og jógaæfinga) skilaði sama árangri og NúHAM og var árangursríkara en hefðbundin meðferð (Williams o.fl., 2014). Nauðsyn þess að stunda hugleiðslu- og jógaæfingar fyrir þann árangur sem fylgir NúHAM er því óljós og þarf að rannsaka betur.

Niðurstöður þessara tveggja rannsókna hafa verið túlkaðar á þann veg að NúHAM veiti betri vörn en hefðbundin meðferð (Williams o.fl., 2014) og lyfjameðferð (Kuyken o.fl., 2015) hjá þeim sem hafa upplifað harðræði, ofbeldi og misnotkun í æsku. Sé rýnt í tölurnar kemur í ljós að þetta virðist vera vegna þess að hefðbundin meðferð og lyfjameðferð sýna minni árangur í hópum þeirra sem hafa upplifað harðræði og misnotkun, frekar en að mikill munur sé á virkni NúHAM eftir því hvort um slíka sögu er að ræða (41–47%) eða ekki (42–52%).

Forvarnargildi NúHAM og ForHAM hefur verið borið saman í einni rannsókn til þessa sem notaði aðra útgáfu ForHAM en var í þeim rannsóknnum sem sagt var frá hér að framan og sýndar eru í töflu 2. Farb og félagar (2018) báru meðferðirnar saman í úrtaki 166 fyrrum þunglyndra með eina lotu eða fleiri að baki yfir tveggja ára tímabil. Meðferðirnar voru jafn árangursríkar. Ekki var munur á endurkomu þunglyndis sem var 22% í NúHAM og 21% í ForHAM. Lágt hlutfall endurkomu þunglyndis vekur athygli í þessari rannsókn.

Umræða

Um það bil helmingur þeirra sem upplifa þunglyndi í fyrsta skipti mun gera það aftur. Gera má ráð fyrir að tími milli lota styttest með hverri nýrri lotu ásamt því að líkur á nýrri lotu aukast hratt með auknum fjölda lota. Fáir, ef nokkrir, af þeim lýðfræðilegu þáttum sem tengjast fyrstu lotu þunglyndis, spá fyrir um endurtekið þunglyndi. Fagfólk getur því ekki tekið þær upplýsingar með í reikninginn til að átta sig á hættu skjólstaðinga sinna við að falla aftur í þunglyndi. Fyrsta lota snemma á ævinni og saga um harðræði og misnotkun í æsku (andlegt, líkamlegt og kynferðislegt ofbeldi) tengjast aukinni hættu á að falla aftur í þunglyndi. Einkennaleifar að lokinni meðferð gera það líka sem undirstrikar meðal annars forvarnargildi þess að meðhöndla þunglyndi nægjanlega lengi og vel þar til einkenni eru að fullu í rénun. Rannsóknir sýna að sama árangri má ná með HAM og lyfjum en áhrif HAM vara lengur eftir að meðferð er hætt. Gera má ráð fyrir að sálfræðimeðferð við þunglyndi sé ábótavant hér á landi því að hún er kostnaðarsöm, í það minnsta á stofum sálfræðinga, og ólíklegt að margir eigi þess kost að ljúka HAM-meðferð eins og hún hefur verið veitt í rannsóknum sem árangurstölur byggja á. Of stutt meðferð eykur því líkur á endurteknum vanda og óvíst að nokkuð hafi sparast þegar upp er staðið. Niðurgreiðsla sálfræðipjónustu, sem nú virðist vera í burðarliðnum, mun verða til mikilla bóta ef veitt meðferð fylgir klínískum leiðbeiningum.

Mikilvægt er að meta vel þunglyndissögu fólks til að kortleggja fyrri lotur og fá þannig upplýsingar um hættu á endurteknum veikindum. Rannsóknir benda til að líkur á endurkomu aukist hratt með lotufjölda og er gott að hafa slíkar upplýsingar til hliðsjónar þegar tekin er ákvörðun um eftirfylgd og frekari meðferð. Eins og fram kom skilar forvarnarmiðuð meðferð, bæði NúHAM og ForHAM, árangri í hópi fólks með 3 lotur eða fleiri að baki sem er í mikilli hættu á að falla aftur í þunglyndi. Mögulega eru verjandi áhrif þessara inngripa svipuð og fást með lyfjum og því raunhæfur valkostur sem er án nokkurra aukaverkana.

Þótt rannsóknir sýni að HAM skili árangri í svo standi árangri í þunglyndi er ljóst að betur má ef

duga skal. Í raun er árangurinn ekki ásættanlegur. Um helmingur þeirra sem er boðin meðferð nær fullum bata við meðferðarlok en um helmingur þeirra mun falla aftur í þunglyndi innan tveggja ára sé miðað gróflega við tölur úr árangursrannsóknum. Þetta þýðir í raun að sálfræðimeðferð við þunglyndi mun, yfir tveggja ára tímabil, ekki hafa náð að skila varanlegum bata fyrir 75% þeirra sem eiga kost á henni í upphafi. Sumir telja að það séu merki um að árangur HAM sé að dragast saman (Johnsen og Friberg, 2015) en það er þó umdeilt (Waltman, Creed og Beck, 2016). Hvort það er raunin eða ekki þá virðist árangurinn ekki hafa aukist sem væri samt raunhæft að ætla að myndi gerast. Það er vegna þess að endurteknar prófanir á sama meðferðarúrdræðinu (eða svipuðum) ættu stig af stigi að veita upplýsingar fyrir hverja meðferðin virkar og fyrir hverja hún virkar ekki, við hvaða aðstæður og hverju ætti að breyta til að ná meiri árangri. Þetta hefur vantað og gæti tengst fræðilegri framþróun á sviðinu. Þrátt fyrir öflugar rannsóknir á hugrænum kenn-ingum um þunglyndi hafa rannsóknirnar ekki leitt af sér niðurstöður sem skila sér í bættum meðferðarárangri. Merki um þetta gætu meðal annars verið niðurstöður nýlegrar heildargrein-ingar sem var rædd hér fyrr í greininni og sýndi að einungis tvær hugsmíðar úr hugrænum kenn-ingum hafi tengsl við endurkomu þunglyndis í langsníðsrannsóknum (Brouwer o.fl., 2019). Síðustu tvo áratugina hafa rannsóknir á núvitund komið af krafti inn í klíníska sálfræði og verið fyrirferðarmiklar hvað þunglyndi varðar. Þrátt fyrir að þessi nálgun geti að mörgu leyti verið spennandi og með henni hafi valkostum fjölgað fyrir þá sem takast á við endurtekið þunglyndi, þá er enn ekki ljóst hverju NúHAM bætir við umfram það sem hefðbundin HAM-meðferð veitir. NúHAM virðist álíka árangursrík og ForHAM og tiltölulega lítið er vitað um árangur NúHAM við þunglyndi í bráðafasa.

Lítill breyting í árangri meðferðarúrdræða og árangur nýrra úrræða, sem er sambærilegur við árangur þeirra sem fyrir eru, benda til vissrar stöðnunar á sviðinu. Þó eru merki um breytingar sem geta verið vænlegar til árangurs í framtíðinni. Rannsóknir í klínískri sálfræði, meðal annars á þunglyndi, hafa færst enn nær öðrum sviðum,

svo sem geðlæknisfræði og hugrænum taugavísindum, sem munu leiða til líkana sem innihalda blöndu þátta úr öllum þessum áttum (t.d. Beck og Bredemeier, 2016). Slík líkön geta hugsanlega verið betri ef fyrri líkön, sem hafa þróast innan afmarkaðri fræðasviða, gefa of einsleita mynd af því sem þau eiga að endurspegla. Tækniþróun hefur einnig verið ör og hefur opnað möguleika í rannsóknum og mælingum sem hafa ekki verið í boði hingað til. Mælingar yfir netið, í gegnum snjallsíma og fleiri slíkir kostir gera rannsakendum kleift að prófa og þróa kenningar sínar og meðferðarúræði út frá gögnum sem er safnað í rauntíma í raunverulegum aðstæðum fólks. Nýjar úrvinnsluaðferðir hafa blásið lífi í rannsóknir með einstaklingssniði (e. single-case designs) þar sem hægt er að fylgjast náið með breytingum í gegnum endurteknar mælingar sem safnað er í rauntíma (Fisher, 2015). Slíkar aðferðir eru meðal annars notaðar til að velja meðferðarluta út frá sérkennum fólks eða vanda þess og mæla árangurinn (sjá t.d. Fisher o.fl., 2019). Þessi þróun skapar nýja möguleika til að mæla ferli, sem breytast meðan á meðferð stendur sem getur skilað mikilvægum upplýsingum til að aðlaga og breyta meðferðum og bæta þannig árangur (Hofmann, Curtiss og Hayes, 2020). Mögulega eru því spennandi tímar fram undan.

Þróun í rannsóknum skapar einnig tækifæri fyrir fagfólk og heilbrigðiskerfið til að bæta þjónustu við þá sem eru veikir. Meðferð og umönnun þeirra sem þjást af þunglyndi er þar engin undantekning. Tækniþróun gefur færi á rafrænni eftirfylgd, meðal annars með þéttara og víðtækara mati en hingað til hefur verið hægt en einnig með inngrípum sem geta verið mismunandi að gerð og umfangi. Þótt endurtekið þunglyndi sé lotubundinn sjúkdómur er oft um langvarandi veikindi að ræða og þarf að sníða eftirfylgd og ut anumhald að því. Ef fræðileg líkön í klínískri sálfræði og geðlæknisfræði þróast með þeim hætti að geta veitt nákvæmari forspá um hvernig þunglyndislotu vindur fram, jafnvel á einstaklingsbundinn hátt, fylgir þróun meðferðarinnngripa í kjölfarið sem getur skilað sér í meiri árangri og bættum lífsgæðum þeirra sem þjást af þunglyndi.

Recurrent depression:

Defining features and effectiveness of treatment and prevention strategies

Major depressive disorder (MDD) is a prevalent mental disorder, with 15–18% of adults suffering from it at some point in their life. The resulting social costs are therefore high. However, MDD is not a unitary phenomenon, and different forms have been identified. In recent years, increased attention has been given to the recurrent nature of MDD. Research shows that around half of those who experience depression for the first time experience recurrent episodes, with risk for onset increasing with every new episode. In this paper, symptoms of MDD in adults are described along with major demographic and psychosocial factors that are associated with onset and recurrence of depression. Efficacy of empirically supported treatment and prevention protocols are reviewed, focusing on pharmacotherapy, cognitive behavioural therapy, mindfulness based cognitive therapy and preventive cognitive therapy. Main research findings, that may be useful for practicing psychologists involved in assessing and treating depression, are summarised. Finally, several issues are discussed, that may be important for future research and treatment development in the field of depression.

Keywords: depression, recurrence, adults, treatment, prevention.

Corresponding author: Ragnar P. Ólafsson, Professor of Psychology, Department of Psychology, University of Iceland (ragnarpo@hi.is).

Heimildaskrá

- APA (American Psychiatric Association). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (fimmta útgáfa). Washington: Höfundur.
- Beck, A. T. og Bredemeier, K. (2016). A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. *Clinical Psychological Science*, 4(4), 596–619. doi:10.1177/2167702616628523
- Biesheuvel-Leliefeld, K. E., Kok, G. D., Bockting, C. L., Cuijpers, P., Hollon, S. D., van Marwijk, H. W. J. og Smit, F. (2015). Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: Meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, 174, 400–410. doi:10.1016/j.jad.2014.12.016
- Bockting, C. L. H., Hollon, S. D., Jarrett, R. B., Kuyken, W. og Dobson, K. (2015). A lifetime approach to major depressive disorder: The contributions of psychological interventions in preventing relapse and recurrence. *Clinical Psychology Review*, 41, 16–26. doi:10.1016/j.cpr.2015.02.003
- Bockting, C. L. H., Klein, N. S., Elgersma, H. J., van Rijsbergen, G. D., Slofstra, C., Ormel, J., ... Burger, H. (2018). Effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants versus maintenance antidepressant treatment versus their combination in prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study): A three-group, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 5(5), 401–410. doi:10.1016/S2215-0366(18)30100-7
- Bockting, C. L. H., Schene, A. H., Spinhoven, P., Koeter, M. W. J., Wouters, L. F., Huyser, J. og Kamphuis, J. H. (2005). Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(4), 647–657. doi:10.1037/0022-006X.73.4.647
- Bockting, C. L. H., Smid, N. H., Koeter, M. W. J., Spinhoven, P., Beck, A. T. og Schene, A. H. (2015). Enduring effects of preventive cognitive therapy in adults remitted from recurrent depression: A 10 year follow-up of a randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 185, 188–94. doi:10.1016/j.jad.2015.06.048
- Bockting, C. L. H., Spinhoven, P., Wouters, L. F., Koeter, M. W. J. og Schene, A. H. (2009). Long term effects of preventive cognitive therapy in recurrent depression: A 5.5-year follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(12), 1621–1628. doi:10.4088/JCP.08m04784blu
- Bockting, C. L. H., ten Doesschate, M. C., Spijker, J., Spinhoven, P., Koeter, M. W. J. og Schene, A. H. (2008). Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 77(1), 17–26. doi:10.1159/000110056
- Bondolfi, G., Jermann F., der Linden, M. V., Gex-Fabry, M., Bizzini, L., Rouget B. W., ... Bertschy, G. (2010). Depression relapse prophylaxis with mindfulness-based cognitive therapy: Replication and extension in the Swiss health care system. *Journal of Affective Disorders*, 122(3), 224–231. doi:10.1016/j.jad.2009.07.007
- Boschloo, L., Bekhuis, E., Weitz, E. S., Reijnders, M., DeRubeis, R. J., Dimidjian, S., ... Cuijpers, P. (2019). The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: Results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry*, 18(2), 183–191. doi:10.1002/wps.20630
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., Girolamo, G., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9, 90. doi:10.1186/1741-7015-9-90
- Brouwer, M. E., Williams, A. D., Kennis, M., Fu, Z., Klein, N. S., Cuijpers, P. og Bockting, C. L. H. (2019). Psychological theories of depressive relapse and recurrence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Clinical Psychology Review*, 74, 101773. doi:10.1016/j.cpr.2019.101773
- Buckman, J. E. J., Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S. D. og Pilling, S. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clinical Psychology Review*, 64, 13–38. doi:10.1016/j.cpr.2018.07.005
- Burcusa, S. L. og Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical Psychology Review*, 27(8), 959–985. doi:10.1016/j.cpr.2007.02.005
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., ... Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391(10128), 1357–1366. doi:https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32802-7

- Clark, L. A., Cuthbert, B., Lewis-Fernández, R., Narrow W. E. og Reed, G. M. (2017). Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological Science in the Public Interest*, 18(2), 72–145. doi:10.1177/1529100617727266
- Cuijpers, P. (2017). Four decades of outcome research on psychotherapies for adult depression: An overview of a series of meta-analyses. *Canadian Psychology*, 58(1), 7–19. doi:10.1037/cap0000096
- Cuijpers, P., Hollon, S. D., van Straten, A., Berking, M., Bockting, C. L. H. og Andersson, G. (2013). Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open*, 3(4):e002542. doi:10.1136/bmjopen-2012-002542
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Weitz, E., Andersson, G., Hollon, S. D. og van Straten, A. (2014). The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 159, 118–126. doi:10.1016/j.jad.2014.02.026
- Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Vinkers, C. H., Cipriani, A. og Furukawa, T. A. (2020). A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry*, 19(1), 92–107. doi:10.1002/wps.20701
- Cuthbert, B. N. og Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11, 126. doi:10.1186/1741-7015-11-126
- Dobson, K. S., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Schmalting, K. B., Kohlenberg, R. J., Gallop, R. J., ... Jacobson, N. S. (2008). Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the prevention of relapse and recurrence in major depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(3), 468–477. doi:10.1037/0022-006X.76.3.468
- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, B. H., Bienvenu, O. J. og Zandi, P. (2008). Population based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(5), 513–520. doi:10.1001/archpsyc.65.5.513
- Farb, N., Anderson, A., Ravindran, A., Hawley, L., Irving, J., Mancuso, E., ... Segal, Z. V. (2018). Prevention of relapse/recurrence in major depressive disorder with either mindfulness-based cognitive therapy or cognitive therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 86(2), 200–204. doi:10.1037/ccp0000266
- Farb, N. A. S., Irving, J., Anderson, A. og Segal, Z. V. (2015). The two-factor model of relapse/recurrence vulnerability in unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(1), 38–53. doi:10.1037/abn0000031
- Fisher, A. J. (2015). Toward a dynamic model of psychological assessment: Implications for personalized care. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 83(4), 825–836. doi:10.1037/ccp0000026
- Fisher, A. J., Bosley, H. G., Fernandez, K. C., Reeves, J. W., Soyster, P. D., Diamond, A. E. og Barkin, J. (2019). Open trial of a personalized modular treatment for mood and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 116, 69–79. doi:10.1016/j.brat.2019.01.010
- Godfrin, K. A. og van Heeringen, C. (2010). The effects of mindfulness-based cognitive therapy on recurrence of depressive episodes, mental health and quality of life: A randomized controlled study. *Behaviour Research and Therapy*, 48(8), 738–746. doi:10.1016/j.brat.2010.04.006
- Greenberg, P. E., Fournier, A. A., Sisitsky, T., Pike, C. T. og Kessler, R. C. (2015). The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(2), 155–162. doi:10.4088/JCP.14m09298
- Gualano, M. R., Bert, F., Martorana, M., Voglino, G., Andriolo, V., Thomas, R., ... Siliquini, R. (2017). The long-term effects of bibliotherapy in depression treatment: Systematic review of randomized clinical trials. *Clinical Psychology Review*, 58, 49–58. doi:10.1016/j.cpr.2017.09.006
- Hafrún Kristjánsdóttir, Þóra Sigfríður Einarisdóttir og Jón Friðrik Sigurðsson. (2016). Getum við hjálpað fólki og sparað fjármuni með auknu aðgengi að gagnreynðri sálfræðimeðferð? *Sálfræðiritið*, 20–21, 93–102.
- Hofmann, S. G., Curtiss, J. E. og Hayes, S. C. (2020). Beyond linear mediation: Toward a dynamic network approach to study treatment processes. *Clinical Psychology Review*, 76, 101824. doi:10.1016/j.cpr.2020.101824
- Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Shelton, R. C., Amsterdam, J. D., Salomon, R. M., O'Reardon, J. P., ... Gallop, R. (2005). Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 417–422. doi:10.1001/archpsyc.62.4.417
- Ingram, R. C., Atchley, R. A. og Segal, Z. V. (2011). *Vulnerability to depression: from cognitive neuroscience to prevention and treatment*. New York: Guilford Press.
- Johnsen, T. J. og Friborg, O. (2005). The effects if cognitive behavioral therapy as an anti-depressive treatment is falling: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 141(4), 747–768. doi:10.1037/bul0000015

- Jón Stefánsson og Eiríkur Líndal (2009). Algengi geðraskana á Stór-Reykjavíkursvæðinu. *Læknablaðið*, 95(9), 559–564.
- Kennis, M., Gerritsen, L., van Dalen, M., Williams, A., Cuijpers, P. og Bockting, C. (2020). Prospective biomarkers of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 25, 321–338. doi:10.1038/s41380-019-0585-z
- Kessler, R. C. og Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, 34, 119–138. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114409
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O. og Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617–627. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., Bagby, R. M., ... Zimmerman, M. (2017). The hierarchical taxonomy of psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(4), 454–477. doi:10.1037/abn0000258
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*, 4(2), 146–158. doi:10.1016/S2215-0366(16)30263-2
- Kuyken, W., Byford, S., Taylor, R. S., Watkins, E., Holden, E., White, K., ... Teasdale, J. D. (2008). Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(6), 966–978. doi:10.1037/a0013786
- Kuyken, W., Hayes, R., Barrett, B., Byng, R., Dalgleish, T., Kessler, D., ... Byford, S. (2015). Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): A randomised controlled trial. *Lancet*, 386: 63–73. doi:10.1016/S0140-6736(14)62222-4
- Kuyken, W., Warren, F. C., Taylor, R. S., Whalley, B., Crane, C., Bondolfi, G., ... Dalgleish, T. (2016). Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: An individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry*, 73(6), 565–574. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0076
- Ma, S. H. og Teasdale, J. D. (2004). Mindfulness-based cognitive therapy for depression: Replication and exploration of differential relapse prevention effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(1), 31–40. doi:10.1037/0022-006X.72.1.31
- Magnús Blöndahl Sighvatsson, Hafrún Kristjánsdóttir, Engilbert Sigurðsson og Jón Friðrik Sigurðsson. (2011). Gagnsemi hugrænnar atferlismeðferðar við lyndis- og kvíðaröskunum hjá fullorðnum. *Læknablaðið*, 97(11), 613619.
- Malhi, G. S. og Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet*, 392, 2299–2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2
- Marchetti, I., Koster, E. H. W., Sonuga-Barke, E. J. S. og De Raedt, R. (2012). The default mode network and recurrent depression: A neurobiological model of cognitive risk factors. *Neuropsychology Review*, 22, 229–251. doi:10.1007/s11065-012-9199-9
- Mathers, C. D. og Loncar, D. (2015). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), 2011–30. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
- McNally, R. J. (2016). Can network analysis transform psychopathology? *Behaviour Research and Therapy*, 86, 95–104. doi:10.1016/j.brat.2016.06.006
- Mineka, S. og Vrshek-Schallhorn, S. (2014). Comorbidity of unipolar depressive and anxiety disorders. Í I. H. Gotlib og C. L. Hammen (ritstjórar), *Handbook of depression* (þriðja útgáfa, bls. 84–102. New York: Guilford Press.
- Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, A., Kokaua, J., Milne, B. J., Polanczyk, G. og Poulton, R. (2010). How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences*, 40, 899–909. doi:10.1017/S0033291709991036
- Monroe, S. M., Slavich, G. M. og Georgiades, K. (2014). The social environment and depression: The roles of life stress. Í I. H. Gotlib og C. L. Hammen (ritstjórar), *Handbook of depression* (þriðja útgáfa, bls. 277–295. New York: Guilford Press.
- Nanni, V. Uher, R. og Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169, 141–151. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020335
- Nelson, J., Klumparendt, A., Doebler, P. og Ehring, T. (2017). Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 210(2), 96–104. doi:10.1192/bjp.bp.115.180752
- Nelson, B., McGorry, P. D., Wichers M., Wigman, J. T. W. og Hartmann, (2017). Moving from static to dynamic models of onset of mental disorder: A review. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 528–534. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0001

- NICE. (2009). Depression in adults | Guidance and guidelines | NICE. Sótt 19. ágúst 2020 af <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
- Olfson, M. og Marcus, S. C. (2009). National patterns in antidepressant medication treatment. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 848–856. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.81
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariente, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews*, 2, 16065. doi:10.1038/nrdp.2016.65
- Piet, J. og Hougaard E. (2011). The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 31(6), 1032–1040. doi:10.1016/j.cpr.2011.05.002
- Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines team for depression. (2004). Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38(6), 389–407. doi:10.1111/j.1440-1614.2004.01377.x
- Rush, A. J., Beck, A. T., Kovacs, M. og Hollon, S. (1977). Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. *Cognitive Therapy and Research*, 1(1), 17–37. doi:10.1007/BF01173502
- Segal, Z., Bieling, P., Young, T., MacQueen, G., Cooke, R., Martin, L., ... Levitan, R. (2010). Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 67(12), 1256–1264. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.168
- Segal, Z. V., Williams, J. M. og Teasdale, J. D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. New York: Guilford Press.
- The Centre for Economic Performance's Mental Health Policy Group (2012). *How mental illness looses out in the NHS*. London: Centre for Economic Performance, LSE.
- Teasdale, J. D., Segal, Z. V., Williams, J. M., Ridgeway, V. A., Soulsby, J. M. og Lau, M. A. (2000). Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(4), 615–623. doi:10.1037/0022-006X.68.4.615
- van Loo, H. M., de Jonge, P., Romeijn, J. W., Kessler, R. C. og Schoevers, R. A. (2012). Data-driven subtypes of major depressive disorder: A systematic review. *BMC Medicine*, 10, 156. doi:10.1186/1741-7015-10-156
- Vittengl, J. R., Clark, L. A., Dunn, T. W. og Jarrett, R.B. (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. doi:10.1037/0022-006X.75.3.475
- Wakefield, J. C. (2016). Diagnostic issues and controversies in DSM-5: Return of the false positives problem. *Annual Review of Clinical Psychology*, 12, 105–132. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032814-112800
- Waltman, S. H., Creed, T. A. og Beck, A. T. (2016). Are the effects of cognitive behavior therapy for depression falling? Review and critique of the evidence. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 23(2), 113–122. doi:10.1111/cpsp.12152
- Weitz, E. S., Hollon, S. D., Twisk, J., van Straten, A., Huibers, M. J., David, D., ... Cuijpers, P. (2015). Baseline depression severity as a moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy versus pharmacotherapy: An individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(11), 1102–1109. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1516
- Wichers, M., Gerschwind, N., van Os, J. og Peeters, F. (2010). Scars in depression: Is a conceptual shift necessary to solve the puzzle? *Psychological Medicine*, 40(3), 359–365. doi:10.1017/S0033291709990420
- Williams, J. M., Crane, C., Barnhofer, T., Brennan, K., Duggan, D. S., Fennell, M. J. V., ... Russel, I. T. (2014). Mindfulness-based cognitive therapy for preventing relapse in recurrent depression: Randomized dismantling trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 82(2), 275–286. doi:10.1037/a0035036
- WHO (World Health Organisation). (1992). *International statistical classification of diseases and related health problems* (ICD-10). Genf: Höfundur.
- Youngstrom, E. og Perez-Algorta, G. (2014). Feature sand course of bipolar disorder. Í I. H. Gotlib og C. L. Hammen (ritstjórar), *Handbook of depression* (þriðja útgáfa, bls. 142–162. New York: Guilford Press.