



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige fakultet

Stress, angst og depresjon i et nevroendokrint perspektiv

En oversikt om dagens viten om stress og dets sammenheng med angst og depresjon

Av Erik Folkow

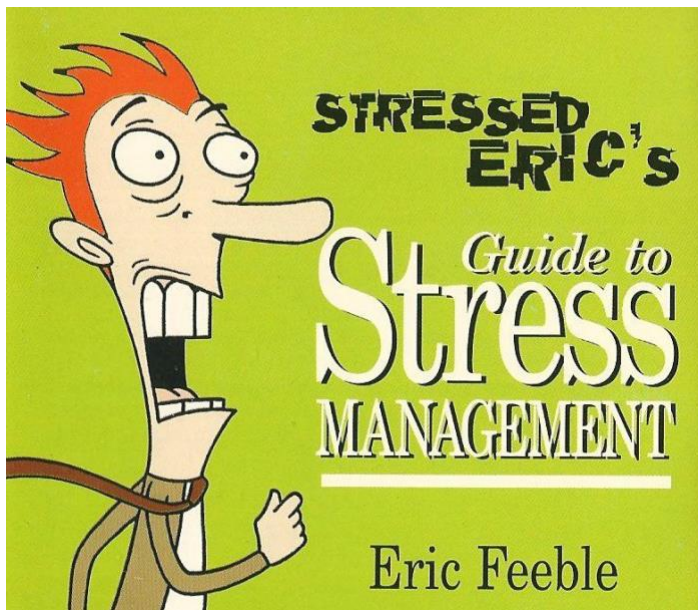
Masteroppgave i Medisin MED-3950 – mai 2022

Forord og takksigelser

For mange kan det virke betimelig å nytte ordene *stress* og *masteroppgave* i samme åndedrag. Denne avhandlingen er intet unntak.

Jeg vil takke min veileder, Angel-Moldes Anaya, for all bistand med oppgaven, samt min far, Lars P. Folkow, for gode innspill angående strukturering av oppgaven.

Nå, ved innlevert masteroppgave, håper jeg at «Stressed Erik's» kortisolnivåer senkes et par hakk, tross fersk kunnskap om hvilke nevroendokrine effekter som nylig kan ha utspilt seg.



Bilde hentet fra: <https://wirralleaks.wordpress.com/2015/02/07/wirral-leaks-welcomes-stressed-eric/>

Erik Folkow

Tromsø, 01.06.2022

Forkortelser

ACC – *Anterior* Cingulate Cortex

ACh – Acetylkinolin

ACTH – Adrenokortikotropisk hormon

BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor*

BLA – Basolaterale kjerne av amygdala

CA – Cornu Ammunis

CRH – Kortikotropin-frigjørende hormon

DA – Dopamin

GABA - γ -aminobutyrinsyre

Glu – Glutamat

GR – Glukokortikoidreseptor

HPA-akse – Hypothalamus-hypofyse-binyre aksen

LC-NE – Loecus Coeruleus Noradrenergiske System

MR – Mineralkortikoidreseptor

NAC – Nucleus Accumbens

PFC – Prefrontal Cortex

SNRI – Serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere

SNS – Det sympatiske nervesystem

SSRI – Serotoninreopptakshemmere

Forord og takksigelser	1
Forkortelser.....	2
1 Sammendrag.....	4
2 Innledning	5
2.1 Stress.....	6
2.1.1 Det anatomiske og fysiologiske fundament for stress.....	6
2.1.2 Stressets sammenheng med angst og depresjon.....	12
2.2 Formål med oppgaven.....	15
3 Materiale og metode.....	16
4 Resultater og diskusjon	17
4.1 Patofysiologi av depresjon.....	18
4.1.1 Strukturelle endringer knyttet til depresjon	18
4.1.2 Monoamin-hypotesen.....	19
4.1.3 Nevroendokrin-hypotesen.....	20
4.1.4 Nevrotrofin-hypotesen	21
4.2 Patofysiologi av angst.....	22
4.2.1 Struktur av betydning ved angst.....	22
4.2.2 Biokjemiske endringer knyttet til angst.....	26
4.3 Forskning om depresjon og angst - modeller.....	28
4.3.1 Dyremodeller	28
4.3.2 Imaging-teknikker – nytten av bildemodaliteter.....	28
4.3.3 Genetiske studier og genmanipulasjoner	30
4.4 Det mekanistiske grunnlaget for depresjon og angst.....	31
4.4.1 Glukokortikoidenes spesifikke effekter i hippocampus, amygdala og prefrontal cortex.....	31
4.4.2 Arvelighet – genetiske faktorer.....	33
4.4.3 Depresjon, angst og interaksjoner med andre kroppslige funksjoner.....	39
4.5 Behandlingsalternativer	44
4.5.1 Nåværende behandlingsalternativer av depresjon.....	44
4.5.2 Nåværende behandlingsalternativer av angstlidelser.....	47
4.5.3 Mulige behandlingsalternativer for fremtiden	48
5 Konklusjon	50
6 Referanser.....	51

1 Sammendrag

Formål: Oppsummere kunnskap om patofysiologien av stress, angst og depresjon og de rådende teorier om bakenforliggende mekanismer, samt beskrive disse implikasjoner for utviklingen av nye terapeutiske metoder.

Metode: Bibliografisk litteratursøk ved bruk av relevante søkeord.

Resultater: Stress utløser en rekke responser som er viktige for individets overlevelse. Under gitte betingelser vil stress-responsene utvikles til de patologiske tilstandene angst og depresjon. Stress, angst og depresjon er nært beslektede og deler i stor grad samme fundament; en initial rask aktivering av kroppens beredskap via det sympatiske nervesystemet; en langsommere mobilisering av kroppens energireserver via aktivering av hypothalamus-hypofysen-binyre (HPA)-regulert glukokortikoidfrigjøring. Mekanismene for lidelsenes patofysiologi er vidtfavnende og inkluderer forandringer i morfologi (strukturelle endring) og biokjemi (vedvarende høye glukokortikoid-nivåer, øket glutamatfrigjøring) i sentrale hjerneregioner (hippocampus, amygdala, prefrontal cortex), som resultat av genetik, epigenetik og endringer i genuttrykk (plastisitet).

Konklusjon: Forskingen har kartlagt en rekke mekanismer som bidrar til stress, angst og depresjon. Årsaksforholdene er sammensatte og komplekse, bl.a. fordi responsene påvirker en rekke andre kroppslige funksjoner, med utbredt komorbiditet som resultat. Det foregår iherdig forskningsinnsats som, sammen med utviklingen av ny forskningsmetodikk, gir håp om å kunne implementere ny kunnskap i form av nye og bedre behandlingsalternativer.

2 Innledning

Medisinsk behandling har tradisjonelt fokusert på de somatiske aspektene av sykdommer og helseplager. I moderne tid har oppmerksomheten i større grad blitt rettet mot psykosomatiske lidelser, som vanskelig har latt seg forklare ut fra spesifikke tester eller direkte somatiske årsaker (Fava & Sonino, 2000). Philippe Pinel var en fransk lege, født i 1745, og blir av mange regnet som «psykiatriens far» på grunn av hans innsats for å etablere mer humane psykologiske tilnæringsmetoder basert på medisinske prinsipper (Skålevåg, 2019). Sigmund Freud var en annen sentral foregangsperson for psykiatrien. Han var en østerriksk nevrolog og psykolog, født i 1856, og er mest kjent for å være grunnleggeren av psykoanalysen, en metode for behandling av psykiske forstyrrelser, men også en generell psykiatrisk teori som i stor grad vektlegger rollen ubevisste prosesser spiller for motivasjon og utvikling av personlighet (Teigen & Rzadzowska, 2020). Pågående forskning søker å avdekke patofysiologien bak psykosomatiske lidelser, både på systemisk, cellulært og molekylært nivå. Forventningene er at slik forståelse også vil kunne avdekke nye terapeutiske mål som kan føre til utvikling av nye terapier og medikamenter. I min masteroppgave ønsker jeg å se på stressresponsens natur og opprinnelse, og med det som utgangspunkt vurdere hvilke sykdomsmekanismer (de med stress nært beslektede) lidelsene angst og depresjon består av og hvilke effekter disse har på kroppen, bl.a. via koblinger til nevroendokrine prosesser. Jeg vil se på de biokjemiske, cellulære/genetiske, funksjonelle og morfologiske forandringer som oppstår i hjernen i forbindelse med stress, hvilke mekanismer som ligger bak disse forandringene, på både biokjemisk/molekylært og genetisk nivå, og hvordan stress kan utvikles til angst og depresjon (Shin & Liberzon, 2010). Til slutt vil jeg vurdere i hvilken grad resultater fra nyere forskning kan danne grunnlaget for nye og forbedrede behandlingsmetoder.

2.1 Stress

Stress er en sammensatt respons som kan ligge til grunn for psykosomatiske lidelser og atferdsforstyrrelser. Stress kan i denne sammenhengen defineres som en subjektiv opplevelse av å være under press i en slik grad at det oppleves som ubehagelig og belastende (Svartdal & Malt, 2019). Under bestemte betingelser kan stress medføre utvikling av lidelser som angst og depresjon, særlig hos enkeltindivider som ser ut til å være mer disponert for det enn andre. Dette er imidlertid ikke ensbetydende med at stress i seg selv har skadelige konsekvenser for kroppen. Tvert imot har stress-responsen spilt en avgjørende rolle for organismenes, herunder menneskets, evne til overlevelse (Nesse et al., 2016).

2.1.1 Det anatomiske og fysiologiske fundament for stress

Stress-responsen er en kompleks og nøye regulert tilpasning som er blitt formet av naturlig utvelgelse, hvor responsens fordeler oppveier dens ulemper (Nesse et al., 2016). Siden disse ulempene kan fremstå som helseskadelig er det en utbredt misforståelse at stress-responsen i seg selv er uheldig og derfor bør unngås så langt det lar seg gjøre. Sett fra et evolusjonært perspektiv har stress-responsene representert en svært viktig mekanisme for overlevelse, noe som bekreftes av at responsene er svært utbredte og konserverte blant virveldyrene (Godoy et al., 2018). For å forstå den adaptive verdien til stress er det mere relevant å beskrive under hvilke betingelser stress normalt utløses, enn å forsøke å forklare hvilke konkrete funksjoner responsen har. Menneskers oppfatning av trusler induserer en kompleks 'fight-or-flight' respons som involverer både neurale, kardiovaskulære, immune og metabolske elementer som samlet betegnes som «stress» (McEwen et al., 2016). Hvordan responsen er sammensatt avhenger både av hva som er den utløsende situasjonen (Marks & Nesse, 1994) og av individets personlige egenskaper (Ellis & Del Giudice, 2014). Stress-responsens generiske komponenter er imidlertid de samme i de forskjellige situasjonene og er også delaktige i de situasjoner hvor denne høyt konserverte, og blant virveldyrene svært likartede, forsvarsmekanismen går over til å bli patologisk.

Når en organisme stilles foran en ukjent situasjon vil sanseapparatet formidle det sammensatte inntrykket (ved hjelp av de ulike sansene hørsel, syn, lukt, smak og følesans) til storehjernen, hvor informasjonen prosesseres av diverse hjernestrukturer. Sammen gjør disse en overveining av tilgjengelig informasjon og sammenligner dette med tidligere erfaringer, hvorpå sammensatte og komplekse responser utløses (Nesse et al., 2016). Disse består av en

umiddelbar stressrespons, som ofte omtales som 'fight-or-flight responsen' (Cannon, 1915), samt en noe langsommere respons, hvor frigjøringen av steroidhormoner fra binyrens bark står sentralt (Nesse et al., 2016).

2.1.1.1 Stress-responsens raske komponent – sympatiske nervesystem (SNS)

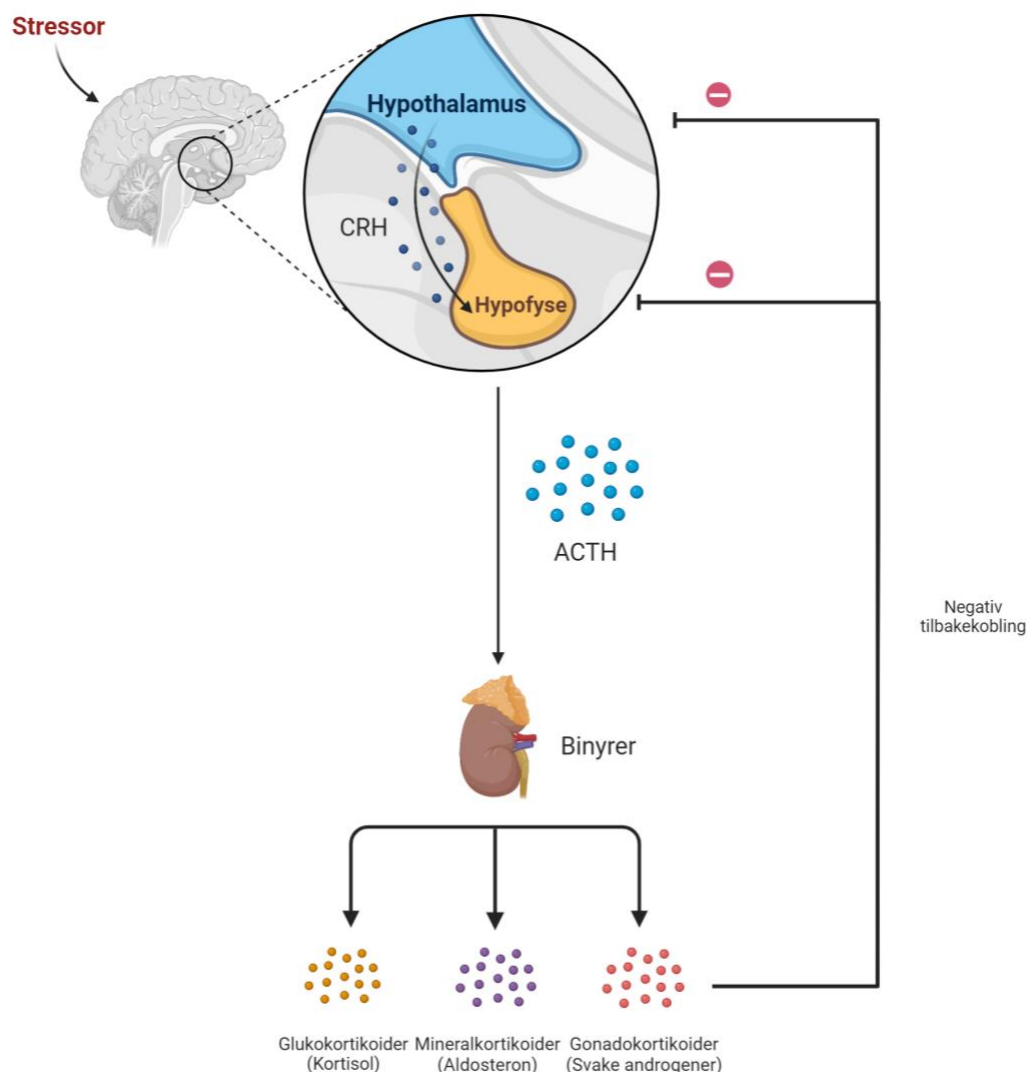
En akutt stress-situasjon utløser en nervøst mediert respons som berører de aller fleste organer og vev, og som setter kroppen i en beredskap for å kunne håndtere en konkret fare. Responsen innebærer for eksempel at kroppen henter ut lagret energi (i form av karbohydrater og fett), bronkier dilaterer og respirasjonsraten øker for å tilføre mer oksygen til blodet, muskeltensjonen tiltar som en forberedelse på handling, svetting øker for å kjøle ned kroppen og gjør den glattere, deler av koagulasjonssystemet aktiveres for å redusere eventuell blødning fra kutt, sanser forsterkes (hørsel blir mer sensitiv, pupiller dilaterer, lukten blir skarpere) hvilket øker varsomhet til omgivelser, hjerterytmen øker og blodtrykket stiger for å tilføre mer blod til musklene. En redistribuering av blod fra tarm og hud til musklene bidrar også til sistnevnte (Cannon, 1929). I tillegg er det i nyligere tid demonstrert raskere reaksjonstid og kognitive fordeler som et resultat av den sympatiske aktiveringen (Nesse et al., 2016). Disse tiltakene vil gi organismen et klart fortrinn i en situasjon hvor valget står mellom flukt og/eller kamp om livet. De umiddelbare responsene er hovedsakelig mediert av det sympatiske nervesystem og kommer dessuten som følge av frislipp av adrenalin (og noradrenalin) fra binyremargen. Dette systemet aktiveres av kroppens «forsvarssentral», hypothalamus, på signal fra amygdala (Godoy et al., 2018).

2.1.1.2 Stress-responsens mer langsomme komponent - HPA-aksen

Etter at den initiale effekten av sympatisk aktivering/adrenalin-frigjøring er igangsatt, vil hypothalamus aktivere den andre og mer langsomme komponenten av stressresponsen, kjent som HPA-aksen (Fig 1). Dette nettverket består av hypothalamus, hypofysen og binyrekjertlene ('Hypothalamus-Pituitary-Adrenal', derav HPA) (Godoy et al., 2018).

HPA-aksen sørger via en rekke hormonelle signaler for å holde det sympatiske nervesystemet i gang. Dersom hjernen fortsetter å oppfatte noe som farlig, vil hypothalamus skille ut kortikotropin-frigjørende hormon (CRH), som går ned til hypofysekjertelen og forårsaker utskillelse av adrenokortikotropisk hormon (ACTH) fra hypofysens forlapp til blodbanen (Vale et al., 1981). ACTH i sirkulasjonen stimulerer deretter nedstrøms endokrine celler i

binyrene til å skille ut kortikosteroider (Vale et al., 1978; Herman et al., 2003). Det finnes tre lag i binyrebarken, og hver av disse står for produksjon av hvert sitt spesifikke kortikosteroid. *Zona glomerulosa* produserer mineralkortikoider (hovedsakelig aldosteron), *zona fasciculata* produserer glukokortikoider (hovedsakelig kortisol), mens *zona reticularis* produserer gonadokortikoider (svake androgener) (Holck, 2021). Alle disse vil (særlig ved høyere konsentrasjoner) virke tilbake med en negativ tilbakekopling på HPA-aksen. Dette hindrer normalt ytterligere produksjon av kortikosteroider ved allerede tilstrekkelige nivåer (Jacobson & Sapolsky, 1991; Herman et al., 1996).



Figur 1: Oversikt av HPA-aksen. En oppfattet stressor kan start stressresponsen. Hypothalamus slipper fri CRH som påvirker hypofysens forløp til å skille ut ACTH i blodbanen. Dette fraktes nedstrøm med blodbanen til binyrene og fører til frislipp av bl.a. kortisol. Figuren er modifisert fra «Hypothalamic-Pituitary-Organ Axis with Cellular Effect (Layout)» av [BioRender.com](https://app.biorender.com/biorender-templates) (2022). Hentet fra <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Mange av effektene fra HPA-aksen samsvarer og komplementerer de som oppstår ved sympatiske aktivering, og responsen er dermed godt egnet for en trusselsituasjon. Leveren påvirkes for eksempel ved at glykogen brytes ned til glukose, hvilket medfører økt tilgjengelighet av glukose i blodbanen (Warne et al., 2009). CRH har også ytterligere effekter, i tillegg til den økte utskillelsen av ACTH. CRH kan trigge årvåkenhet (men potensielt også angst), gjennom aktivering av *locus coeruleus*, et senter i hjernebroen hvor cellekroppen for de fleste noradrenergiske neuronene er lokalisert (se nærmere omtale i avsnitt 4.2.1.2). Sett under ett er systemet svært godt egnet for å få organismen klar til handling. Trening holder begge grenene av stress-systemet (SNS og HPA-aksen) aktivert og idrettsutøvere har derfor oftere kronisk høye kortisolnivåer, hvilket er gunstig ved høy anstrengelse (Nesse et al., 2016)

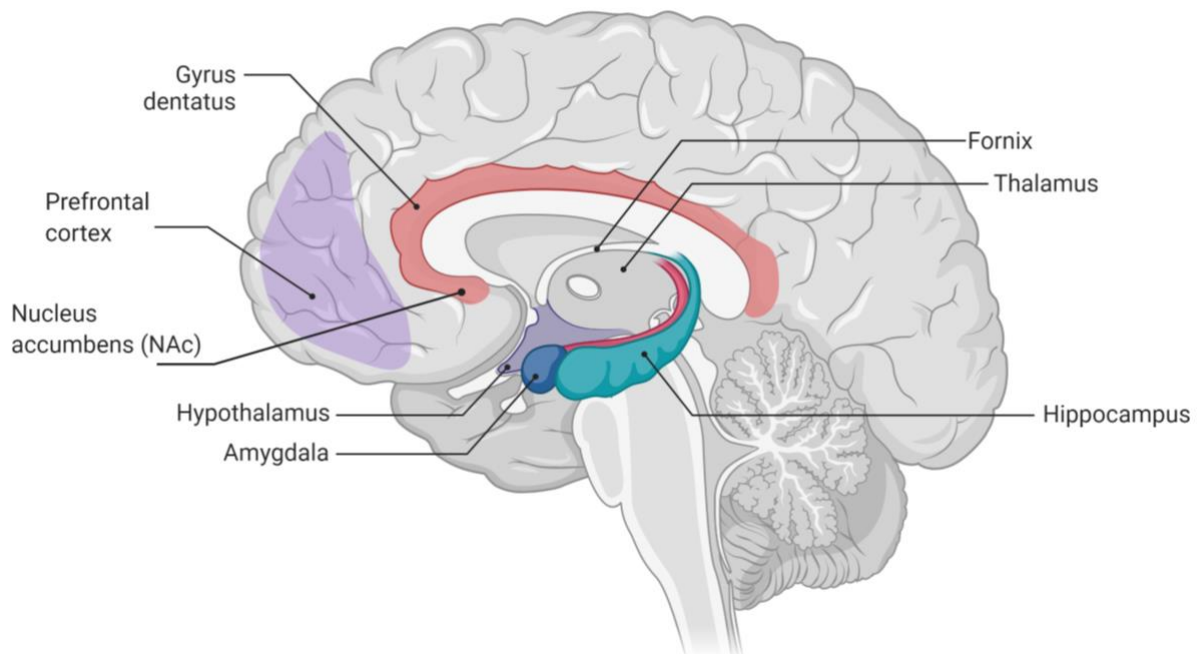
Kortisol har en rekke virkninger i kroppen, og betegnes ofte som kroppens «stresshormon» (for oversikt, se (Godoy et al., 2018)). Igjen, så betyr ikke dette at hormonets virkninger kun er negative/skadelige. Munck og hans kolleger publiserte i 1984 en artikkel om kortisol hvor de konkluderte: «Vi foreslår at en stress-indusert økning av glukokortikoider ikke nødvendigvis beskytter mot kilden som forårsaker stresset i utgangspunktet, men heller mot kroppens normale kroppsreaksjon til stress, ved å hindre at disse reaksjonene skyter over mål og dermed truer kroppens homeostase» (Munck A, 1984). Ettersom glukokortikoider er hormoner med effekt en rekke steder i kroppen, blir det meget omfattende å skulle ta for seg alle deres virkninger. I min oppgave blir det derfor viktigst å fokusere på virkningene kortisol har på hjernen, fremfor de som ses i resten av kroppen, da det er i dette organet depresjons- og angst-lidelsene som oppgaven fokuserer på har sin opprinnelse.

2.1.1.3 Strukturer i stress-responsen

De to sentrale elementene i stress-responsen, ‘fight-or-flight’ og HPA-aksen, orkestreres begge via det limbiske systemet, som er sentralt i alt fra prosesseringen av sanseintrykkene og integreringen av informasjonen, til omsetningen av disse til en koordinert stress-respons (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Det limbiske systemet representerer ikke en konkret hjernedel/-region, men er en samlebetegnelse på de utviklingshistorisk eldste delene av storhjernen og involverer amygdala, hippocampus, thalamus, hypothalamus, basalganglier og gyrus dentatus (Fig 2). Sammen er de involvert i både vår atferd og emosjonelle responser, særlig når det kommer til overlevelsesinstinkt (mat, reproduksjon, omsorg for unge og ‘fight or flight’-responsen). I det limbiske system er det særlig noen regioner som har vist seg å

spille stor rolle for stressresponsen. I tillegg er systemets tette samarbeid med prefrontal cortex og nucleus accumbens også av stor betydning. Mer om disse videre.

Det limbiske system, Prefrontal Cortex og Nucleus Accumbens



Figur 2: Det limbiske system, Prefrontal Cortex (PFC) og Nucleus Accumbens (NAc). Figuren er modifisert fra «The Limbic System», av [BioRender.com](https://app.biorender.com/biorender-templates) (2022). Hentet fra <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

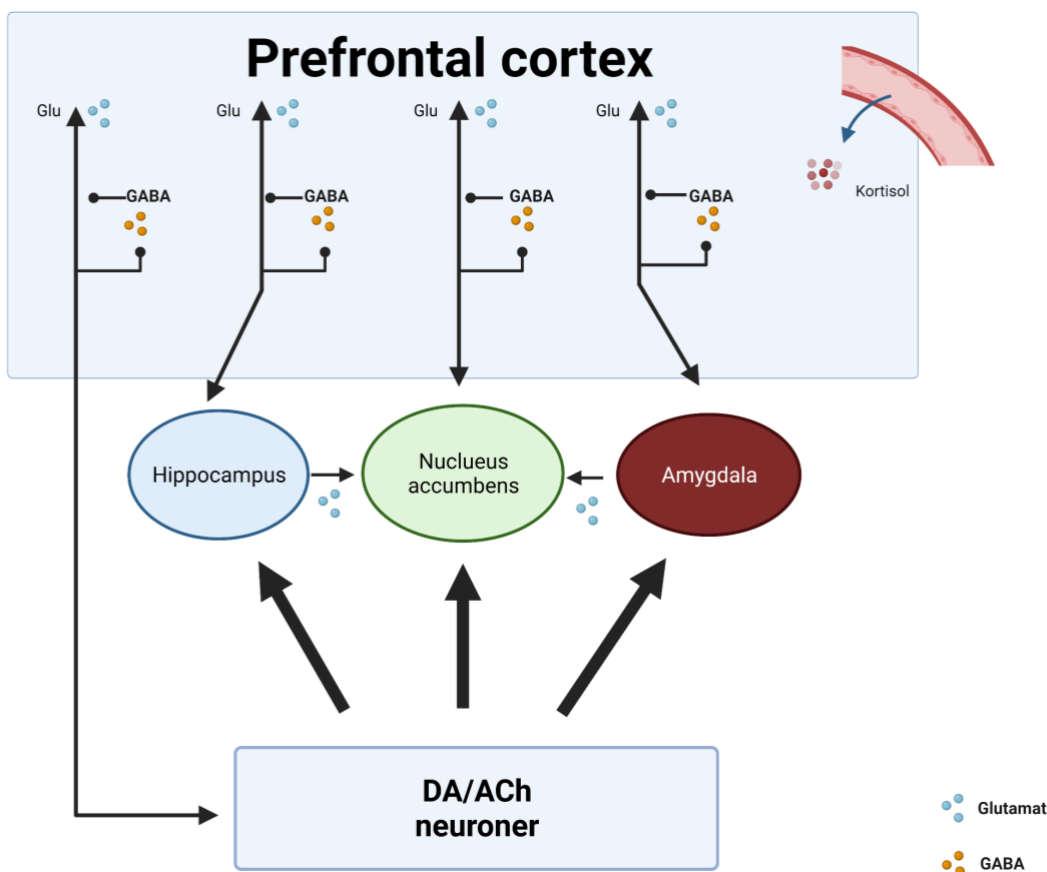
Amygdala er en ansamling av nervecellelegemer i bunnen av storehjernens temporallapp som spiller en svært viktig rolle knyttet til frykt og angst (Holck, 2020). Amygdala mottar afferente signaler som gir en opplevelse av fare. Dette har så en stimulerende rolle både på den sympatikus-drevne ‘fight or flight’-responsen og på HPA-aksen (Bezdek & Telzer, 2017).

Hippocampus ligger like i nærheten av amygdala, og spiller en viktig rolle i læring og korttidshukommelse. Hippocampus består av to deler: *gyrus dentatus* og Cornu Ammonis (CA). Mens *gyrus dentatus* kan deles opp i fascia dentata og hilus, er CA både anatomisk og funksjonelt delt opp i distinkte undergrupper, kalt CA1, CA2, CA3 og CA4. CA3 regionen har fått særlig stor oppmerksomhet de seneste årene på grunn av sin spesifikke rolle i minneprosessering, men også gjennom dens sårbarhet for nevronell degenerasjon. CA1 nevroner er avgjørende for autobiografisk hukommelse og igjenkjennelese av hendelser og plassere de riktig i forhold til tid (Amaral & Witter, 1989; Andersen et al., 2000; Naber et al., 2001).

Prefrontal cortex (PFC) har en essensiell rolle i kognitiv og eksekutive prosesser som involverer motivasjon, emosjon, læring og hukommelse. Den har også en rekke efferente forbindelser til det limbiske system og har en overordnet funksjon i å foreta en bevisst vurdering av om afferente signaler skal vurderes som skremmende eller ikke. Dette er av betydning for stressrespons ettersom den er med på å avgjøre hvordan kroppen bør reagere i potensielt faretruende situasjoner (Robbins, 2000a; Öngür & Price 2000; Miller & Cohen 2001; Fuster 1997; Dalley et al., 2004).

PFC integrer sensorisk og limbisk informasjon og promoterer målrettet atferd gjennom efferente forbindelser til nucleus accumbens (NAc), et viktig senter for belønning (Robbins & Everitt, 1996; Fuster, 1997; Tzschentke & Schmidt, 2000). I tillegg til dette, sender PFC signaler til andre limbiske strukturer slik som hippocampus og amygdala (Groenewegen & Uylings, 2000; Gabbott et al., 2005) som i sin tur modulerer aktiviteten av NAc gjennom glutamatergiske forbindelser (Grace et al., 2007; Mora et al., 2008). Disse funksjonelle interaksjoner tilsier at PFC er med på å modulere aktiviteten i disse limbiske områdene, samt for den kontekstuelle informasjonen (hippocampus) og den emosjonelle informasjonen (amygdala) som når NAc. Det er også i denne funksjonelle/neuroanatomiske rammen at NAc har blitt foreslått å spille sentrale roller for koblingen mellom limbisk informasjon og motorisk atferd (Mogenson et al., 1980; Grace et al., 2007)

PFC sine forbindelser til limbiske områder gjør en hierarkisk kontroll av målrettet atferd mulig (Fig 3). PFC sender glutamatergiske signaler til hippocampus og amygdala, som i sin tur modulerer aktiviteten i NAc. Dopamin- og acetylkolin-nevroner i hjernestammen og basale forhjernen / septale områder, som sender signaler til NAc, hippocampus og amygdala, reguleres også via PFC sine glutamatergiske forbindelser, og virker å være særlig relevant i modulering av motorisk, emosjonell og hukommelsesrelatert funksjon. Både fysiologiske og patologiske endringer i PFC, inklusive effekter av binyresteroider, påvirker aktiviteten på disse limbiske områdene og den korresponderende atferden (Del Arco & Mora, 2009).



Figur 3: Skjematisk representasjon av prefrontal cortex (PFC) sin regulerende rolle i forhold til hippocampus, nucleus accumbens (NAc) og amygdala. For nærmere beskrivelse, se hovedteksten. DA – dopamin; ACh – acetylkolin; Glu – glutamat; GABA – γ -aminobutyrat. Figuren er laget med [BioRender.com](https://www.biorender.com) og basert på illustrasjon i Del Arco & Mora, 2009.

2.1.2 Stressets sammenheng med angst og depresjon

Vi har nå sett i detalj på hvordan stress-systemet er bygd opp og hvilke responser en stressfull situasjon kan utløse. Selv om responsene spiller en fundamental rolle for overlevelse, er det også sterkt relatert til en rekke psykiske lidelser, inkludert depresjon, angst og post-traumatisk stresslidelse (PTSD) (Ruiz et al., 2007; Heim et al., 2008; Martin et al., 2009; Walsh, 2011; Saveanu & Nemeroff, 2012; Nemeroff, 2016). Problem knyttet til stressresponsen oppstår dersom systemet stadig aktiveres, tross for at stress-triggeren er borte, eller når systemet overaktiveres og den nevroendokrine responsen ikke står i proporsjon til stress-triggeren. I dagens samfunn opplever de færreste mennesker de samme fysiske farene som våre forfedre gjorde. Likevel vil psykiske påkjenninger oppfattes som fiendtlige og således aktivere det samme systemet, men fremfor en rask aktivering og deaktivering (som når et rovdyr i leiren

blir drept), kan det moderne mennesket stilles ovenfor psykiske påkjenninger som gir en vedvarende aktivering (Folkow, 2001; Spencer & Deak, 2017). En slik aktivering av stresssystemet kan føre med seg en rekke negative effekter som påvirker hele organismen. Blant annet, kan kronisk stress være en trigger og prediktor for angst og depresjon (McEwen, 2008). Dette er et forhold som får økende oppmerksomhet og som strengt tatt skyldes en 'mismatch' mellom det moderne samfunnets utvikling på den ene siden, og mennesket som biologisk organisme på den andre. Jeg vil presentere det kliniske aspektet av angst og depresjon, som vi skal se har flere likhetstrekk med stressresponsen.

2.1.2.1 Klinisk aspekt av stress

Sammenhengen mellom stress og psykosomatiske sykdommer er kompleks. Hvor mottakelig man er for stress varierer fra person til person. Genetikk (sårbarhet, stresshåndtering, type personlighet) og sosial støtte, er alle eksempler på faktorer som kan påvirke denne mottakeligheten (se avsnitt 4.4.2). Den store variasjonen i mottakelighet av stress gir seg også i utslag i ett vidt spekter av kliniske tegn og symptomer hos pasienter. For å nevne eksempler på noen vanlige somatiske lidelser, kan langvarig stress bidra til endring av syremiljøet i magesekken med økt fare for magesår, utvikling av diabetes mellitus gjennom endring av insulinbehovet, oppbygging av plakk i arterier med fare for hjerteinfarkt og hjerneslag, samt suppresjon av immunsystemet som blant annet kan øke risiko for infeksjoner (se 4.4.3). En vitenskapelig studie har også sett en sammenheng mellom stress, tumorutvikling og suppresjon av såkalte 'natural killer' (NK)-celler (NK-celler er aktivt involvert i å nedkjempe metastaser og tumorceller). Det finnes dog så langt ingen vitenskapelige beviser for en direkte kausal relasjon mellom suppresjon av immunsystemet som følge av stress og utvikling av kreft (Salleh, 2008).

På den andre siden av det kliniske spekteret kan stress også bidra til utvikling av psykiske lidelser, slik som angst og depresjon. Forskning har vist at korrelasjonen mellom stressfulle livshendelser og psykiske lidelser er større enn korrelasjonen mellom stress og somatisk sykdom. Den sterkeste sammenhengen med psykiske sykdommer finner man ved neuroser, i forbindelse med depresjon og schizofreni (Salleh, 2008).

2.1.2.2 Klinisk aspekt av depresjon og angst

Pasienter med depresjon og angst kan oppvise psykologiske så vel som somatiske symptomer, og disse kan variere stort fra pasient til pasient.

Depresjon er en tilstand som karakteriseres ved senket stemningsleie, anhedoni (interesse- og gledesløshet) og letargi (energitap eller økt tretthet) (Malt, 2022). Det finnes forskjellige former for depresjon og forskjellige kilder definerer disse ulikt. Ifølge WHO sitt klassifiseringssystem, ICD-11, kan man dele depresjon inn i 5 varianter: depressive episoder; tilbakevendende depressiv lidelse; dystym lidelse (lette til moderate depresjonssymptomer); og blandet angstlidelse og depressiv lidelse. I tillegg kan depresjon komme som en del av forløpet av andre diagnoser, slik som bipolar lidelse, schizofreni og demens (WHO ICD-11, 2022).

Et velkjent scoringsskjema som benyttes i klinisk sammenheng for å avgjøre dybden av depressive symptomer er MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale). Viktige punkter i dette skåringskjemaet er tristhet, indre spenning, redusert nattesøvn, svekket appetitt, konsentrasjonsvansker, initiativløshet, svekkede følelsesmessige reaksjoner, depressivt tankeinnhold og suicidal tanker (Malt, 2019). Det er også viktig å huske på at depresjon kan manifestere seg ved fysiske symptomer. Noen eksempler er fatigue, muskel- og leddsmerter, magesmerter, fordøyelsesplager og hodepine (Rao, 2009).

Angst defineres som en midlertidig emosjonell respons som følge av potensielt skadelige situasjoner, hvor sannsynligheten for en medfølgende skade er lav eller usikker (Goes et al., 2018; Spielberg et al., 1983; Takagi et al., 2018). Den emosjonelle responsen kan oppleves som en følelse av uro, anspenning og nagende forventning/frykt om at noe farlig kan hende, eller en overdreven fryktreaksjon på en hendelse (Skre, 2019). Angst kan utvikle seg til ulike varianter av angstlidelser og da som følge av en langvarig og unormal fryktrespons (Craske & Stein, 2016). Angstlidelsene kan presentere seg på flere forskjellige måter og dette gir grunnlag for å skille de ulike typene. Vi deler gjerne angstlidelsene opp i fem hovedtyper: generalisert angstlidelse; panikklidelse; fobier; posttraumatisk stresslidelse (PTSD); og tvangslidelser (Helsenorge, 2018). Ifølge Folkehelseinstituttet (FHI) vil i dag om lag én av fire nordmenn rammes av en angstlidelse i løpet av livet, og cirka 15 prosent i løpet av et år (Folkehelseinstituttet, 2021). Til tross for den store hyppigheten av angstlidelser finnes det ikke ensartede behandlingsmetoder (Craske & Stein, 2016).

I forbindelse med angst vil noen vanlige fysiske symptomer være magesmerter, muskelsmerter, hodepine, rask respirasjon, hjertebank, svette, skjelving og svimmelhet. Psykologiske symptomer kan være en følelse av apati, panikk og nervøsitet, særlig i sosiale settinger, plager med å konsentrere seg, irrasjonelt sinne, og uro (Craske & Stein, 2016; Helsenorge, 2018). Dersom det skal være mulig å behandle disse tilstandene, må en forstå de grunnleggende mekanismene bak stressresponsen og deretter hva det er som ikke fungerer hos pasienten med angst og depresjon.

2.2 Formål med oppgaven

Stressresponsen er et system som er godt konservert gjennom evolusjonen og er utbredt i hele dyreriket. Dette vitner om dens viktighet for overlevelse. I bestemte situasjoner kan systemet overaktiveres og det kan oppstå patologiske tilstander, for eksempel angst og depresjon.

Hovedfokus for denne avhandlingen er å oppsummere ny viten knyttet til patofysiologien av stress, angst og depresjon. Det blir viktig å beskrive de bakenforliggende mekanismer og hva det tilsier i forhold til eventuelle nye terapeutiske mål.

3 Materiale og metode

Denne avhandlingen representerer en ren litteraturoppgave, hvilket betyr at metodikken begrenser seg til bibliografisk litteratursøk. I denne sammenhengen har jeg benyttet forskjellige databaser, slik som **Scopus, Web of Science, Medscape, Pubmed og aktuelle bøker.**

Et litteratursøk er et middel og ikke et mål. Derfor har det viktigste vært å finne relevant litteratur, hvilket har blitt gjort. Jeg har i den forbindelse benyttet følgende søkeord, i forskjellige kombinasjoner:

Stress, anxiety, depression, pathology, (underlying) mechanisms, biochemistry, molecular, genetic, gene expression, therapy, hereditary, medical illness, psychiatric illness, personality, HPA, cortisol, glucocorticoids, serotonin, dopamine, epinephrine, norepinephrine, glutamate, GABA.

Deretter har jeg lagt fokus på særlig review-artikler i anerkjente tidsskrifter og som har vært sitert flere ganger. Fra disse har jeg søkt meg videre til ytterligere artikler med relevans for tematikken (edderkoppnett).

I et litteraturstudium gir det liten mening å ha et separat Resultat-avsnitt. Jeg har derfor gjort slik som ofte gjøres i både 'primary literature' og i review-sammenhenger, og slått sammen Resultat- og Diskusjons-avsnittene.

4 Resultater og diskusjon

Vi har sett på hvordan stressresponsen har spilt en helt avgjørende evolusjonsmessig rolle for organismenes overlevelse, men også at en overaktivering av stress-systemet kan bidra til utvikling av psykiske lidelser, som angst og depresjon. Jeg har i innledningen beskrevet kliniske aspekter ved disse lidelsene. I dette avsnittet vil jeg gjengi funnene av min gransking av forskningen innen feltet, hvor jeg har hatt fokus på lidelsenes patofysiologi, deres bakenforliggende mekanismer og hvordan dette kunnskapsgrunnlaget har vært med på å forme nåværende behandling. Til sist gir jeg en kort oversikt over mulige mål for fremtidig terapeutisk behandling som har blitt identifisert gjennom studier av lidelsenes mekanistiske grunnlag.

Det er gjennomført omfattende forskning om angstens og depresjonens patofysiologi. Flere store fremskritt rundt de bakenforliggende mekanismene er gjort, men resultatene viser også at årsakssammenhengene er komplekse og vidtfaunende (se for eksempel (McEwen et al., 2016)). Dette gjør at det fortsatt ikke foreligger enkle og entydige retningslinjer for behandlinger av disse tilstandene (Dai et al., 2019). Det er kjent at sykdomsuttrykk har en genetisk komponent (se avsnitt 4.4.2), som sammen med miljømessige faktorer (for eksempel opplevelser i oppvekst, familierelasjoner, arbeidsstatus og søvn) innvirker på hvem som er disponert for å utvikle angst og depresjon (Hellwig & Domschke, 2019). Jeg vil starte med å beskrive grunnleggende fakta og teorier om depresjonens og angstens patofysiologi (avsnitt 4.1, 4.2). Deretter vil jeg fremheve viktig forskningsmetodikk som benyttes for å avdekke nye årsakssammenhenger (4.3), før jeg beskriver nyere funn som er gjort ved bruk av slik metodologi (4.4). Til slutt gir jeg en oversikt over nye (mer eller mindre lovende) behandlingsmuligheter som peker seg ut fra slik forskning (4.5). Siden de to lidelser involverer mange av de samme anatomiske strukturene og nevroendokrine koblingene, og siden også forskningsmetodikken rundt, og de terapeutiske mulighetene disse peker på, har mange fellestrekk, vil jeg omtale disse forholdene samlet, med henvisning til den ene eller andre lidelsen der nødvendig. Depresjon og angst har begge sin rot i den grunnleggende stressresponsen, noe som gjør det særlig viktig å vurdere disse i sammenheng (Daviu et al., 2019).

4.1 Patofysiologi av depresjon

Forskningen har vist at depressive symptomer er knyttet til flere funksjonelle endringer i hjernen og det limbiske system, og dermed trolig er relatert til en dysfunksjon i kommunikasjonen mellom det limbiske system og kortikale regioner (Leuchter et al., 2012). Det foreligger observasjoner som tilsier at flere av disse endringene kan tillegges særlig vekt som en mulig bakenforliggende årsak. Blant disse kan nevnes monoaminerg neurotransmisjon, dysfunksjon av HPA-aksen, forstyrrelser i døgnrytme, nedsatt immunforsvar, og strukturell og funksjonell abnormalitet av emosjonsregulering (So et al., 2019). Først presenteres noen av de strukturelle endringene som er oppdaget ved depresjon. Monoamin-hypotesen, som deretter presenteres, er særlig viktig da den kan bidra til å forklare virkningsmåten til flere av dagens antidepressive medisiner. De såkalte nevroendokrin- og nevrotrofinhypotesene beskriver ytterligere to mekanismer som spiller en sentral rolle, og som kobler depresjonslidelsen til vedvarende stress.

4.1.1 Strukturelle endringer knyttet til depresjon

Imaging-teknikker (se 4.3.2) har tilført viktige bevis for at psykologiske symptomer og avvikende atferd hos pasienter med depresjon er nært relatert til strukturelle og funksjonelle abnormaliteter i spesifikke hjerneområder. Det er vist morfologiske forskjeller i en rekke hjerneregioner, inkludert frontallappen, temporallappen, og limbiske system hos personer med depresjon, sammenlignet med friske personer (Dai et al., 2019).

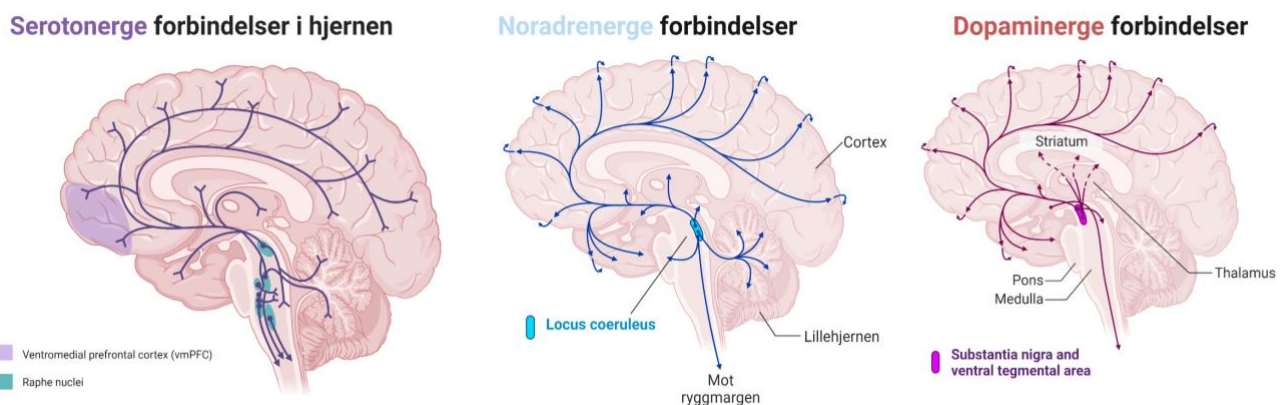
Cingulate cortex er en del av hjernen som sitter i det mediale aspektet av hjernebarken (lokalisert like i nærheten av PFC). Dens fremre del, kalt fremre cingulate cortex ('Anterior Cingulate Cortex'; ACC), er gjentatte ganger vist å spille en rolle i emosjoner, hvor én av dens deler, 'pregenual del', aktiveres ved belønning, mens en annen 'supracallosal del' aktiveres av straff (Rolls, 2009, 2014; Vogt, 2009, Grabenhorst & Rolls, 2011). I tillegg finnes det en tredje del av ACC, kalt 'subcallosal del', som har vært implisert i depresjon, hvilket er vist både ved endring av metabolsk aktivitet (Mayberg et al., 1999; Konarski et al., 2009; Hamani et al., 2011) og volum av grå substans i hjernebarken (Bora et al., 2012). Det er vist en nedsatt kobling mellom den subgenueal cingulate cortex (et område innad den tredje delen, 'subcallosal part') og precunues (et område i parietallappen involvert i episodisk hukommelse, selvrefleksjon og bevissthet) ved alvorlige depressive lidelser (Connolly et al., 2013). På bakgrunn av dette er stimulering av den subcallosal cingulate cortex brukt flere

ganger for å behandle depresjon (se for eksempel: Drevets et al., 1997; Mayberg, 2003; Johansen-Berg et al., 2008)

Funksjonell kobling defineres som en tidsrelatert korrelasjon i aktivitet mellom en rekke hjerneregioner. Hver hjerneregion er således sammenkoblet og utgjør et nettverk med høy kompleksitet. Disse hjernenettverkene spiller en viktig rolle i kognitiv og emosjonell prosessering (Park & Friston, 2013). Studering av denne funksjonelle koblingen er et fundamentalt verktøy i å forstå hjerneregioner med endret kommunikasjon ved mentale lidelser (Deco & Kringelbach, 2014). Endringer i koblingen innad i ACC og med andre områder har blitt vist å spille en viktig rolle ved depresjon (Greicius et al., 2007; Connolly et al., 2013; Kaiser et al., 2015; Mulders et al., 2015; Lichenstein et al., 2016).

4.1.2 Monoamin-hypotesen

Monoaminer er en betegnelse på kjemiske stoffer, aminer (nitrogenholdige organiske baser), som inneholder kun én aminogruppe (-NH₂). En rekke monoaminer dannes i kroppen fra aminosyrer og flere av disse spiller en viktig rolle som signalstoffer/nevrotransmitttere i hjernen. Serotonin, noradrenalin og dopamin er eksempler på svært viktige monoamingergiske nevrotransmitter (Store norske leksikon, *Monoaminer*, 2020).



Figur 4: Oversikt av serotonerge, noradrenerge og dopaminerge baner. Monoaminhypotesen foreslår en nedsatt aktivitet i disse baner ved depresjon. Figuren er modifisert fra «Hypothalamic-Pituitary-Organ Axis with Cellular Effect (Layout)» av BioRender.com (2022). Hentet fra <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Monoamin-hypotesen foreslår at en reduksjon av den monoamingergiske nevrotransmisjonen i sentralnervesystemet, som følge av redusert produksjon/lagring av serotonin-, noradrenalin- og/eller dopamin, er en viktig mekanisme for utløsning av depresjon (Stahl, 1998). Serotonin

antas å ha en nøkkelrolle gjennom å regulere andre neurotransmittersystemer, og ved redusert serotoninaktivitet vil også de andre systemene bli dysfunksjonelle. Det er mange empiriske indikasjoner på en årsakssammenheng mellom dette og psykiske lidelser: nedsatt serotoninergisk transmisjon er knyttet til økt aggressiv atferd, impulsivitet og selvmordsrisiko; nedsatt noradrenergisk transmisjon kan knyttes til hjelpeløshet, nedtrykthet, tristhet og tomhetsfølelse, mens nedsatt dopaminergisk transmisjon er knyttet til anhedoni og redusert interesse for gledesfylte aktiviteter (Del Arco & Mora, 2009).

En av de tidligste funnene om at monoaminers funksjon kan være påvirket ved depresjon kom i rapporter fra 1950-tallet. Her ble det vist at den antihypertensive medisinen, reserpin, i større doser kunne tømme monoaminlagre i sentralnervesystemet og således inducere depresjon. Flere tiår senere siteres denne ‘depressogene’ effekten av reserpin vidt som støtte for monoamin-hypotesen (se f.eks. Janiack et al., 1993; Feldman et al., 1997; Musselman et al., 1998) Likevel, er det i senere tid stilt spørsmål om reserpin egentlig bidrar til depresjon. Faktisk, argumenterer Healy (1997, 2002) for at reserpine kan fungere som en antidepressantia, hvilket ville stride mot den kjente kunnskapen monoaminhypotesen (Bausmeister et al., 2003). Dette understreker at patofysiologien rundt depresjon er mer kompleks enn som så.

4.1.3 Nevroendokrin-hypotesen

Nevroendokrin-hypotesen tar utgangspunkt i at man ved kronisk stress vil ha en økt aktivering av HPA-aksen (se avsnitt 2.1.1.2) over lengre tid (Stahl, 2000). Vanligvis vil det være et tett samspill mellom amygdala og hippocampus i å regulere frislipp av ‘cortikotropin releasing hormone’ (CRH) fra hypothalamus, hvor amygdala har en stimulerende rolle, mens hippocampus har en inhiberende. Hypotesen tilsier at den inhiberende kontrollen fra hippocampus reduseres ved depresjon og at dette skjer som følge av økte kortisolnivåer over tid. Amygdala vil dermed få en relativt større innvirkning på hypothalamus og forårsake ytterligere kortisolproduksjon. Vi opprettholder derfor en kronisk økning i produksjonen av CRH, som gir økt ACTH og påfølgende økte kortisolnivåer. Dette kan fortsette inntil den normale kontrollen over systemet (via negativ tilbakekopling) opphører å fungere, hvorpå kronisk økte kortisolnivåer vil kunne forårsake atrofi/skader i hippocampus (se 4.1.1), hvilket gir ytterligere svekket evne til å kontrollere frislipp av CRH fra hypothalamus (Kim et al., 2016).

At hippocampus sin inhiberende effekt på glukokortikoidfrigjøringen blir redusert synes å ha sammenheng med en endring i funksjonen til glukokortikoidreseptorer (GR). GR er utbredt i hippocampus og er ansvarlig for feedback mekanismen som regulerer HPA-aksen (Anacker et al., 2011). Når GR i hippocampus registrerer et forhøyet nivå av kortisol vil signaler fra hippocampus normalt føre til en redusert produksjon av CRH i hypothalamus, som dermed demper frisettingen av kortisol. Pasienter med depresjonssymptomer oppviser en desensitivisering av GR, som gjør at denne tilbakekoblingsmekanismen er sterkt hemmet, med vedvarende forhøyet glukokortikoidnivå som resultat. En desensitivisering av GR i hippocampus, i sammenheng med hyperaktivering av amygdala, kan forklare hvorfor enkelte er mer utsatte for depresjon enn andre (Kim et al., 2016).

4.1.4 Nevrotrofin-hypotesen

Nevrotrofin-hypotesen har flere likhetstrekk med neuroendokrin-hypotesen, og tar også utgangspunkt i kortisol som årsak til atrofi av hippocampus (Lupien et al., 1998). En grunn til atrofien kan være en redusert produksjon av *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). BDNF er et molekyl involvert i forandring av plastisitet og uttrykket av molekylet har betydning relatert til læring og hukommelse. BDNF er proteiner som stammer fra forløperen, proBDNF, som lagres i dendritter og aksoner på neuroner. Dette uttrykkes flere steder i hjernen, blant annet hippocampus, amygdala, cerebellum og cerebral cortex (Miranda et al., 2019) Ordet neurotrofisk stammer fra gresk (*neuro=nerve, trofi=ernæring*) og er beskrivende for proteinets viktige rolle for vedlikehold og vekstdifferensiering av neuroner og synapser (såkalt neurogenese). BDNF innvirker på både det sentrale- og perifere nervesystem, men har særlig stor betydning for neurogenesen i hippocampus. Degenerering av dendritter hos hippocampus-nevroner, som sees i forbindelse med både angst og depresjon (se 4.1.1. og 4.2.1.), kan f.eks. reverseres dersom BDNF-produksjonen økes ved over-ekspressjon av BDNF-gener hos transgene mus (Govindarajan et al., 2006). Ved reduserte nivåer av BDNF får man økte mengder frie radikaler som skader nevronene og derfor kan gi redusert kontroll over HPA-aksen (Smith et al., 1995). Nevrotrofin-hypotesen kan også forklare hvorfor positive virkninger av antidepressiva lar vente på seg i flere uker (se 4.5.1.1), da det tar tid å øke BDNF-nivåer i hjernen. I tillegg tar det enda lengre tid å se effektene av økte BDNF-nivåer i form av neurogenese og normalt vedlikehold av synaptiske prosesser (Duman & Li., 2012).

4.2 Patofysiologi av angst

Selv om sammenhengen mellom psykologisk stress og angst kan virke intuitiv, er det biologiske nyanser som skiller de to tilstandene. Flere tiår med forskning på psykologi, etiologi og nevrofysiologi viser overlappende nevralt strukturer for de to psykobiologiske tilstandene. Likevel er den direkte sammenhengen og koblingen mellom stress og angst ikke fullstendig klarlagt (Daviu et al., 2019).

En stressrespons kan komme som et resultat av en reell eller tolket trussel (stressor), og kan defineres som en unntakstilstand hos en organisme i respons til en trussel mot dens homeostase (Chrousos, 2009; Selye, 1936). Bruken av begrepet 'tolket' trussel er helt sentral da det introduserer en avgjørende faktor om *forventning* (De Kloet et al., 2005; Koolhaas et al., 2011). Konseptet om 'en forventning' er kritisk for å forstå sammenhengen mellom stress og angst. Ifølge *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)* (American Psychiatric Association, 2013), kan frykt og angst defineres henholdsvis: «Frykt er en emosjonell respons til en reel eller tolket nært forestående trussel, mens angst er en forventning om en fremtidig trussel». Dermed er det en forskjell på den emosjonelle responsen kroppen gjennomgår når man møter en aggressiv hund, i forhold til den angsten man føler på når man vet man skal på besøk til en venn som har en aggressiv hund (Daviu et al., 2019).

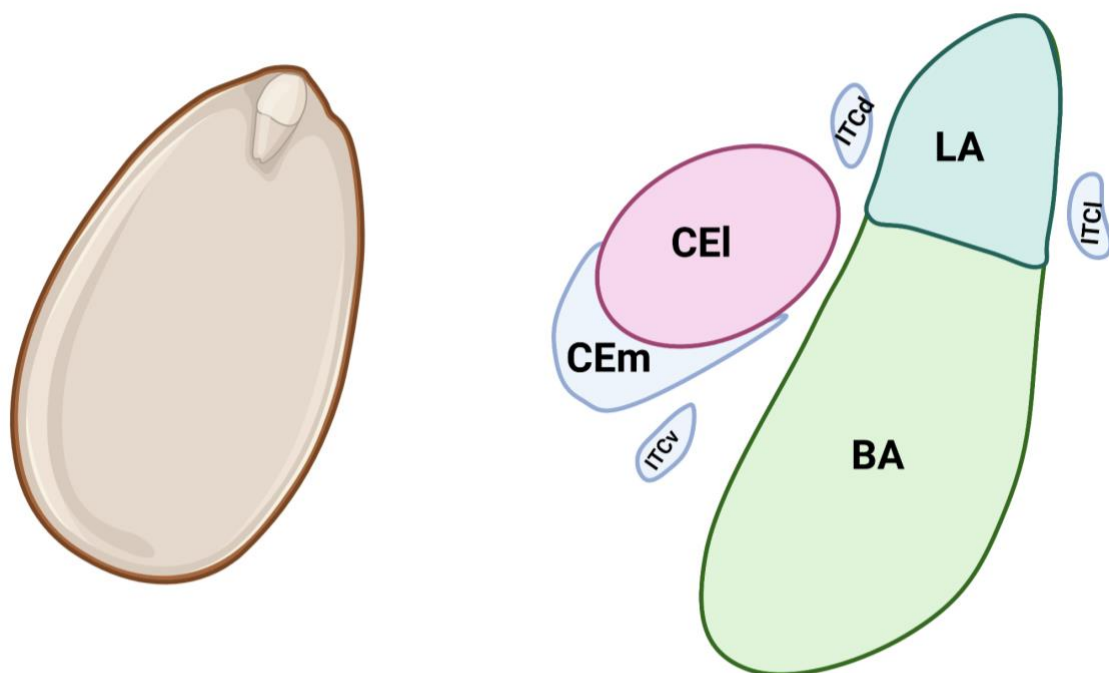
4.2.1 Strukturer av betydning ved angst

Over de siste 20 årene, har billedundersøkelser identifisert flere hjerneområder, inkludert hypothalamus, amygdala, prefrontal cortex og kjerner i hjernestammen, som er aktive både under stress og angstreponser hos friske individer (Mobbs et al., 2007; Takagi et al., 2018). Interessant nok er undergrupper av diverse hjerneområder (bl.a. basolaterale nucleus av amygdala (BLA), medial prefrontal cortex (mPFC), locus coeruleus (LC), i tillegg til det belønningsprosesserende området nucleus accumbens (NAc)), tilsynelatende påvirket i både stress- og angstlidelser (Calhoun & Tye, 2015; Etkin & Wager, 2007; Sailer et al., 2008)

Denne sammenkobling av nevralt kretser som kontrollerer både stress og angst underbygger en sterk korrelasjon mellom stressopplevelser og angst i både friske og patologiske tilfeller. Derfor vil en endring i en slik sammenkobling mellom hjerneregioner som påvirker både stress- og angstferd kunne bidra til etiologien av psykopatologiske tilstander, som for eksempel generalisert angstlidelse (GAD), sosiale angstlidelser eller post-traumatisk stresslidelse (PTSD) (Daviu et al., 2019).

4.2.1.1 Det basolaterale området av amygdala og sammenhengen med angst

Bruk av dyremodeller (se avsnitt 4.3.1) har kunnet påvise nevropatologiske forandringer i hjernens aktivitet ved angstlidelser, hvor man blant annet har sett en økt aktivitet i amygdala (Drevets & Raichle, 1992). Amygdala består av en rekke kjerner (Fig 5), og særlig relevant er det basolaterale området (BLA) som er aktivert ved ubevisst frykt. BLA har en nøkkelfunksjon i å kode emosjonell kontekst med opplevelser og er derfor av stor betydning for atferdsresponsen (Etkin et al., 2004). Regionen mottar en rekke sensoriske input fra ulike modaliteter og projiserer output som kontrollerer atferdsresponsen (Janak & Tye, 2015; McDonald, 1998). Det er vist at det er særlig BLA som oppviser hyperaktivitet ved angstlidelser og akutt stress er vist å forårsake en signifikant vekst hos dendrittenes spinae i neuroner i BLA hos hannrotter (Mitra et al., 2005). BLA er alltid interaktiv og modulerer fryktinstrykk. Dersom den er overaktiv, kan vi få en overrespons til frykt uten at vi frivillig og bevisst evner å kontrollere det (Siuda et al., 2015).



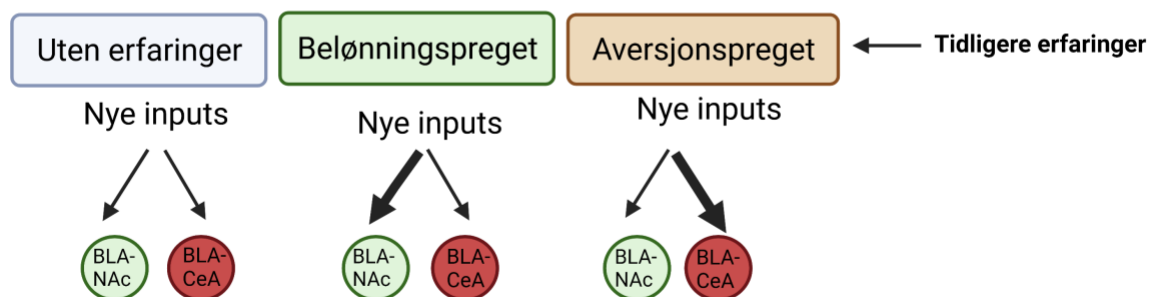
Figur 5: Til venstre formen av en mandel, til høyre vises anatomen av amygdala fra mus (derav dens navn, mandelkjernen). Den basolaterale kjernen av amygdala (BLA) består av den basale (BA) og den laterale (LA) kjernen. Den sentrale kjernen av amygdala (CeA) består av en centromedial (CEm) og centrolateral (CEl) kjerne. De interkalerte celledmassene inkluderer den dorsale (ITCd), ventrale (ITCv), og laterale (ITCl) ansamlingen av celler. Figuren er laget med [BioRender.com](https://www.biorender.com) og er basert på både illustrasjon og tekst fra Orion et al., 2015.

Studier har vist at de neuroner som forbinder BLA til andre områder av hjernen har ulike betydninger i forhold til kontroll av den emosjonelle responsen (hvor responsen avhenger av det spesifikke området). BLA-neuroner som danner synapser med NAc har en sammenheng med atferd hvor man søker etter belønning. Dette til forskjell fra de neuroner som danner synapser med den sentrale kjernen av amygdala (CeA), som er forbundet med unngåelsesatferd (Namburi et al., 2015). BLA danner også synapser med ventrale del av hippocampus (vHPC). Aktivering av disse forbindelsene er tilstrekkelig for å danne en anxiogen respons i sanntid. Men, en inhibering av koblingene vil også kunne forårsake en anxiolytisk (angstdempende) effekt (Fig 6) (Felix-Ortiz et al., 2013).

Optogenetisk aktivering



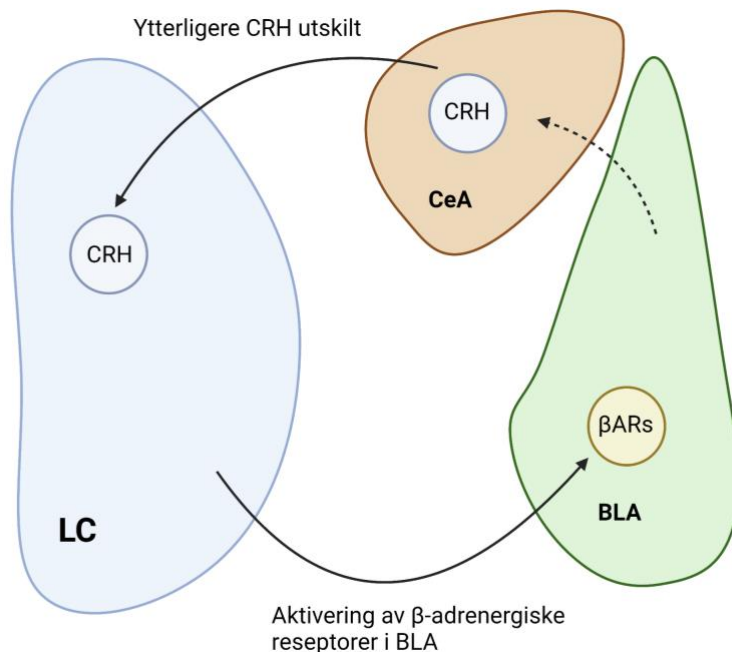
Synaptisk plastisitet



Figur 6: Optogenetisk aktivering. Indusert aktivering av synapser fra BLA til henholdsvis NAc, CeA og vHPC ved en teknikk kalt optogenetisk aktivering. Induksjonen av de ulike baner gir respektive resultater; selvstimulering/belønning, unngåelsesatferd og angstlignende atferd. **Synaptisk plastisitet.** En prosess hvor nevroner styrkes eller svekkes som følge av økt eller redusert aktivitet i deres nervebaner. Dette vil kunne gi en økt tendens til aktivering av enten BLA-NAc eller BLA-CeA forbindelser ved nye stimuli. Det fungerer dermed som en 'indre hukommelse' i synapsene, hvor en hyppig aktivert bane lettere aktiveres ved nye situasjoner. Figuren er laget med BioRender.com og basert på illustrasjon fra Daviu et al., 2019.

4.2.1.2 Locus coeruleus noradrenergiske system

Locus coeruleus noradrenergiske system (LC-NE) har forbindelser vidt over hele hjernen (Fig 3) (Schwarz et al., 2015) og den er også relatert til både fysiske og emosjonelle responser til stress (Berridge & Waterhouse, 2003; Valentino & Van Bockstaele, 2008), så vel som for hukommelse knyttet til unngåelsesatferd (Roozendaal et al., 2008). Noradrenalin, som frislippes ved akutt stress, induserer en akutt angstrespons som bidrar til økt årvåkenhet hos organismen (se 2.1.1.1) (Berridge & Waterhouse, 2003; Sara & Bouret, 2012). Akutt stress medfører en tydelig økning i den toniske fyringsraten i LC-NE (Valentino & Van Blockstaele, 2008). Denne økte fyringen er assosiert med angstlignende atferd (McCall et al., 2015). Videre er det foreslått at denne økte aktiviteten kommer som et resultat av synaptisk input fra LC, hvor CRH har en stimulerende rolle på de lokale CRH-reseptorer (derav sammenheng med stressaksen). McCall og hans medarbeidere viste også at optogenetisk aktivering av LC-NE fibre i BLA medførte frislipp av noradrenalin til BLA (McCall et al., 2015). Dette ga en forklaring på hvordan en akutt stressrespons kunne bidra til angst- og stresslignende atferd også gjennom en aktivering av β -adrenergiske reseptorer i BLA (Chang & Grace, 2013). LC-NE neuroner er også vist å ha en preferanse for å aktivere BLA-neuroner som forbinder videre til ventrale hippocampus og den sentrale kjernen av amygdala (CeA) som begge er forbundet med angstrelatert atferd (Beyeler et al., 2018; Felix-Ortiz et al., 2013; Namburi et al., 2015). Slik kunnskap er med på å forklare hvordan den tette nevralkretsen mellom stress og angst kan være med på å bidra til angstrelatert atferd.



Figur 7: Nevrale kretser og molekulære mekanismer for stress og angst. LC-NE forbindelser til BLA og øker angstrelatert atferd gjennom virkning på β -adrenergiske reseptorer i BLA (β ARs) og gjennom videre forbindelser til CeA. LC: locus coeruleus, BLA: basolateral amygdala, CeA: central amygdala, NAc: nucleus accumbens, CRH: corticotropin-releasing hormone. Figuren er laget med [BioRender.com](https://www.biorender.com) og basert på illustrasjon fra Daviu et al., 2019.

4.2.1.3 Strukturelle endringer i hippocampus

Studier av pasienter med posttraumatisk stresslidelse (PTSD) viser reduksjoner i vevsmengden i hippocampus og fremre cingulate cortex (ACC), økning i amygdala funksjon, samt redusert funksjon i mPFC/ACC-funksjon (Bremner, 2006)

Forskning på rotter har vist at kronisk stress induserer nedbryting av dendritter på neuroner i hippocampus (McEwen, 1999; Christian et al., 2011), hvilket kan kobles til tap av bestemte hukommelsesfunksjoner, inklusive frykt-erindringer (Pugh et al., 1997). Slike effekter er tett knyttet til stressindusert overaktivitet i glutamergiske neuroner (se avsnitt 4.2.2), da degenerering av dendritter blant annet uteblir hos genmanipulerte dyremodeller som mangler de glutamatergiske NMDA-reseptorene, selv om slike dyr ellers oppviser den vanlige og forventede overaktivering av HPA-aksen (Christian et al., 2011). Tilsvarende kobling mellom degenerering og eksitatoriske aminosyrer sees i PFC i forbindelse med stress (Martin & Wellman, 2011). Ved siden av glukokortikoider og glutamat-reseptorer har også en rekke andre faktorer vist seg å medvirke i slik nevronal re-modellering. Disse funnene og deres implikasjoner omtales nærmere i avsnitt 4.4.1.3.

Det synes dessuten å være en link mellom stress/angst/depresjon og volum og nevronantall i gyrus dentatus i hippocampus, hvor antall celler reduseres i forbindelse med kronisk stress (Pham et al., 2003). Tap av nevroner kan imidlertid ikke alene forklare utviklingen av angst/depresjon, da flere antidepressiva som gir lettelse i lidelsen virker på helt andre områder enn neurogenese, så som restrukturering av dendritter og synapsefunksjoner (Bessa et al., 2008). Obduksjonsdata fra mennesker som har hatt angst-/depresjonslidelser støtter dette, da degenerering av nerve-vev i hippocampus sjelden kan påvises, mens andre strukturelle endringer kan sees (redusert nukleus-størrelse, reduserte glia-tall, dendritt-degenerering (Stockmeier et al., 2004)

4.2.2 Biokjemiske endringer knyttet til angst

Angstlidelser kan oppstå som en langvarig og overdrevet frykt-/stressrespons. Pasienter med angstlidelser oppviser en overaktiv amygdala-respons til opplevelser som oppfattes som angstdrivende. Dersom prefrontal cortex dessuten har en nedsatt effekt, vil dette kunne medføre at individet overreagerer på hendelser som normalt ikke ville oppfattes som truende.

Liksom ved depresjon (avsnitt 4.1.3), vil en vedvarende aktivering av HPA-aksen i en slik sammenheng kunne lede til kronisk angst.

Men selv om glukokortikoidene og en overaktivisering av HPA-aksen spiller en sentral rolle i angstlidelser, arbeider disse steroidhormonene ikke alene i stressresponsen. Det er også, som allerede omtalt, andre mediatorer involvert i stress forandringer, deriblant eksitatoriske aminosyrer (EAA; (med glutamat som et viktig eksempel), og deres tilknyttede reseptorer. Monoaminene noradrenalin, serotonin og dopamin, sammen med glutamat og γ -aminobutyrinsyre (GABA), er alle nevrotransmittere med stor betydning for opplevelsen/persepsjon av angst, så vel som av depresjon (4.1). Det sympatiske nervesystemet, som står for 'fight-or-flight'-responsen, står for medieringen av de fleste symptomene knyttet til angst, hovedsakelig som følge av frigjøring av adrenalin og noradrenalin. Glutamat er den primære eksitatoriske transmittersubstansen i sentralnervesystemet, mens GABA (og også glysin) er eksempler på viktige inhibitorisk aminosyrer. Balansen mellom glutamat og GABA er helt avgjørende for hjernens funksjon, og overaktivert glutamatfrigjøring kan kobles til utvikling av angstatferd, mens GABA-frigjøringen er sterkt redusert hos slike individer (Magarinos et al., 1997, Wierońska et al., 2011).

4.3 Forskning om depresjon og angst - modeller

4.3.1 Dyremodeller

Dyremodeller for frykt kan hjelpe oss å forstå angst- og depresjonslidelser hos mennesker, da mange responser til fryktstimuli er konservert på tvers av arter. Mens majoriteten av dyrestudier benytter gnagere, har viktig kunnskap fremkommet ved bruk av primatmodeller. Rhesusaper (*Rhesus macaque*) passer ideelt som modell for angst hos mennesker, da de som primater er veldig like mennesker i uttrykk av sosial og følelsesmessig oppførsel, har omsorg for barn, samt deres tidlige kognitive utvikling ligner mønstrene som man ser hos mennesket og påvirkes av de samme stressorene som mennesker påvirkes av (Fox & Kalin, 2014). Denne likheten gir mening i lys av den forholdsvis korte genetiske avstanden mellom mennesker og rhesusaper, hvilket viser seg i likheter i deres hjernestruktur og funksjon (f.eks. prefrontal cortex og amygdala), men også i faktorer som påvirker hjerneutviklingen (Kalin, 2017). Ved bruk av egnede dyremodeller vil invasive eller etisk problematiske studier som ikke ville la seg utføre på mennesker, være mulige å gjennomføre (for eksempel genetiske manipulasjoner (knockout) eller andre metoder for å påvirke genuttrykk (virale vektorer) – se avsnitt 4.3.3).

For å studere angst/depresjon i en dyremodell er det nødvendig å etablere protokoller som skaper ‘standardiserte’ responser. Direkte øyekontakt fra menneske som stirrer på rhesusaper fremkaller aktiv ‘fight-or-flight’ oppførsel, med kombinasjon av truende og underkastende oppførsel mot det stirrende mennesket. Aper demonstrerer økt individuell variasjon i responser til hver av disse stressfulle og potensielt truende situasjonene, som tilsier bl.a. genetiske predisponeringer for lidelsene (se 4.4.2) (Kalin & Shelton, 1998). Hos gnagere kan man påføre stress ved forskjellige teknikker, f.eks. ved å fiksere dyrene (så kalt ‘restraint treatment’ – se McEwen, 2016).

4.3.2 Imaging-teknikker – nytten av bildemodaliteter

Bruk av moderne bildeteknikker har gitt nye store muligheter for studier av hjernens fysiologi og patofysiologi, og ligger bl.a. bak mange av de funn om strukturelle endringer som kan knyttes til depresjons- og angst-lidelser (se avsnitt 4.1.1. og 4.2.1.). Ved å bruke bildeteknikker som rutinemessig benyttes hos mennesker (PET, MRI, fMRI, BOLD ++++ - se Mayberg, 2003), er det bl.a. demonstrert at nerveforbindelsene som utløser angst er vide og at

‘centrale nukelus i amygdala’ (CeA) er en sentral aktør. Det er bl.a. ved bruk av slik teknologi at angstferd er funnet å være knyttet til arvelighet og metabolske forskjeller i utvalgte prefrontale-, amygdala- og hjernestamme-regioner (se avsnitt 4.4.2).

For øyeblikket brukes ofte elektroencefalografi (EEG) til å stille diagnosen depresjon (Dai et al., 2019). Likevel, grunnet at EEG ikke kan gi spatial/romlig informasjon og har relativt lav spesifisitet, er dens diagnostiske verdi begrenset. Imaging-teknikker kan derimot kompensere for dette manglende aspektet ved EEG og gi romlig informasjon om strukturene som er påvirket, slik at man lokalisere abnorme hjerneregioner i pasienter med depresjon (Keren et al., 2018). Magnetisk resonsans imaging (MRI) er en ikke-invasiv, reproducerbar og akseptabel teknikk som kan gi mer biologisk informasjon enn EEG med høyere romlig oppløsning.

Volumet av grå materie i hjernen er assosiert med mange fysiologiske sanser og høyere funksjoner, inkludert muskelkontroll, syn og hørsel, hukommelse, følelser, språk, beslutningstaking og selvkontroll (Rogers & De Brito, 2016; Zatorre & Johansen-Berg, 2012). Volumforandringer av grå substans kan oppdages ved prosessering av strukturell MRI-informasjon med en teknikk kalt Voxel-Based Morfometri (VBM).

Endringer i den hvite substansen, hva gjelder både kobling og volum, vil påvirke funksjonen, f.eks. gjennom nedsatt oppmerksomhet, hukommelse, eksekutiv funksjon og intelligens (Fields, 2008; Reddick et al., 2006). Teknikken Diffusjon Tensor Imaging (DTI) muliggjør visualisering av strukturelle koblinger mellom nervefibre i hjernen og kan dermed benyttes for å påvise slike defekter (Basser et al., 1994).

Hvile- og aktiv status i hjerneregioner kan observeres ved å oppdage fluktuasjoner i blodets oksygennivåer. ‘Blood Oxygenation Level-Dependent’ (BOLD) funksjonell MRI (fMRI) kan bidra til å utforske hjerneabnormaliteter ved å vise endringer i hjernens aktivitet (Biswal et al., 1995). Den sammensatte bruken av strukturell og funksjonell analyse gir gode muligheter for å belyse depresjonens og angstens etiologi og patogenese (Dai et al., 2019).

Imaging-teknikker (MRI, PET, FDG, BOLD etc.) brukes ikke bare på mennesker, men også på dyr. Slike teknikker kan være svært nyttige hjelpemidler for å studere påvirkede strukturer ved angst- og depresjonslidelser. Verdien i bruk av bildeteknikker i relasjon til dyremodeller ligger i mulighetene dette gir for å undersøke underliggende mekanismer. Bruk av dyremodeller har for eksempel muliggjort lesjonseksperimenter i kombinasjon med imaging,

som fokuserer på rollene til den sentrale kjernen av amygdala (CeA) og prefrontal cortex i medieringen av angst/frykt (se Kalin et al., 2004).

Det er sannsynlig at fremskrittene innen *imaging* og bildebehandling vil fortsette, og at slike teknikker både vil kunne gi tidlig varsel om mulig fremtidig sykdomsutvikling og også gi grunnlag for beslutninger om hva slags terapier/tiltak som bør iverksettes (Dai et al., 2019).

4.3.3 Genetiske studier og genmanipulasjoner

I studier av det mekanistiske grunnlaget for stress, depresjon og angst har utviklingen i bruk av molekylære/genetiske teknikker gitt nye muligheter. Studier av endringer i genuttrykk i forskjellige situasjoner (så kalte transkriptom-studier) har allerede vært benyttet i en årrekke (se f.eks. Fox et al., 2012; Roseboom et al., 2013). Kandidatstrukturers betydning vil også kunne studeres ved at de gener som koder for et bestemt produkt (enzym, reseptor, osv.) elimineres eller blokkeres i genomet til genmanipulerte forsøksdyr (se f.eks. Christian et al., 2011). Videre vil bestemte forbindelsers rolle kunne studeres ved at genomet modifiseres med gener med bestemte, ønskede effekter (f.eks. optogenetisk kontroll av nevralt aktivitet med lys, etter genetisk introduksjon av lys-sensitivitet hos bestemte proteiner i målceller), bl.a. ved bruk av virale vektorer (McCall et al., 2015). Molekylære metoder har gitt et detaljert innblikk i de underliggende mekanismene bak depresjon og angst, som videre beskrevet i avsnitt 4.4.

Ny teknologi har også gjort det mulig å gjennomføre storskala analyser av endringer i genuttrykk i tilknytning til stress-forsøk (Rubin et al., 2014). Det har for eksempel vært mulig å foreta micro-array analyser av hele hippocampus hos mus som ble utsatt for akutt eller kronisk stress, samt for 'recovery'. Dette har gitt ny viktig informasjon om stress-initierte nevroplastiske responser (Gray et al., 2014).

4.4 Det mekanistiske grunnlaget for depresjon og angst

Det er i forskningen om depresjon og angstlidelser gjort flere fremskritt i forståelsen av mekanismer som har betydning for sykdomsutvikling og -forløp. I dette avsnittet vil jeg beskrive noen av de sporene som her forfølges intensivt i pågående forskning, bl.a. med fokus på glukokortikoider, arvelighet og interaksjoner med andre dele og funksjoner i kroppen, som viktige aktør i depresjons- og angst-mekanismene.

4.4.1 Glukokortikoidenes spesifikke effekter i hippocampus, amygdala og prefrontal cortex

Nevroendokrine forandringer spiller en sentral rolle i utviklingen av depresjon- og angstlidelsene, hvor særlig glukokortikoidene står sentralt. Dette gjelder ikke bare ved deres forsterking av HPA-aksen på grunn av en desensitivisering av glukokortikoidreseptorer i hippocampus (avsnitt 4.1.3), men også i forbindelse med opprettholdelse av balansen mellom glutamat og GABA, som har betydning for angstutviklingen (se avsnitt 4.2.2) (Wierońska et al., 2011).

Oppdagelsen av glukokortikoidreseptorer i hippocampus på 1970-tallet bidro sterkt til forståelsen av virkningsmekanismene av stresshormonene, ikke minst i relasjon til angst og depresjon (se for eksempel Gerlach & McEwen, 1972; Loy et al, 1988; McEwen & Plapinger, 1970) Reul og DeKlot viste i 1985 at der finnes to typer steroidreseptorer i hippocampus som glukokortikoider kan interagere med; mineralkortikoidreseptor (MR, type 1) og glukokortikoidreseptor (GR, type 2). Diamond et al (1992) og Joels (2006) viste videre at binding av glukokortikoider til MR og GR medierer bifasiske effekter på eksitabiliteten hos nerveceller, som påvirker hippocampus sin evne til hukommelse, og GR er blitt vist å være involvert i kontekstuell frykthukommelse, som medieres av både amygdala og hippocampus (Pugh et al., 1997).

4.4.1.1 Glukokortikoidenes genomiske effekter – remodellering av nevroner

Når glukokortikoidene binder til sine reseptorer vil komplekset dels utøve en forholdsvis rask effekt, ved interaksjoner med cellulære prosesser i cytoplasma, og dels ved at komplekset kan diffundere inn i nukleus, hvor det har langsommere effekter som utøves på genom-nivå (Kelly & Levin, 2001). Den remodelleringen av nevroner som kan sees i forbindelse med stress ser

ut til å resultere fra slike genomiske virkninger. Forskning på rotter har i denne forbindelsen at kronisk stress inducerer nedbryting av dendritter hos nevroner i hippocampus, nærmere bestemt i CA3, gyrus dentatus og CA1 regionene (nevnt under 4.2.1.3) (McEwen, 1999; Christian et al., 2011) som kan kobles til tap av bestemte hukommelsesfunksjoner, inkl. frykterindringer (McEwen et al., 2016). Den strukturelle remodelleringen oppstår gjennom glukokortikoidenes innvirkning på genom-nivå, hvor aktiverte GR påvirker DNA-transkripsjonen (McEwan et al., 2016).

Glukokortikoid-indusert remodellering kommer ikke bare til uttrykk gjennom endringer i nevronenes struktur, men også i deres synaptiske aktivitet, så som den forhøyede glutamatfrigjøring som er et karaktertrekk ved angsten (Magarinos et al., 1997). Det synes dermed å være en tett link mellom glukokortikoidenes koblinger til stressindusert dendritt-degenerering, og overaktivitet i glutamatergiske nevroner, da dendritt-degenerering ikke oppvises hos genmanipulerte dyremodeller som mangler de glutamatergiske NMDA-reseptorene, selv om slike dyr ellers oppviser den vanlige og forventede overaktivering av HPA-aksen (Christian et al., 2011). Ved siden av glukokortikoider og glutamat-reseptorer, har også en rekke andre faktorer vist seg å medvirke i slik nevronal remodellering, deriblant 'brain-derived neurotrophic factor' BDNF (se avsnitt 4.1.4) og CRH.

Nevrondegenereringer i gyrus dentatus (Pham et al., 2003) som respons på forhøyede kortikosteron-nivåer under stress (Sousa et al., 1999), synes å være reversible, da fysisk aktivitet/trening og miljøberikelser/trivselsfremmende faktorer har motsatt effekt (Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 1999). Nevrogenese i hippocampus kan igjen kobles til nivåene av BDNF, som synker initialt ved kronisk stress, men som kan nå normalverdier når stress-stimulus fjernes (Lakshminarasimhan & Chattarji, 2012). Scharfman og medarbeidere (2005) kunne vise at direkte infusjon av BDNF i hippocampus induserer neurogenese.

4.4.1.2 Glukokortikoidenes ikke-genomiske effekter

Selv om MR og GR medierer mange av glukokortikoid-effektene i hippocampus, vil andre membran-assosiert reseptorer, inkludert G-proteinkoblede reseptorer, også være involverte (Orchinik et al., 1992; Tasker et al., 2006). Glukokortikoider vil, som vi har sett, raskt kunne indusere frislipp av glutamat i hippocampus og utløse angst (Magarinos et al., 1997). Dette har vist seg å skje gjennom en mekanisme som er avhengig av MR, da rotter uten MR-

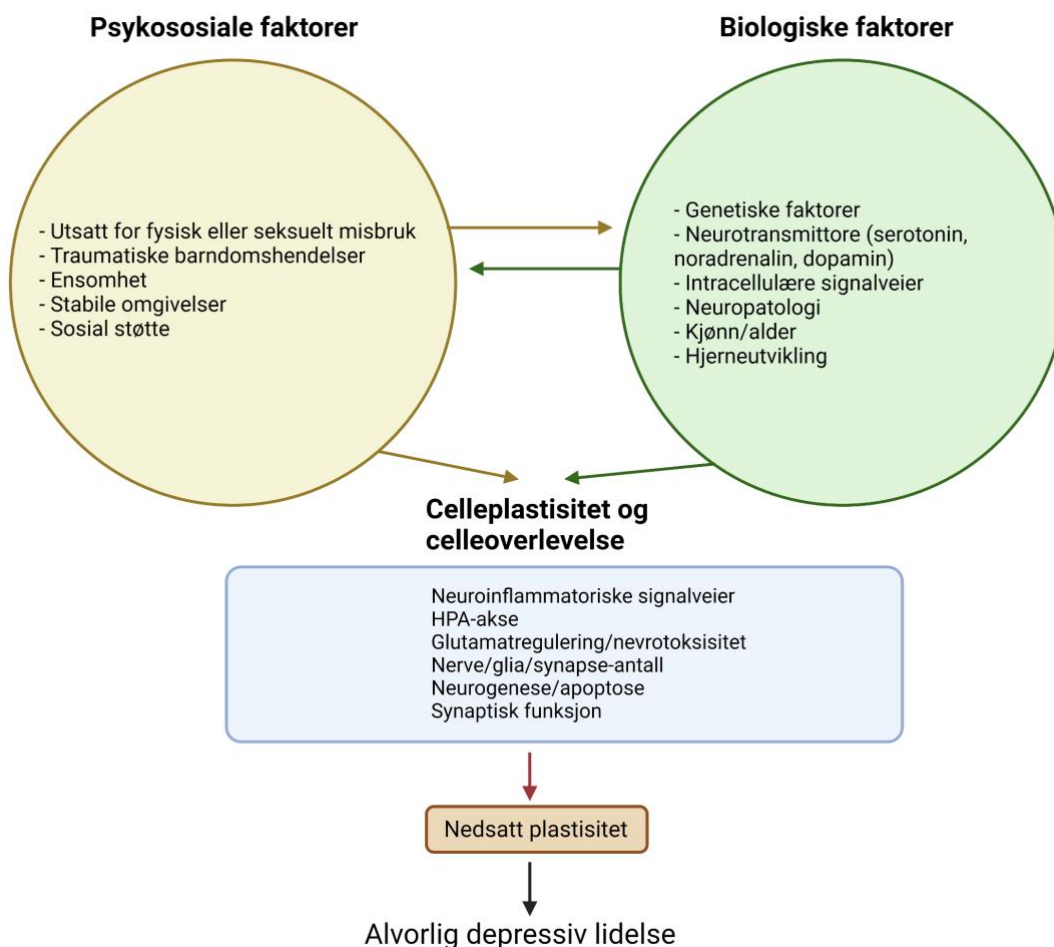
reseptorer oppviste drastisk redusert glutamat-frigjøring ved kortikosteroid-stimulering (Karst et al., 2005). Dette er et tydelig eksempel på at glukokortikoid-reseptor interaksjonen kan utøves via en ikke-genomisk effekt.

En indirekte måte som glukokortikoider kan påvirke neurotransmisjon på (glutamatergisk, i tillegg til GABAergisk, kolinergisk, noradrenergisk og serotonergisk) er gjennom kommunikasjon med det såkalte endocannabinoid system (Katona & Freund, 2008). Systemet omfatter endogene lipid-baserte neurotransmitters som kan binde til cannabinoid-reseptorer. Glukokortikoidene vil raskt stimulere endocannabinoid-produksjon i hjernen, hvor aktivering av cannabinoid reseptor 1 (CB1) inhiberer frislipp av neurotransmittere (Chavez et al., 2010; Hill & McEwen, 2010).

4.4.2 Arvelighet – genetiske faktorer

Vi har sett nærmere på noen detaljer rundt glukokortikoidenes effekter gitt deres sentrale rolle i de neuroendokrine mekanismene knyttet til depresjonens og angstens patofysiologi. Tross det viser det seg at injeksjoner av kortikosteroider (med kortikosteron) ikke gir de samme symptomene og indikasjonene som en ser ved akutt stress/angst. Dette understreker disse sykdomsbildenes store kompleksitet og viser at *in vivo* stress-komponenter aktiverer en rekke prosesser som kommer i tillegg til de effekter som forårsakes av GR-/MR-aktivering, det være seg direkte eller indirekte (Gray et al., 2014). Jeg vil her se nærmere på hvilke roller genetikk/arv og miljø spiller i utviklingen av lidelsene.

En modell for patofysiologien bak depresjon og angst baserer seg på at lidelsene er påvirket av både genetiske og miljøfaktorer. Sammen har de en effekt på cellers plastisitet og overlevelse og vil kunne være bidragsytende til en alvorlig depressiv lidelse (se Fig 8).



Figur 8: Psykososiale faktorer og biologiske faktorer bidrar til utvikling av alvorlig depressiv lidelse. Figur er laget med [BioRender.com](https://www.biorender.com) og basert på illustrasjon fra *Neurobiology of Brain Disorders* (p 709-229).

Studier av arveligheten av depresjon og angst har vist en individuell variasjon i angstpåvirkning tidlig i livet, og genetiske korrelasjonsanalyser viser at metabolismen i hjerneregioner som står sentralt i uttrykk av lidelsene (dvs. prefrontal cortex, bed nucleus av stria terminalis og periaqueductal grå materie) er avhengig av genetikk som synes å disponere for angst. Forskning har vist større korrelasjon av arvelighet knyttet til angst enn til depresjon. Studier av rhesus-aper tyder på at angst-atferd har ca. 29% arvelighet (Fox et al., 2015), verdier som stemmer godt overens med tilsvarende tall for angst og depresjon hos mennesker (Kessler et al., 2005; Kessler et al., 2012; Merikangas et al., 2010), har. Fluorodeoxyglukose-basert PET (FDG-PET) av apene viste videre at metabolismen i mange regioner som er involvert i angst, inkludert orbitofrontal cortex (del av PFC), amygdala, hippocampus og hjernestammeområder, også var signifikant påvirket av arvelighet, men med variasjoner mellom de forskjellige regionene (Kalin, 2017).

4.4.2.1 Risikofenotyper

Ettersom en risikofenotype for angstlidelser kan identifiseres tidlig i livet, vil dette utgjøre et mål for tidlig intervensjon mot slike lidelser. Studier av angstadferd hos mennesker har vist at omtrent 15% av unge har en angst-utsatt egenskap. Denne egenskapen, kalt ‘behavioural inhibition’, karakteriseres av en ekstrem inhibitorisk respons som er til stede når barn konfronteres med nye og/eller ukjente situasjoner. Ekstrem ‘behavioral inhibition’ er ofte assosiert med økt årvåkenhet, inkludert økt aktivitet i hypofyse, binyrer og det sympatiske nervesystem (Kagan 1997; Kagan et al., 1987, 1988).

4.4.2.2 Genuttrykk – transkriptom-studier

Transkriptomstudier viser at mange gener endrer uttrykk i forbindelse med eksponering av individer for kronisk stress (Datson et al., 2013; Lee et al., 2012; Rubin et al., 2014). Det er identifisert en rekke kandidatgener/risikogener som kan være av betydning for utvikling av lidelser. På et molekylært nivå sees det f.eks. et redusert uttrykk av nevroplastiske gener i amygdalas sentrale nukleus (CeA) hos individer som er predisponert for angst (Lee et al., 2012).

Disse kandidat-/risikogenene kan organiseres i relasjon til forskjellige neuroendokrine mekanismene som er kjent å spille en rolle i både angst og depresjon (Lee et al., 2012; Kalin 2017):

- Glutamatergisk neurotransmisjon (*SLC1A4*, *CACNA1A*, *GRM8*, *PARK2*, *UNC13A*, *SHC3*)
- HPA-akse (*NRC3C1*, *SLC6A15*, *CRHR1*, *CRHR2*)
- Serotonergisk transmisjon (*HTTLPR*, *THP1* og 2, *HTR1A*, 2A, 2B og 1B, *MAOA*)

Funnene av at f.eks. gener som er involverte i glutamaterg synaptisk aktivitet er korrelert til angst/depresjonslidelser, er både i samsvar med andre studier som har vist en kobling mellom overaktiv glutamatfrisetting og lidelser (Magarinos et al., 1997, Wierońska et al., 2011), og gir ytterligere støtte til anstrengelsene for å finne behandlingsløsninger som sikter seg inn på slik synaptiske forbindelser (Lee et al., 2012).

Studier av genuttrykk kan imidlertid også gi langt mere uventede funn, som kan komme til å vise vei til nye og hittil mindre kjente mekanismer. Et eksempel er genet *NUP-62*, som koder

for et kanal-protein som formidler transport av makromolekyler mellom cytoplasma og nukleus. Det finnes en rekke slike kanal-proteiner, men det var kun for *NUP-62* at en redusert i ekspresjonen kunne spores og settes i sammenheng med kronisk stress, hos både mennesker (Tochigi et al., 2008) og gnagere (Kinoshita et al., 2014). Det viste seg at nedregulering av dette genet gir dendritt-degenerering (Kinoshita et al., 2014), som også er observert som et symptom hos dyr og mennesker som utsettes for angst (McEwen, 1999; Christian et al., 2011). Lignende ekspresjonsstudier, som kobler inflammasjonsresponsen til kronisk stress, kan vise til hvordan bestemte signalveier (f.eks. NF- κ B/TNF- α og IL-6; Gray et al. 2014) er påvirket, og bekrefter den sterke koblingen mellom inflammatoriske responsen og depresjon/angst (e.g., Dantzer et al., 2008; Lee & Giuliani, 2019 – se også avsnitt 4.4.3.3.)

Disse eksemplene viser at studier av gen-ekspresjonsendringer i tilknytning til stress/angst/depresjon kan gi et detaljert innblikk i underliggende mekanismer som dels kan vise seg svært verdifulle for progresjonen til forskningen i feltet og dels på sikt vil kunne føre frem til ny behandlingsalternativer.

4.4.2.3 Nevroplastisitet

Hovedmønsteret for våre nervebaner er genetisk bestemt og dannes under normale forhold likt. Etter fødsel er det derimot en stor formbarhet i hjernens utvikling av nervesystemet. Dette refereres til som hjernens *plastisitet*, og vil påvirkes av personers opplevelser og interaksjon med omgivelser. Hippocampus sto tidlig i fokus i forskningen om stress og hjernens plastisitet. I senere tid har interessen blitt utvidet til andre deler av hjernen, slik som amygdala og prefrontal cortex (PFC). Som omtalt i avsnitt 4.4.1.1. har forskning vist at det foregår en restrukturering av nevroner i disse hovedregioner, som følge av stressmediatorer. Dette har videre ledet til oppdagelsen av epigenetiske og ikke-genomiske stressmedierte mekanismer for nevroendokrine forandringer, hvor fremst glukokortikoider, men også østrogener, utøver en effekt. Begrepet 'plastisitet' impliserer her at slike stress-induserte strukturforandringer ofte er reversible (McEwen et al., 2016).

Kronisk stress og depressivlignende oppførsel har vært assosiert med nedsatt funksjon av nevroplastisitet, slik som nevronal atrofi og tap av synapser i medial prefrontal cortex (mPFC) og hippocampus (Price & Duman, 2020).

4.4.2.3.1 Betydningen av erfaringer fra tidlig i livet

Å være disponert for angst innebærer en markant høyere risiko for å utvikle stressrelatert psykopatologi, slik som angst og depressive lidelser. Da angst og depresjon ofte kommer til uttrykk tidlig i en persons liv vil en bedre forståelse av de faktorer som kan relateres til utviklingen av symptomer, og som ofte omfatter neurplasticitet, både gi økt innsikt i underliggende mekanismer og bidra til utviklingen av intervensjoner.

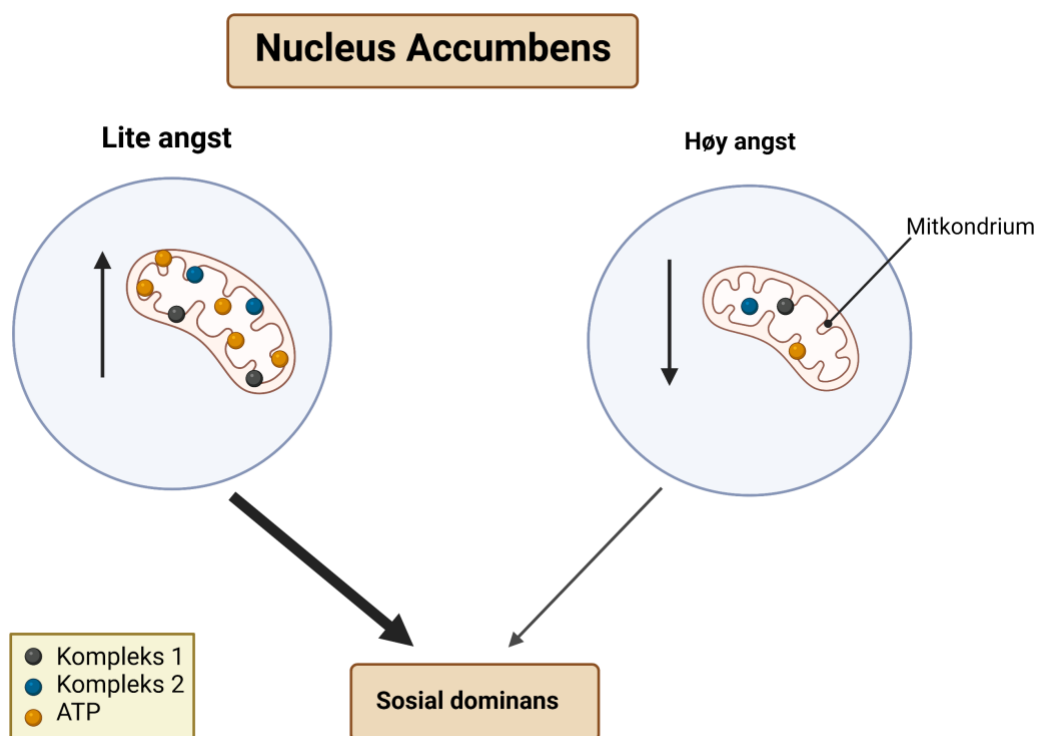
Studier har vist at rotter som fikk dårlig omsorg fra mor har reduserte tettheter av glukokortikoidreseptorer (GR) i hippocampus (Liu et al., 1997), og svekket evne til å inhibere HPA-aksen – noe som kan ha sammenheng med de lave GR-tallene de oppviste (Caldji et al., 2000). Thyroidhormon og serotonin ser begge ut til å bidra til normale GR-tettheter (Meaney et al., 2000), mens metylering av genene for GR reduserer uttrykket av reseptortypene. Slik DNA-metylering var mere omfattende hos rotteunger med omsorgssvikt enn hos normale unger, mens voksne rotter som ble påført metylering oppviste overaktive HPA-akser på lik linje med unger med omsorgssvikt (Weaver et al., 2005). Disse funnene viser en viktig epigenetisk komponent i risikoen for å utvikle angst og depresjon (nærmere omtalt i avsnitt 4.4.2.4). Dette tilsier at nivå av glukokortikoider og aktiviteten i HPA-aksen kan tjene som indikatorer på omsorgskvaliteten hos avkom av både dyr og mennesker.

4.4.2.3.2 Endring i mitokondrieaktivitet

Individer med uttalt angst tenderer til å vise underordnede roller og være mindre konkurransedyktig i det sosiale miljøet (Gilbert et al., 2009). Selv i vårt moderne samfunn er individets status i et sosialt hierarki av stor betydning. Amygdala og NAc har begge vært impliserte i uttrykket av sosial status og konkurranse, hos både mennesker (Zink et al., 2008), og rotter (Goette et al., 2015). Studier har avdekket at spesielt NAc spiller en sentral rolle i etablering av sosial status (Hollis et al., 2015; Larrieu et al., 2017; Van der Kooji et al., 2018). Aktiviteten til nevroner i NAc hos rotter viser en positiv korrelasjon med graden av offensiv atferd, men når NAc inaktiveres ved bruk av GABA_A-reseptoragonister, vil rottene oppvise redusert sosial dominans (Hollis et al., 2015). Hollis viste videre at rotter som oppviste angst hadde lavere neuronal mitokondriell aktivitet i NAc sammenlignet med rotter med lavt angstuptrykk. Begge grupper hadde i og for seg likt antall mitokondrier og lik mitokondrietetthet, men rotter med angst hadde lavere nivåer av respiratorisk kompleks I og II i elektrontransportkjeden, som resulterte i en redusert mitokondriell funksjon (Fig 9). Slike

funn kan tilsi at mitokondrienes metabolisme kan komme til å representere et mulig terapeutisk mål i fremtidig angstbehandling (Daviu et al., 2019).

I relasjon mellom stress og angst, vil sosial konkurranse i seg selv inducere en endokrin stressrespons (Turan et al., 2015). Hos mennesker vil en eksponering til stress i forbindelse med sosial konkurranse påvirke individer med mye og lite angst ulikt. Individer med lavt angstnivå kan bli overmodig, mens individer med mye angst typisk viser lavere selvtillit (Goette et al., 2015). Peri-pubertal stress leder til økt angstuttrykk (Cordero et al., 2016) og endringer i sosial oppførsel i voksen alder (Haller et al., 2014). Interessant nok er lekeslåssing en peri-pubertal sosial adferd som har vært koblet med økt aggresjon i voksen alder. (Papillouid et al., 2018). Denne studien viste også en sammenheng mellom mitokondriell aktivitet og reguleringen av stress-indusert atferd, ved at økt lekeslåssing etter peripubertal stress var korrelert med **økt** mitokondriell funksjon i amygdala.



Figur 9: Mitokondriell aktivitet hos neuroner i NAc er høy ved lav og lav ved høy angst, noe som har vist seg å ha betydning for individets sosiale dominans. Figur er laget med [BioRender.com](https://www.biorender.com) og basert på illustrasjon fra (Daviu et al., 2019).

4.4.2.4 Epigenetikk

Epigenetikk kan defineres som utviklingen av genetiske egenskaper i løpet av ontogenien, som ikke var til stede ved fødselen (Waddington 1942). Epigenetiske endringer forandrer ikke på DNA-sekvensen, men endrer på sannsynligheten for at enkelte gener skal uttrykkes. Slik forandringer kan for eksempel oppstå gjennom DNA-metylering eller histon-forandringer som påvirker kromatin-DNA utpakkingen (Alfrey, 1970). Metylering av gener som koder for GR-reseptorer er (som omtalt i avsnitt 4.4.2.3.1.) en mekanisme for en epigenetisk kobling mellom omsorgssvikt og angst/depresjon. Funn gjort i studier av dyremodeller har her kunnet bekreftes også hos mennesker, ved at personer som ble misbrukt som barn oppviser høyere grad av metylering av de samme GR-genene (McGowan et al., 2009).

4.4.3 Depresjon, angst og interaksjoner med andre kroppslige funksjoner

Depresjon som fenomen kan ofte kobles til andre, somatiske prosesser, som f.eks. ernæring/metabolisme, og tilhørende patologiske tilstander. Som et eksempel, er diabetes vist å påvirke insidensen av depresjon (Garza et al., 2012). *Vice versa* øker depresjon risikoen for diabetes med 60% (Nouwen et al., 2009). Dette er med på å understreke kompleksiteten i sykdomsbildet og vanskeliggjør oppgaven med å studere og forstå lidelsens mekanistiske grunnlag – hva er årsak og hva er virkning? I mange tilfeller har intervensjoner av slike metabolsk relaterte koblinger vist seg å også ha effekter på psyket, noe som er viet oppmerksomhet i søken etter nye behandlingsmuligheter.

4.4.3.1 Depresjon som en metabolsk sykdom

Metabolsk dysregulering påvirker hjernens funksjon og forstyrrer den perifere glukosereguleringen, noe som kan være assosiert med nedsatt kognitiv funksjon og nedsatt stemningsleie (Hendrickx et. al., 2005). Ernæringsaktivert tarm-hjerne signaleringsveier spiller en stor rolle i å kontrollere fordøyelsesfunksjon, appetitt og energi-inntak, men har også innvirkning på psykiske funksjoner, som eksemplifisert i det følgende.

Leptin er et 'mettthetshormon' (økt uttrykk er assosiert med metthetsfølelse). Det frigjøres fra bl.a. fettvev og er sentral i fettvevsmetabolisme. Det er vist en høy assosiasjon mellom nivåene av leptin, depressivt stemningsleie og søvnforstyrrelser hos normalvektige kvinner

(Häfner et al., 2018). Leptin-reseptorer og glukokortikoid-reseptorer (GR) er kolokaliserte i hippocampale neurale forløperceller (som vist vha. fluorescensmikroskopi) (Garza et al., 2012). Leptin har også vist seg å redusere den basale sekresjonen av dopamin, samt av fôrings-stimulert dopamin-frislipp fra ventrale striatum (ansamlinger i basalganglier) hos rotter (Krugel et al., 2003) noe som kobler ernæring og leptin til monoamin-hypotesen (avsnitt 4.1.2).

Det er også en klar sammenheng mellom overvekt og alvorlig depresjon, som kan knyttes til en dysregulering av ghrelin-feedback til hjerneregioner som regulerer appetitt og humør. Ghrelin, som er et 'sulthormon' (økt uttrykk er assosiert med sulthetsfølelse) står sentralt i appetittregulering. Den har også vist seg å regulere sentralsystemets utvikling og humør, utøver antidepressant effekt hos mus og mennesker, og påvirker belønningssystemet (Kluge et al., 2011; Lutter et al., 2008). Hormonet oppviser også dopaminergiske effekter (Schellekens et al., 2012).

Gastrin er et hormon som dannes i slimhinnen i magesekken og tynntarmen og stimulerer til økt dannelse av magesaft. Gastrin-releasing peptid (GRP) er et regulerende hormon som frigjøres via parasympatisk stimulering av magesekkens G-celler, og som stimulerer frislipp av gastrin fra G-celler i magesekken. GRP stimulerer imidlertid også celleproliferasjon og har en rekke nevroendokrine aktiviteter, og virker som en vekstfaktor i patogenesen av en rekke typer kreft (Roesler et al., 2006). GRP har videre innvirkninger på biologiske rytmer og signaleringen av lys-stimulus til hovedrytmegeneratoren for circadiansk rytmisitet i det suprachiasmatiske nucleus i hypothalamus (Piggins et al., 1995) Farmakologiske og genetiske studier på gnagere har vist at GRP i hjerneområder som hippocampus og amygdala er involvert i å regulere synaptisk plastisitet og aspekter knyttet til angst og depresjonslignende atferd (Roesler et al., 2006). Dette har også en sammenheng med depresjon og lys, som omtales i 4.4.3.2.

BDNF, som spiller en viktig rolle i neurogenese og som er redusert i forbindelse med depresjon (avsnitt 4.1.3), er også en mediator av kontroll av matinntak, via hjerne-regioner som er rike på BDNF-reseptorer, inkludert hypothalamus. Inaktivering av BDNF i hjernen ledert til en metabolsk fenotype som karakteriseres av overspising, overvekt og økt hvitt fettvev (Liao et al., 2012).

Diett har også innvirkning: I en meta-analyse har en rekke næringsmidler blitt funnet å være negativt korrelert til risikoen for depresjon. Eksempel på dette er folat, omega-3 fettsyrer, en-umettet fett, olivenolje og fisk og en diett rik på frukter, grønnsaker, nøtter og belgfrukt (Sanhueza et al., 2013). Den eksakte mekanismen som kobler humør og næringsmiddelinntak er imidlertid langt fra forstått (Lang & Borgwardt, 2013).

4.4.3.2 Depresjon og lys

Det er en sammenheng mellom depresjon og lys som er særlig relevant i relasjon til den mye omtalte ‘mørketidsdepresjonen’ her i nordlige strøk. Lysdeprivasjon har vist seg å inducere depresjonslignende atferd og reduserer også neurogenese (Lau et al., 2011). Omgivende lys påvirker sekresjon av søvnhormonet melatonin. Melatonin er også involvert i en rekke sykdommer, slik som kreft, insomni, depresjon, demens, hypertensjon og diabetes.

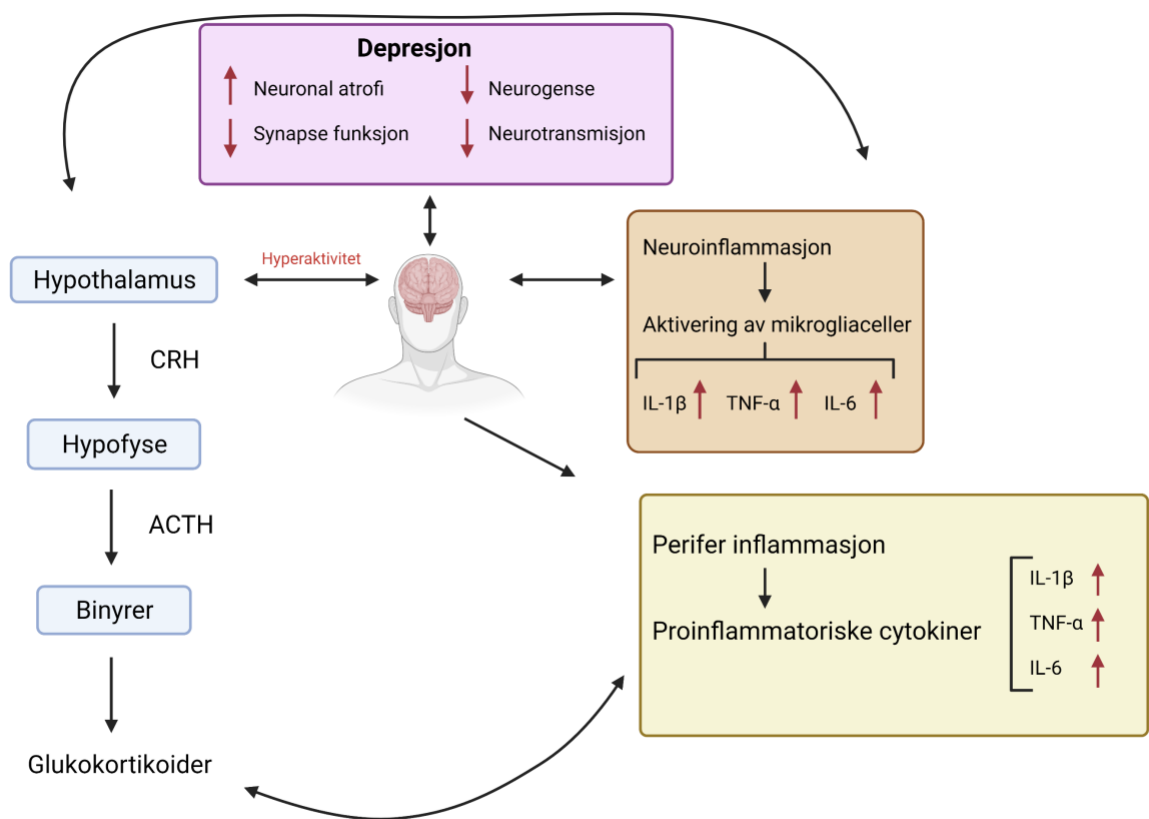
Agomelatonin er den første melatonin-analogen som brukes som antidepressiv medisin og har derfor ledet til et nytt fokus på mulige fordeler ved modulering av døgnrytmen (Zajacka et al., 2012).

Dagslys-eksponering bidrar til en økt nattlig melatonin-utskillelse, men også serotoninnivåer (Ljubicić et al., 2007) og vitamin D-nivåer øker. Alle disse er involvert i patofysiologien til depresjon (Ubbenhorst et al., 2011). Serum BDNF-konsentrasjoner er vist å ha en sterk sesongvariasjon og korreler med lyseksponering (Molendijk et al., 2012). Fysisk aktivitet er høyere ved lengre dager (≥ 14 timers dagslys) enn korte dager (Goodman et al., 2012). Slike effekter kan mye tyde på at lysbehandling har større potensial enn antatt i behandling mot depressive lidelser (Lang & Borgwardt, 2013). Mer om dette i kapitlet som omtaler mulige behandlingsmuligheter for fremtiden (se 4.5.3.4 – Terapi med lys).

4.4.3.3 Depresjon og inflammasjon

Symptomer på depresjon og på flere sykdommer overlapper og er derfor i mange tilfeller også nært knyttede responser (Lang & Borgwardt, 2013). Sykdoms-symptomer karakteriseres av malaise/sykdomsfølelse, forhøyet følsomhet for smerte, feber, nedsatt interesse for sosiale interaksjoner, letargi, anhedoni, reduksjon av produktiv atferd, somnolens og søvnighet, anoreksi, vekttap, angst, og mangel på å konsentrere seg. Responsene medieres av pro-inflammatoriske cytokiner, slik som interleukin-1, interleukin-6 og TNF-alpha (Hu et al.,

2011). Ikke uventet er depressive lidelser også vist å være basert på inflammatoriske endringer, med uttrykk av interleukin-6, TNF-alpha, i tillegg til interleukin-2 reseptorer og akutfaseproteiner (som C-reaktivt protein (CRP) og haptoglobin) (Kaufmann et al., 2017; Arbore & Kemper, 2016). I en meta-analyse av cytokiner ved alvorlig depresjon ble det påvist økt konsentrasjon av de proinflammatoriske cytokiner TNF-alpha og interleukin-6 hos pasienter med depresjon (Arbore & Kemper, 2016). Disse inflammatoriske cytokinene kan ha negativ påvirkning på nær sagt alle mekanismer som er knyttet til angstens og depresjonens patofysiologi, inklusive neurotransmitter-metabolisme, neuroendokrin funksjon og synaptisk plastisitet (Lang & Borgwardt, 2013).



Figur 10: Et nettverket av neuroendokrine og immunmediatorer i patogenesisen av depresjon. Stressrespons med påfølgende aktivering av HPA-akse vil lede til økt utskillelse av proinflammatoriske cytokiner, både i nervesystemet og perifert. Det foregår en rekke interaktive koblinger gjennom neurale, immunologiske og humorale prosesser, som resulterer i dysfunksjon av det sentrale nervesystem og i patogenesisen av depresjon. Figur er laget med [BioRender.com](https://www.biorender.com) og basert på illustrasjon fra Li et al., 2021.

4.4.3.4 Andre følgesykdommer i forbindelse med angst og depresjon

Vi har fram til nå sett at angst og depresjon kan settes i sammenheng med metabolisme, lys og immunforsvar. Det er viktig å påpeke at det også kan oppstå en rekke følgesykdommer i kjølvanne av angst og depresjon (Kalin, 2017; Lang & Borgwardt, 2013). Som tidligere nevnt kan stress assosieres med en rekke somatiske og psykiske lidelser (se 2.1.2.1). Gitt stressets nære slektskap til angst og depresjon, er det intuitivt å tenke at også disse tilstandene, på lignende vis, gir en økt risiko for komorbiditet.

Depresjon er assosiert med økt risiko for å utvikle andre alvorlige medisinske tilstander. Jeg har allerede tidligere nevnt at depresjon kan øke risikoen for diabetes med 60% (Nouwen et al, 2009). Videre øker det risiko for kardiovaskulære sykdommer med 1,5-2x (Kooy et al., 2007), slag med 1.8x (Ramasubbu & Pattern, 2003), Alzheimer sykdom med 2.1x (Green et al., 2003), epilepsi med 4-6x (Hesdorffer et al., 2000), og kreft med 1.3-1.8x (Penninx, 1998).

Liksom for depresjon, øker også angst komorbiditet til andre sykdommer og dens tilstedeværelse er generelt en negativ prediktor for behandling av både psykiske og somatiske sykdommer (Kalin, 2017). 60% av individer med en angstlidelse har minimum én annen angst- eller depresjonsdiagnose, og 27% av individer har tre eller flere av slike komorbide sykdommer (Goldstein-Piekarski et al., 2016).

HUNT-II studien fra Trondheim (2004) konkluderte med at der foreligger en sterk assosiasjon mellom angst, depresjon og funksjonelle somatiske symptomer. Denne assosiasjonen var like sterk for både angst og depresjon, men noe sterkere hos personer med komorbid angst og depresjon. Assosiasjonen var også lik mellom menn og kvinner i alle alders grupper (Haug et al., 2004)

4.5 Behandlingsalternativer

Oppgaven har drøftet en rekke patofysiologiske mekanismer knyttet til angst og depresjon. Med denne informasjonen som bakgrunn vil det være lettere å forstå rasjonalet for mange av de behandlingsalternativer som benyttes i dag. Samtidig vil mekanistiske funn kunne peke ut retningen mot alternative fremtidige behandlinger, noe jeg vil beskrive i den følgende teksten.

Når ikke annet er angitt, vil beskrivelser av legemidler og deres effekt være hentet fra Norsk Legemiddelhandbok (<https://www.legemiddelhandboka.no/>)

4.5.1 Nåværende behandlingsalternativer av depresjon

Behandlingen av depresjon varierer utfra type depresjon. Helsedirektoratet har ulike retningslinjer for behandlingen, og skiller blant annet mellom mild, moderat, alvorlig og tilbakevendende depresjon, samt dystymi, kronisk depresjon og depresjon ifm. svangerskap (Helsedirektoratet, 2009). Førstevalget som tilstrebes ved milde til moderate former for depresjon er rådgivning og psykologisk intervensjon, samt andre ikke-medikamentelle behandlingsformer, slik som tilrettelegging av søvn, angstmestring, oppfordring til fysisk aktivitet, assisterte selvhjelpsprogram (for eksempel nettbaserte nettprogrammer) og rådgivning til problemløsning i hverdagen. Kognitiv terapi er særlig tatt mye i bruk, og er rettet mot en slik problemløsning og innsikt i sammenhengen mellom tenkning, handlinger og følelser. Her benyttes samtaler for utforskning og eventuelt endring av negative tankemønstre, samtidig som man utformer aktiviteter og stimulerer til økt sosial kontakt for å forebygge tilbakefall av negative tanker (NFKT, 2022)

4.5.1.1 Antidepressiva

Antidepressiver anbefales ikke som initial behandlingsform, men kan vurderes når: depresjonen responderer dårlig på ikke-medikamentelle tiltak og pasienten er motivert for videre behandling; hos pasienter som har hatt tidligere episoder med moderat eller alvorlig depresjon; eller ved komorbiditet med somatisk sykdom og andre psykiske lidelser. Antidepressive legemidler sikter på å heve stemningsleiet når det er sykkelig senket. Virkningsmekanismen er gjennom stimulering av monoaminenes funksjoner, som man tror er senket ved depresjoner (jmfør monoamin-hypotesen, avsnitt 4.2.2). Det er ulike legemiddelgrupper av antidepressiva. De utøver sin virkning via gruppespesifikke reseptorer.

Legemiddelhandboka skiller mellom selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI); serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI); trisykliske antidepressiva (TCA); irreversible, uselektive monoaminoksidasehemmere (MAOH); reversible, selektive monoaminoksidase A-hemmere (RIMA); reseptorantagonister; noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere (NDRI), samt et fåtalls «andre antidepressiva». Felles for alle disse er at de søker å øke tilgjengeligheten av monoaminer i synapsene, for derigjennom å motvirke depresjonsutviklingen. I og med at det finnes flere legemiddelgrupper med virkning på ulike gruppespesifikke reseptorer, vil et legemiddel fra en gruppe kunne ha effekt der en annen gruppe ikke har ført til målet.

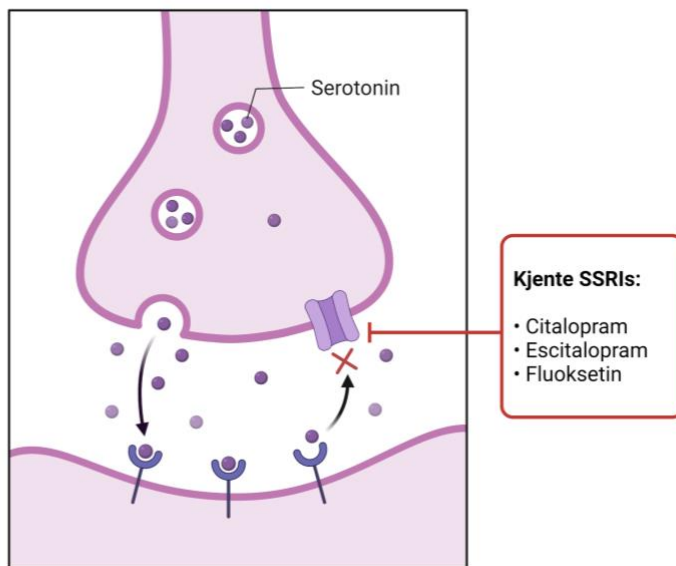
Den klart hyppigste antidepressiva som benyttes er SSRI, hvor citalopram, escitalopram og fluoksetin (generiske navn) er eksempel på hyppig anvendte varianter. Denne legemiddeltypen fungerer ved å hemme reopptak av serotonin i synapsespalten (kontaktpunktet mellom to nerveceller). Dette skjer gjennom å blokkere bærerproteinet som frakter serotonin tilbake i aksonet på den ledende nervecellen. Dermed vil mengden serotonin i synapsespalten øke og vil etter hvert kunne diffundere og aktivere serotoninreseptorer (5-HT₃ reseptorer) i synapsekløften til den mottagende nervecellens dendritter (se Fig 11). Serotonin utøver sin effekt så lenge det befinner seg i synapsespalten, og vil derfor kunne utøve gunstig effekt på humør, hukommelse, søvn, samt en rekke andre kognitive funksjoner. SNRI fungerer på samme måte, bare at de også hemmer opptak av noradrenalin. Vi får dermed økt effekt av både serotonin og noradrenalin.

Trisykliske antidepressiva (TCA) hemmer også reopptak og derved inaktivering av synaptisk frigjort serotonin og noradrenalin. TCA har i tillegg en antikolinerg og antihistaminerg virkning og enkelte andre virkninger som ikke synes å spille noen terapeutisk rolle, men som heller gir plagsomme bivirkninger (blant annet sedasjon, vektøkning, munntørrehet og ortostatisk hypotensjon). På bakgrunn av dette brukes TCA lite i dag.

RIMA og MAOH hemmer først og fremst monoaminoksidase-A (MAO-A) som er et enzym som katalyserer nedbrytning av dopamin, noradrenalin og serotonin. Disse brukes dog heller ikke så mye i dag på grunn av interaksjon med tyramin som man kan finne i flere næringsmidler. Denne interaksjonen kan for eksempel lede til hypertensive kriser (organskader som følge av alvorlig høyt blodtrykk).



Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) Virkningsmekanisme



Figur 11: Virkningsmekanisme for selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI). Ved å blokkere reseptorer på den tilførende nervecellen som 'rens opp' serotonin i synapsekløften, vil serotonin kunne forholde seg lengre i nærheten av reseptorer på den mottakende nervecellen og ha større sjanse for å binde her. Bildet er modifisert fra «Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Mechanism of Action», av BioRender.com (2022). Hentet fra <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Et av hovedproblemene med antidepressiva er den lange behandlingstiden som kreves før pasienten opplever effekt av medisineren. Dette tar gjerne opp mot 2-4 uker. I tillegg kan noen av bivirkninger som følger med behandlingen være svært uheldige. En bivirkning som ofte ses, er opplevelsen av urohetsfølelse med rastløshet. Dette gir økt suicidalitetsfare.

I tillegg har man et par andre alternativer, blant annet 'electroconvulsive therapy' (ECT), en gammeldags metode hvor pasienten eksponeres for elektro-sjokk. Virkningsmekanismen er ikke kjent, men behandlingen kan fortsatt gis til pasienter med moderat til alvorlig depresjon som ikke har nytte av annen behandling (Malt & Grønli, 2020). Litium er et stemningsstabiliserende grunnstoff, også med fortsatt ukjent virkningsmekanisme, som dog trolig involverer neurotransmitter-håndteringen og som kan benyttes ved bipolar lidelse. Ketamin, en svært potent bedøvende medisin (NMDA-reseptor antagonist), og brukes i noen tilfeller som behandlingsalternativ ved depresjon da den er vist å kunne ha en rask effekt på depresjon. Det gjenstår likevel ytterligere forskning før det kan gis klare retningslinjer for bruk av ketamin mot depresjon (Kvam et al., 2021).

4.5.2 Nåværende behandlingsoalternativer av angstlidelser

Ved behandling av angst skiller man mellom behandling mot akutte og kroniske angstilfeller.

4.5.2.1 Akutte angstilfeller

Akutte angstilfeller kan håndteres med anxiolytika og hypnotika. Anxiolytika er betegnelsen på angstdempende legemidler, mens hypnotika er sovemidler som også kan brukes for å dempe urofølelse hos pasienten. Noen av de vanligste virkningsmekanismer på medisiner som brukes ved akutte angstilfeller er å øke den hemmende virkningen som GABA har på sentralnervesystemet eller ved å påvirke serotonin- eller histaminreseptorer.

Benzodiazepiner (ex. diazepam og oksazepam) er en svært viktig gruppe av anxiolytika som virker raskt og kan dempe angst i løpet av 30 minutter til en time. Disse virker ved å gi en økning av signalstoffet GABA sin effekt på GABA-reseptorene i inhibitoriske synapser i sentralnervesystemet. Dette bidrar til en angstdempende, sederende, hypnotisk, muskelrelakserende og krampestillende effekt. Andre benzodiazepinlignende hypnotika benytter seg også av den inhibitoriske virkningen som GABA har på sentralnervesystemet. Eksempler på medikamenter innenfor denne gruppen er zopiklon og zolipdem (z-hypnotika). Disse kan brukes mot innsøvningsvansker hos pasienter som plages med uro, men er ikke indisert for daglig behandling av angst, tross en anxiolytisk effekt. Barbiturater er en annen gruppe legemidler som virker ved å øke GABA-transmisjon. Mekanismen her er å forlenge åpningstiden av GABA-opererte kloridkanaler i nerveceller, hvilket øker den GABAerge effekten. Antihistaminer er en annen type anxiolytika. H₁-reseptorantagonisten hydroksyzin er et eksempel på dette. Disse virker beroligende/sederende i tillegg til å være kløestillende og antiallergisk.

Selv om disse medisiner fungerer for å kupere akutte angstilfeller, skal de i utgangspunktet ikke brukes over lengre tid på grunn av fare for avhengighet og toleranseoppbygging.

4.5.2.2 Kroniske angstilfeller

Ved behandling av kronisk/vedvarende angst benyttes først og fremst psykoedukasjon, psykososial støtte og kognitiv terapi, som også er viktige metoder i behandlingen av depresjon. I unntakstilfeller kan dog medikamentell behandling også være aktuell for

langvarig behandling av angst (Helsenorge, 2018). Virkningsmekanismen baserer seg på å regulere mange av de samme neurotransmitterne som vi kjenner igjen fra behandlingen av depresjon. Disse variantene har ikke like rask virkning som medikamentene ved akutte angsttilfeller.

SSRI og SNRI er effektive behandlingsalternativer for alle angstlidelser og anses som førstelinjebehandling. Buspiron brukes også, og fungerer som en serotoninagonist som også påvirker dopamin-2-reseptorer. Dette gir en angstdempende effekt som utvikles gradvis i løpet av 10-14 dagers behandling, og som er maksimal etter 4 uker. Fordelen med Buspiron er at den ikke er så sederende, i tillegg til å gi lite abstinenssymptomer ved seponering. Den fungerer godt for generaliserte angstlidelser. Trisykliske antidepressiva kan også brukes, men unngås på grunn av bivirkninger.

Selv om det finnes en rekke ulike farmakoterapeutiske alternativer til behandling av angst, er det en restriktiv bruk av medisiner. Dette har sammenheng med preparatenes mange bivirkninger, samt at de ikke alltid har den ønskete terapeutiske effekten (Helsenorge, 2018). Å finne nye terapeutiske mål er dermed en sterk drivkraft for videre farmakologisk forskning.

4.5.3 Mulige behandlingsalternativer for fremtiden

Underveis som jeg har beskrevet patofysiologien av angst og depresjon, har det vært nevnt nylig oppdagede mekanismer som kan være eventuelle terapeutiske mål for fremtiden. Det er også å forvente at alle ytterligere mekanismer som avdekkes vil gi utvidede muligheter for å finne nye terapeutiske metoder. Det blir derfor meget spennende å følge med på om f.eks. hemming av forbindelser i BLA (se 4.2.1.1), muligens ved hjelp av nevrotoksiner eller genterapi (4.3.3), kan bli et aktuelt terapeutisk alternativ i fremtiden. Eller, om det å endre på mitokondrieaktiviteten (se 4.4.2.3.2) i NAc og amygdala kan være et annet alternativ. Særlig spennende vil det være om man får etablert terapi som går på de mer 'raske effektene' i forhold til patofysiologien, slik at en effekt ville kunne oppleves i løpet av kort tid. Ketamin er et lovende eksempel på dette.

Helt til slutt, ønsker jeg også å nevne noen ytterligere, spennende alternativer i behandlingen av angst og depresjon, som kan være verdt å holde et øye med i fremtiden.

4.5.3.1 Dra nytte av hjernens plastisitet

En mulig etablert behandlingsmetode for angst og depresjon baserer seg på å dra nytte av hjernens formbarhet og evne til nevrobiokjemiske endring (se 4.4.2.3). Prinsippet går ut på å åpne et vindu for økt plastisitet som kan utnyttes i kombinasjon med for eksempel samtalerapi/kognitiv terapi, fysioterapi og fysisk aktivitet, slik at man forhåpentligvis bidra til en remodellering preget av 'gunstigere' synapsekoblinger (Castren & Rantamaki, 2010). Et slik 'plastisitets-vindu' kan fasiliteres ved bruk av flukosetin (Vetencourt et al, 2008), kalori restriksjon, eller jevnlig tilføring av glukokortikoider, som vist ved forsøk av rotter (Spolidoro et al, 2011). Denne effekten av glukokortikoidene viser hvordan en pulsatil utskillelse av glukokortikoider kan gi økt turn-over av synapser i cortex inklusive nye synapsedannelser. Denne metoden har blant annet blitt benyttet i rehabilitering etter slag (Liston et al, 2013; Liston & Gan, 2011).

Den positive atferds-intervensjonen er vist å forårsake volumendringer i PFC (de Lange et al, 2008) og amygdala (Holzel et al, 2010). Det er likevel viktig å huske på at negative erfaringer i løpet av dette vinduet kan gjøre vondt verre (Castren & Rantamaki, 2010).

4.5.3.2 Psykedelika

Psykedelika har ikke vært nevnt tidligere i oppgaven, men det bør nevnes at det pågår forskning og er en gryende interesse for psykedelika som et behandlingsalternativ for angst, depresjon og avhengighet i fremtiden, da det har vist lovende resultater (Kvam et al., 2018).

4.5.3.3 Terapi med lys

Sterkt lys kan stimulere suprachiasmatiske nucleus (en struktur i hypothalamus) og dermed forbedre humør, søvn og hormonelle rytmer hos pasienter med alvorlig depressive lidelser. Sterk lysterapi bedrer humør, forbedrer søvnkvalitet, og øker melatoninnivåer gradvis. I tillegg til å påvirke kroppens indre biologiske klokke rytme, kan det redusere søvnløst, senke årvåkenhet og nevrokognitiv funksjon, senke kroppstemperatur, vekt og har antioksidativ effekt (Wright, 2007). Interessant, vil administrert melatonin inhiberer frislipp av insulin, øke insulinsensitivitet, samt økt leptin og ghrelinnivåer i plasma (som begge er reduserte ved depresjon, jamfør 4.4.3.1) (Gonciarz, 2013).

5 Konklusjon

Stress er gjennom en rekke studier vist å spille en viktig rolle i patofysiologien av angst og depresjon. Fra et evolusjonært perspektiv har stressresponsen vært en avgjørende mekanisme for menneskeartens evne til overlevelse. I dagens samfunn kan imidlertid responsen påføre mer skade enn nytte, og kan da videreutvikles til depresjons- og angst-lidelser. Forskning har kartlagt en rekke mekanismer som bidrar i patofysiologien av stress, angst og depresjon. Samtidig foregår det iherdig forskning, godt hjulpet av nye forskningsmetoder, for å utvide kunnskapsgrunnlaget og ta i bruk denne kunnskapen i nyere og forbedrede behandlingsalternativer. Likevel er det en rekke puslebiter som skal letes frem og plasseres rett før lidelsenes hemmeligheter er fullstendig avdekket.

6 Referanser

- Allfrey VG (1970). Changes in chromosomal proteins at times of gene activation. *Fed Proc* 29: 1447–1460.
- Amaral, D. G., and Witter, M. P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31, 571–591. doi: 10.1016/0306-4522(89)90424-7
- American Psychiatric Association, (2013). In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth ed. (Washington).
- Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM (2011). The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology* 36(3):415–25. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.03.007
- Andersen, P., Soleng, A. F., and Raastad, M. (2000). The hippocampal lamella hypothesis revisited. *Brain Res.* 886, 165–171. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02991-7
- Arbore, G.; Kemper, C. A novel “complement-metabolism-inflammasome axis” as a key regulator of immune cell effector function (2016). *Eur. J. Immunol.* 46, 1563–1573.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging 66:259–267 DOI 10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
- Baumeister AA, Hawkins MF, Uzelac SM (2003). The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. *J Hist Neurosci.* Jun;12(2):207-20. doi: 10.1076/jhin.12.2.207.15535. PMID: 12953623.
- Berridge, C.W., Waterhouse, B.D., (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res. Rev.* 42, 33–84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7).
- Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ et al (2008). The moodimproving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiat* 14: 764–773.
- Beyeler, A., Chang, C.-J., Silvestre, M., Lévêque, C., Namburi, P., Wildes, C.P., Tye, K.M., (2018). Organization of valence-encoding and projection-defined neurons in the basolateral amygdala. *Cell Rep.* 22, 905–918. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.097>.
- Bezdek, K., & Telzer, E. (2017). Have no fear, the brain is here! How your brain responds to stress. *Front. Young Minds.* 5:71. doi:10.3389/frym.2017.00071
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 34:537–541 DOI 10.1002/mrm.1910340409.

- Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yucel M. (2012). Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord.* 138:9–18.
- Bremner, J D, (2006). Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8, 445-461, doi:10.31887/dens.2006.8.4/jbremner.
- Caldji C, Diorio J, Meaney MJ (2000). Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biol Psychiat* 48: 1164–1174.
- Calhoun, G.G., Tye, K.M., (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nat. Neurosci.* 18, 1394–1404. <https://doi.org/10.1038/nn.4101>.
- Cannon WB (1929). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage. Researches into the Function of Emotional Excitement.* New York: Harper and Row.
- Cannon, W. B. (1915). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. An Account of Recent Researches Into the Function of Emotional Excitement.* New York, NY and London: Appleton Co.
- Castren E, Rantamaki T (2010). The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol* 70: 289–297
- Castren E, Rantamaki T (2010). The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol* 70: 289–297
- Chang, C., Grace, A.A., (2013). Amygdala β -noradrenergic receptors modulate delayed downregulation of dopamine activity following restraint. *J. Neurosci.* 33, 1441–1450. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2420-12.2013>.
- Chavez AE, Chiu CQ, Castillo PE (2010). TRPV1 activation by endogenous anandamide triggers postsynaptic long-term depression in dentate gyrus. *Nat Neurosci* 13: 1511–1518.
- Christian KM, Miracle AD, Wellman CL, Nakazawa K (2011). Chronic stress-induced hippocampal dendritic retraction requires CA3 NMDA receptors. *Neuroscience* 174: 26–36.
- Chrousos, G P, (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology* 5, 374-381, doi:10.1038/nrendo.2009.106.
- Connolly CG, Wu J, Ho TC, Hoeft F, Wolkowitz O, Eisendrath S, Frank G, Hendren R, Max JE, Paulus MP, et al. (2013). Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents. *Biol Psychiatry.* 74:898–907.
- Cordero, M.I., Just, N., Poirier, G.L., Sandi, C., (2016). Effects of paternal and peripubertal stress on aggression, anxiety, and metabolic alterations in the lateral septum. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 357–367. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.11.017>.

- Craske, M. G., & Stein, M. B. (2016). Anxiety. *The Lancet*, 388(10063), 3048-3059. doi:10.1016/s0140-6736(16)30381-6
- Dai, L, Zhou H, Xu X, Zuo Z, (2019). Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. *PeerJ* 7, e8170, doi:10.7717/peerj.8170.
- Dalley JW, Cardinal RN, Robbins RJ (2004) Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 28:771–784
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9: 46–56.
- Datson NA, van den Oever JM, Korobko OB, Magarinos AM, de Kloet ER, McEwen BS (2013). Previous history of chronic stress changes the transcriptional response to glucocorticoid challenge in the dentate gyrus region of the male rat hippocampus. *Endocrinology* 154: 3261–3272.
- Daviu, N, Bruchas M R, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A, (2019). Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress* 11, 100191, doi:10.1016/j.ynstr.2019.100191.
- De Kloet, E R, Joëls M, Holsboer F, (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 463-475, doi:10.1038/nrn1683.
- de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P et al (2008). Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 131: 2172–2180.
- Deco G, Kringelbach ML. (2014). Great expectations: using wholebrain computational connectomics for understanding neuropsychiatric disorders. *Neuron*. 84:892–905
- Del Arco, A, Mora F, (2009). Neurotransmitters and prefrontal cortex-limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 116, 941-52, doi:10.1007/s00702-009-0243-8.
- Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 2: 421–430
- Drevets WC, Price JL, Simpson JRJ, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 386:824–827
- Drevets WC, Raichle ME (1992). Neuroanatomical circuits in depression: implications for treatment mechanisms. *Psychopharmacol Bull* 28: 261–274.
- Duman, R S, Li N, (2012). A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 367, 2475-2484, doi:10.1098/rstb.2011.0357.
- Ellis BJ, Del Giudice M (2014). Beyond allostatic load: rethinking the role of stress in regulating human development. *Dev Psychopathol.*26 (1):1–20.

- Etkin, A, Klemenhagen K C, Dudman J T, Rogan M T, Hen R, Kandel E R, Hirsch J, (2004). Individual Differences in Trait Anxiety Predict the Response of the Basolateral Amygdala to Unconsciously Processed Fearful Faces. *Neuron* 44, 1043-1055, doi:10.1016/j.neuron.2004.12.006.
- Etkin, A., Wager, T.D., (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry* 164, 1476–1488. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>.
- Fava, G. A., & Sonino, N. (2000). Psychosomatic Medicine: Emerging Trends and Perspectives. *69*(4), 184-197. doi:10.1159/000012393
- Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF (1997): *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.
- Felix-Ortiz, A.C., Beyeler, A., Seo, C., Leppla, C.A., Wildes, C.P., Tye, K.M., (2013). BLA to vHPC inputs modulate anxiety-related behaviors. *Neuron* 79, 658–664.
- Fields RD. (2008). White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends in Neurosciences* 31:361–370 DOI 10.1016/j.tins.2008.04.001.
- Folkehelseinstituttet. (2021). Fakta om angst. Hentet 31. mai 2022 fra <https://www.fhi.no/fp/psykiskhelse/psykiskelidelser/angst/>
- Folkow, B. (2001). Mental Stress and its Importance for Cardiovascular Disorders; Physiological Aspects, "From-Mice-to-Man". *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 35(3), 163-172. doi:10.1080/cdv.35.3.163.172
- Fox AS, Kalin NH. A (2014) Translational Neuroscience Approach to Understanding the Development of Social Anxiety Disorder and Its Pathophysiology. *The American journal of psychiatry*.
- Fox AS, Oler JA, Shackman AJ, Shelton SE, Raveendran M, McKay DR, Converse AK, Alexander A, Davidson RJ, Blangero J, Rogers J, Kalin NH (2015). Intergenerational neural mediators of early-life anxious temperament. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 112:9118–9122. [PubMed: 26150480]
- Fox AS, Oler JA, Shelton SE, Nanda SA, Davidson RJ, Roseboom PH, Kalin NH (2012). Central amygdala nucleus (Ce) gene expression linked to increased trait-like Ce metabolism and anxious temperament in young primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109:18108–18113. [PubMed: 23071305]
- Fuster JM (1997) *The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. Lippincott-Raven, New York
- Gabbott PLA, Warner TA, Jays PRL, Salway P, Busby SJ (2005) Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J Comp Neurol* 492:145–177
- Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY (2012): Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 β / β -catenin signaling. *Mol Psychiatry*; 17:790-808.

- Gerlach J, McEwen BS (1972). Rat brain binds adrenal steroid hormone: radioautography of hippocampus with corticosterone. *Science* 175: 1133–1136.
- Gilbert, P., McEwan, K., Bellew, R., Mills, A., Gale, C., (2009). The dark side of competition: how competitive behaviour and striving to avoid inferiority are linked to depression, anxiety, stress and self-harm. *Psychol. Psychother. Theory Res. Pract.* 82, 123–136. <https://doi.org/10.1348/147608308X379806>.
- Godoy, L D, Rossignoli M T, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka E H, (2018). A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci* 12, 127, doi:10.3389/fnbeh.2018.00127.
- Goes, T.C., Almeida Souza, T.H., Marchioro, M., Teixeira-Silva, F., (2018). Excitotoxic lesion of the medial prefrontal cortex in Wistar rats: effects on trait and state anxiety. *Brain Res. Bull.* 142, 313–319. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.08.009>.
- Goette, L., Bendahan, S., Thoresen, J., Hollis, F., Sandi, C., (2015). Stress pulls us apart: anxiety leads to differences in competitive confidence under stress. *Psychoneuroendocrinology* 54, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.019>.
- Goldstein-Piekarski, A N, Williams L M, Humphreys K, (2016). A trans-diagnostic review of anxiety disorder comorbidity and the impact of multiple exclusion criteria on studying clinical outcomes in anxiety disorders. *Translational Psychiatry* 6, e847-e847, doi:10.1038/tp.2016.108.
- Gonciarz M, Bielański W, Partyka R, Brzozowski T, Konturek PC, Eszyk J, Celiński K, Reiter RJ, Konturek SJ (2013): Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin. *J Pineal Res.* 54:154-161.
- Goodman A, Paskins J, Mackett R (2012): Day length and weather effects on children's physical activity and participation in play, sports, and active travel. *J Phys Act Health;* 9:1105-1116.
- Govindarajan A, Rao BSS, Nair D, Trinh M, Mawjee N et al (2006). Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 13208–13213.
- Grabenhorst F, Rolls ET. (2011). Value, pleasure, and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci.* 15:56–67.
- Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge D (2007) Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* 30:220–227
- Gray JD, Rubin TG, Hunter RG, McEwen BS (2014). Hippocampal gene expression changes underlying stress sensitization and recovery. *Mol Psychiatry* 19: 1171–1178.
- Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, Reiss AL, Schatzberg AF. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry.* 62:429–437.

- Groenewegen HJ, Uylings HBM (2000) The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res* 126:3–28
- Häfner S, Baumert J, Emeny RT, Lacruz ME, Thorand B, Herder C, Koenig W, Rupperecht R, Ladwig KH (2012): Sleep disturbances and depressed mood: a harmful combination associated with increased leptin levels in women with normal weight. *Biol Psychol*; 89:163-169.
- Haller, J., Harold, G., Sandi, C., Neumann, I.D., (2014). Effects of adverse early-life events on aggression and anti-social behaviours in animals and humans. *J. Neuroendocrinol.*
- Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. (2011). The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry*. 69:301–308.
- Haug, Tone Tangen MD, PhD; Mykletun, Arnstein MA; Dahl, Alv A. MD, PhD (2004). The Association Between Anxiety, Depression, and Somatic Symptoms in a Large Population: The HUNT-II Study, *Psychosomatic Medicine: Volume 66 - Issue 6 - p 845-851* doi: 10.1097/01.psy.0000145823.85658.0c
- Healy D (1997): *The Antidepressant Era*. Cambridge: Harvard University Press.
- Healy D (2002): *The Creation of Psychopharmacology*. Cambridge: Harvard University Press.
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., and Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33, 693–710. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008
- Heinrich C, Lahtinen S, Suzuki F, Anne-Marie L, Huber S et al (2011). Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 42: 35–47.
- Hellwig, S, Domschke K, (2019). Anxiety in Late Life: An Update on Pathomechanisms. *Gerontology* 65, 465-473, doi:10.1159/000500306.
- Helsedirektoratet (2009) Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. Helsedirektoratet, Oslo, 109 s, ISBN-nr. 978-82-8081-184-4
- Helsenorge. (2018). Angstlidelser. Hentet 31. oktober 2020 fra <https://www.helsenorge.no/sykdom/psykiske-lidelser/angst/angst-og-angstlidelser>
- Hendrickx H, McEwen BS, Ouderaa F (2005): Metabolism, mood and cognition in aging: the importance of lifestyle and dietary intervention. *Neurobiol Aging* 26:1–5.
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., et al. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrinol.* 24, 151–180. doi: 10.1016/j.yfrne.2003.07.001

- Herman, J. P., Prewitt, C. M., and Cullinan, W. E. (1996). Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Crit. Rev. Neurobiol.* 10, 371–394. doi: 10.1615/critrevneurobiol.v10.i3-4.50
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G (2000): Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 47:246–249.
- Hill MN, McEwen BS (2010). Involvement of the endocannabinoid system in the neurobehavioural effects of stress and glucocorticoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 791–797
- Holck, Per: amygdala i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra <https://sml.snl.no/amygdala>
- Holck, Per: binyrene i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra <https://sml.snl.no/binyrene>
- Hollis, F., van der Kooij, M.A., Zanoletti, O., Lozano, L., Cantó, C., Sandi, C., (2015). Mitochondrial function in the brain links anxiety with social subordination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112, 15486–15491. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512653112>.
- Holzel BK, Carmody J, Evans KC, Hoge EA, Dusek JA et al (2010). Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. *Soc Cogn Affect Neurosci* 5: 11–17.
- Hu, J.F.; Song, X.Y.; Chu, S.F.; Chen, J.; Ji, H.J.; Chen, X.Y.; Yuan, Y.H.; Han, N.; Zhang, J.T.; Chen, N.H (2011). Inhibitory effect of ginsenoside Rg1 on lipopolysaccharide-induced microglial activation in mice. *Brain Res.* 1374, 8–14.
- Jacobson, L., and Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 12, 118–134. doi: 10.1210/edrv-12-2-118
- Janak, P.H, Tye, K.M., (2015). From circuits to behaviour in the amygdala | *Nature* 517, 284–292.
- Janiack PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ (1993): *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Joanna M Wierońska, K. Stachowicz, G. Nowak and A. Pilc. (2011). The Loss of Glutamate-GABA Harmony in Anxiety Disorders. *Anxiety Disorders*, DOI: 10.5772/19919).
- Joels M (2006). Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol Sci* 27: 244–250
- Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, Matthews PM, Rushworth MF, Katz E, Lozano AM, Mayberg HS. (2008). Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex.* 18:1374–1383.
- Kagan J, Reznick JS, Snidman N. (1987). The physiology and psychology of behavioral inhibition in children. *Child development.* 58:1459–1473. [PubMed: 3691195]

- Kagan J, Reznick JS, Snidman N. (1988). Biological bases of childhood shyness. *Science*. 240:167–171.
- Kagan, J (1997). *Galen's prophecy: Temperament in human nature*. Perseus; NY
- Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. (2015). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*. 72:603–611.
- Kalin NH, Shelton SE. (1998). Ontogeny and stability of separation and threat-induced defensive behaviors in rhesus monkeys during the first year of life. *Am J Primatol* 44:125–135. [PubMed: 9503124]
- Kalin, N H, (2017). Mechanisms underlying the early risk to develop anxiety and depression: A translational approach. *Eur Neuropsychopharmacol* 27, 543-553, doi:10.1016/j.euroneuro.2017.03.004.
- Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schutz G, Joels M (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 19204–19207.
- Katona I, Freund TF (2008). Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med* 14: 923–930.
- Kaufmann, F.N.; Costa, A.P.; Ghisleni, G.; Diaz, A.P.; Rodrigues, A.L.S.; Peluffo, H.; Kaster, M.P. (2017). NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. *Brain Behav. Immun.* 64, 367–383.
- Keifer OP Jr, Hurt RC, Ressler KJ, Marvar PJ. The Physiology of Fear: Reconceptualizing the Role of the Central Amygdala in Fear Learning. *Physiology* (Bethesda). 2015 Sep;30(5):389-401. doi: 10.1152/physiol.00058.2014. PMID: 26328883; PMCID: PMC4556826.
- Kelly MJ, Levin ER (2001). Rapid actions of plasma membrane estrogen receptors. *Trends Endocrinol Metab* 12: 152–156.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386: 493–495.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 62:593–602. [PubMed: 15939837]
- Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen HU (2012). Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res*. 21:169–184. [PubMed: 22865617]
- Kim Y-K, Na K-S, Myint A-M, Leonard BE (2016). The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 64:277–84. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008

- Kinoshita Y, Hunter RG, Gray JD, Mesias R, McEwen BS et al (2014). Role for NUP62 depletion and PYK2 redistribution in dendritic retraction resulting from chronic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 16130–16135.
- Kluge M, Schüssler P, Dresler M, Schmidt D, Yassouridis A, Uhr M, Steiger A (2011): Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 45:421-426.
- Kokaia M, Ernfors P, Kokaia Z, Elmer E, Jaenisch R, Lindvall O (1995). Suppressed epileptogenesis in BDNF mutant mice. *Exp Neurol* 133: 215–224.
- Konarski JZ, Kennedy SH, Segal ZV, Lau MA, Bieling PJ, McIntyre RS, Mayberg HS. (2009). Predictors of nonresponse to cognitive behavioural therapy or venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 34: 175–180
- Koolhaas, J M, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer S F, Flugge G, Korte S M, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P, Richter-Levin G, Sgoifo A, Steimer T, Stiedl O, van Dijk G, Wöhr M, Fuchs E, (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 1291-301, doi:10.1016/j.neubiorev.2011.02.003.
- Krugel U, Schraft T, Kittner H, Kiess W, Illes P (2003): Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol* 482:185–187.
- Kvam, T.-M., Stewart, L.H., Andreassen, O.A., (2018). Psykedeliske stoffer i behandling av angst, depresjon og avhengighet. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. doi:10.4045/tidsskr.17.1110
- Kvam, T.-M., Stewart, L.H., Blomkvist, A.W., Andreassen, O.A., (2021). Ketamin ved depresjon – evidens og forslag til praksis. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. doi:10.4045/tidsskr.21.0480
- Lakshminarasimhan H, Chattarji S (2012). Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. *PLoS One* 7: e30481.
- Lang, U E, Borgwardt S, (2013). Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem* 31, 761-77, doi:10.1159/000350094.
- Larrieu, T., Cherix, A., Duque, A., Rodrigues, J., Lei, H., Gruetter, R., Sandi, C., (2017). Hierarchical status predicts behavioral vulnerability and nucleus accumbens metabolic profile following chronic social defeat stress. *Curr. Biol. CB* 27, 2202–2210. e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.027>.
- Lau BW, Ren C, Yang J, Yan SW, Chang RC, Pu M, So KF (2011): Light deprivation induces depression-like behavior and suppresses neurogenesis in diurnal mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Cell Transplant* 20:871-881.
- Lee, C-H, Giuliani F, (2019). The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Frontiers in Immunology* 10, doi:10.3389/fimmu.2019.01696.

- Lee, P H, Perlis R H, Jung J Y, Byrne E M, Rueckert E, Siburian R, Haddad S, Mayerfeld C E, Heath A C, Pergadia M L, Madden P A F, Boomsma D I, Penninx B W, Sklar P, Martin N G, Wray N R, Purcell S M, Smoller J W, (2012). Multi-locus genome-wide association analysis supports the role of glutamatergic synaptic transmission in the etiology of major depressive disorder. *Translational Psychiatry* 2, e184-e184, doi:10.1038/tp.2012.95.
- Leuchter, A F, Cook I A, Hunter A M, Cai C, Horvath S, (2012). Resting-State Quantitative Electroencephalography Reveals Increased Neurophysiologic Connectivity in Depression. *PLoS ONE* 7, e32508, doi:10.1371/journal.pone.0032508.
- Li C, Huang B, Zhang Y-W (2021). Chinese Herbal Medicine for the Treatment of Depression: Effects on the Neuroendocrine-Immune Network. *Pharmaceuticals*.14(1):65. <https://doi.org/10.3390/ph14010065>
- Liao GY, An JJ, Gharami K, Waterhouse EG, Vanevski F, Jones KR, Xu B (2012): Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin. *Nat Med* 18:564-571.
- Lichenstein SD, Verstynen T, Forbes EE. (2016). Adolescent brain development and depression: a case for the importance of connectivity of the anterior cingulate cortex. *Neurosci Biobehav Rev.* 70:271–287.
- Liston C, Cichon JM, Jeanneteau F, Jia Z, Chao MV, Gan WB (2013). Circadian glucocorticoid oscillations promote learning-dependent synapse formation and maintenance. *Nat Neurosci* 16: 698–705.
- Liston C, Gan WB (2011). Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 16074–16079.
- Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D et al (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277: 1659–1662.
- Ljubicić D, Stipcević T, Pivac N, Jakovljević M, Mück-Seler D (2007): The influence of daylight exposure on platelet 5-HT levels in patients with major depression and schizophrenia. *J Photochem Photobiol B* 89:63-69
- Loy R, Gerlach J, McEwen BS (1988). Autoradiographic localization of estradiolbinding neurons in rat hippocampal formation and entorhinal cortex. *Dev Brain Res* 39: 245–251.
- Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C et al (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci.* 1: 69–73.
- Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, Birnbaum S, Yanagisawa M, Elmquist JK, Nestler EJ, Zigman JM (2008): The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci* 11:752-753

- Magarinos AM, Verdugo Garcia JM, McEwen BS (1997). Chronic restraint stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 14002–14008.
- Malt, Ulrik; Grønli, Ole Kristian: *ECT i Store medisinske leksikon* på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra <https://sml.snl.no/ECT>
- Malt, Ulrik: *depresjon i Store medisinske leksikon* på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra <https://sml.snl.no/depresjon>
- Malt, Ulrik: *MADRS i Store medisinske leksikon* på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra <https://sml.snl.no/MADRS>
- Marks IM, Nesse RM (1994). Fear and fitness: an evolutionary analysis of anxiety disorders. *Ethol Sociobiol.* 15(5-6):247–261.
- Martin KP, Wellman CL (2011). NMDA receptor blockade alters stress-induced dendritic remodeling in medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 21: 2366–2373.
- Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., and Nemeroff, C. B. (2009). The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr. Clin. North Am.* 32, 549–575. doi: 10.1016/j.psc.2009.05.004
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, et al. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry.* 156:675–682.
- Mayberg HS. (2003). Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am.* 13:805–815
- McCall, J.G., Al-Hasani, R., Siuda, E.R., Hong, D.Y., Norris, A.J., Ford, C.P., Bruchas, M.R., (2015). CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron* 87, 605–620. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.002>.
- McDonald, A.J., (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog. Neurobiol.* 55, 257–332. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00003-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00003-3).
- McEwen BS (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 22: 105–122.
- McEwen BS, Plapinger L (1970). Association of corticosterone-1,2 3H with macromolecules extracted from brain cell nuclei. *Nature* 226: 263–264.
- McEwen, B S, Nasca C, Gray J D, (2016). Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology* 41, 3-23, doi:10.1038/npp.2015.171.
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 174-185. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.071.

- McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B et al (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 12: 241–243.
- Meaney MJ, Diorio J, Francis D, Weaver S, Yau J, Chapman K et al (2000). Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: The effects of thyroid hormones and serotonin. *J. Neurosci.* 20: 3926-3935.
- Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 49:980–989. [PubMed: 20855043].
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167–202.
- Miranda, M, Morici J F, Zanoni M B, Bekinschtein P, (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 13, doi:10.3389/fncel.2019.00363.
- Mitra R, Jadhav S, McEwen BS, Vyas A, Chattarji S (2005). Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 9371–9376.
- Mobbs, D., Petrovic, P., Marchant, J.L., Hassabis, D., Weiskopf, N., Seymour, B., Dolan, R.J., Frith, C.D., (2007). When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science* 317, 1079–1083. <https://doi.org/10.1126/science.1144298>.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14:69–97.
- Molendijk ML, Haffmans JP, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Prickaerts J, Oude Voshaar RC, Elzinga BM (2012): Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight. *PLoS One* 7:e48046.
- Monoaminer i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra <https://sml.snl.no/monoaminer>
- Mora F, Segovia G, Del Arco A (2008) Glutamate-dopamine-GABA interactions in the aging basal ganglia. *Brain Res Rev* 58:340–353
- Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, Beckmann CF, Tendolkar I. (2015). Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 56:330–344.
- Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* 5(1):25–44.

- Musselman DL, DeBattista C, Nathan KI, Kilts CD, Schatzberg AF, Nemeroff CB (1998): Biology of mood disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds., *Textbook of Psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric press, pp. 549-588.
- Naber, P. A., Lopes da Silva, F. H., and Witter, M. P. (2001). Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum. *Hippocampus* 11, 99–104. doi: 10.1002/hipo.1028
- Namburi, P, Beyeler A, Yorozu S, Calhoon G G, Halbert S A, Wichmann R, Holden S S, Mertens K L, Anahtar M, Felix-Ortiz A C, Wickersham I R, Gray J M, Tye K M, (2015). A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature* 520, 675-678, doi:10.1038/nature14366.
- Namburi, P., Beyeler, A., Yorozu, S., Calhoon, G.G., Halbert, S.A., Wichmann, R., Holden, S.S., Mertens, K.L., Anahtar, M., Felix-Ortiz, A.C., Wickersham, I.R., Gray, J.M., Tye, K.M., (2015). A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature* 520, 675–678. <https://doi.org/10.1038/nature14366>.
- Nemeroff, C. B. (2016). Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron* 89, 892–909. doi: 10.1016/j. neuron.2016.01.019
- Nesse, R M, Bhatnagar S, Ellis B, (2016). Evolutionary Origins and Functions of the Stress Response System. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*, pp. 95-101.
- NFKT, Norsk Forening For Kognitiv Terapi. (2022) Kognitiv terapi Nedlastet fra <https://www.kognitiv.no/kognitiv-terapi/> den 31. mai 2022
- Norsk legemiddelhåndbok. (19. januar 2018). [nettdokument]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Hentet 30. mai 2022, fra <http://legemiddelhandboka.no/>.
- Nouwen A, Lloyd CE, Pouwer F (2009): Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Response to Mezuk et al. *Diabetes Care* 32:e56–e57.
- Öngür D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex* 10:206–219
- Orchinik M, Murray TF, Franklin PH, Moore FL (1992). Guanyl nucleotides modulate binding to steroid receptors in neuronal membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 3830–3834.
- Papilloud, A., Suduiraut, I.G. de, Zanoletti, O., Grosse, J., Sandi, C., (2018). Peripubertal stress increases play fighting at adolescence and modulates nucleus accumbens CB1 receptor expression and mitochondrial function in the amygdala. *Transl. Psychiatry* 8, 156. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0215-6>.
- Park HJ, Friston K. (2013). Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science* 342(6158):1238411 DOI 10.1126/science.1238411.

- Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ (1998): Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst* 90:1888–1893.
- Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS (2003). Repeated, but not acute, restraint stress suppresses proliferation of neural precursor cells and increases PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci* 17: 879–886.
- Piggins HD, Antle MC, Rusak B (1995). Neuropeptides phase-shift circadian pacemaker. *J Neurosci* 15:5612-5622
- Price, R B, Duman R, (2020). Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry* 25, 530-543, doi:10.1038/s41380-019-0615-x.
- Pugh CR, Tremblay D, Fleshner M, Rudy JW (1997). A selective role for corticosterone in contextual-fear conditioning. *Behav Neurosci* 111: 503–511.
- Ramasubbu R, Patten SB (2003): Effect of depression on stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry* 48:250–257.
- Rao, S, (2009). Anxious depression: Clinical features and treatment. *Current Psychiatry Reports* 11, 429-436, doi:10.1007/s11920-009-0065-2.
- Reddick WE, Shan ZY, Glass JO, Helton S, Xiong X, Wu S, Bonner MJ, Howard SC, Christensen R, Khan RB, Pui CH, Mulhern RK. (2006). Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 106:941–949 DOI 10.1002/cncr.21679.
- Reul JM, DeKloet ER (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117:2505–2511
- Robbins TW (2000a) Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res* 133:130– 138.
- Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6:228–236.
- Roesler R, Henriques JA, Schwartzmann G (2006) Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5:197-204.
- Rogers JC, De Brito SA. (2016). Cortical and subcortical gray matter volume in youths with conduct problems: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73:64–72 DOI 10.1001/jamapsychiatry.2015.2423.
- Rolls ET. (2009). The anterior and midcingulate cortices and reward. In: Vogt BA, editor. *Cingulate Neurobiology and Disease*. Oxford: Oxford University Press. p. 191–206.
- Rolls ET. (2014). *Emotion and Decision-Making Explained*. Oxford: Oxford University Press.

- Roozendaal, B., Castello, N.A., Vedana, G., Barsegyan, A., McGaugh, J.L., (2008). Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90, 576–579. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.06.010>.
- Roseboom PH, Nanda SA, Fox AS, Oler JA, Shackman AJ, Shelton SE, Davidson RJ, Kalin NH (2013). Neuropeptide Y Receptor Gene Expression in the Primate Amygdala Predicts Anxious Temperament and Brain Metabolism. *Biol Psychiatry*.
- Rubin TG, Gray JD, McEwen BS (2014). Experience and the ever-changing brain: what the transcriptome can reveal. *BioEssays* 36: 1072–1081.
- Ruiz, J. E., Barbosa Neto, J., Schoedl, A. F., and Mello, M. F. (2007). Psiconeuroendocrinologia do transtorno de estresse pós-traumático. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29, s7–s12. doi: 10.1590/s1516-44462007000500003
- Sailer, U., Robinson, S., Fischmeister, F.PhS., König, D., Oppenauer, C., Lueger-Schuster, B., Moser, E., Kryspin-Exner, I., Bauer, H., (2008). Altered reward processing in the nucleus accumbens and mesial prefrontal cortex of patients with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychologia* 46, 2836–2844. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.05.022>.
- Salleh MR (2008). Life event, stress and illness. *Malays J Med Sci.* Oct;15(4):9-18. PMID: 22589633; PMCID: PMC3341916.
- Sanhueza C, Ryan L, Foxcroft DR (2013). Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. *J Hum Nutr Diet* 26:56-70.
- Sara, S.J., Bouret, S., (2012). Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron* 76, 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.011>.
- Saveanu, R. V., and Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr. Clin. North Am.* 35, 51–71. doi: 10.1016/j.psc.2011.12.001
- Scharfman HE (1997). Hyperexcitability in combined entorhinal/hippocampal slices of adult rat after exposure to brain-derived neurotrophic factor. *J Neurophysiol* 78: 1082–1095.
- Scharfman HE, Goodman JH, Rigoulot M-A, Berger RE, Walling SG et al (2005). Seizure susceptibility in intact and ovariectomized female rats treated with the convulsant pilocarpine. *Exp Neurol* 196: 73–86.
- Schellekens H, Finger BC, Dinan TG, Cryan JF (2012): Ghrelin signalling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacol Ther* 135:316-326.
- Schwarz, L A, Miyamichi K, Gao X J, Beier K T, Weissbourd B, Deloach K E, Ren J, Ibanes S, Malenka R C, Kremer E J, Luo L, (2015). Viral-genetic tracing of the input–output organization of a central noradrenaline circuit. *Nature* 524, 88-92, doi:10.1038/nature14600.

- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* 138, 32-32, doi:10.1038/138032a0.
- Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 169-191. doi:10.1038/npp.2009.83
- Siuda, E R, McCall J G, Al-Hasani R, Shin G, Il Park S, Schmidt M J, Anderson S L, Planer W J, Rogers J A, Bruchas M R, (2015). Optodynamic simulation of β -adrenergic receptor signalling. *Nature Communications* 6, 8480, doi:10.1038/ncomms9480.
- Skålevåg, Svein Atle: Philippe Pinel i Store norske leksikon på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra https://snl.no/Philippe_Pinel
- Skre, Ingunn B.: angst i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra <https://sml.snl.no/angst>
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 15: 1768–1777.
- So, W W Y, Cai S, Yau S Y, Tsang H W H, (2019). The Neurophysiological and Psychological Mechanisms of Qigong as a Treatment for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 10, 820, doi:10.3389/fpsyt.2019.00820.
- Allfrey VG (1970). Changes in chromosomal proteins at times of gene activation. *Fed Proc* 29: 1447–1460.
- Sousa N, Paula-Barbosa MM, Almeida OFX (1999). Ligand and subfield specificity of corticoid-induced neuronal loss in the rat hippocampal formation. *Neuroscience* 89: 1079–1087.
- Spencer, R. L., & Deak, T. (2017). A users guide to HPA axis research. *Physiology & Behavior*, 178, 43-65. doi:10.1016/j.physbeh.2016.11.014
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.D., (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto Consulting Psychol. Press.
- Spolidoro M, Baroncelli L, Putignano E, Maya-Vetencourt JF, Viegli A, Maffei L (2011). Food restriction enhances visual cortex plasticity in adulthood. *Nat Commun* 2: 320
- Stahl SM (1998). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: anti-depressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 59(suppl 4):5-14
- Stahl SM (2000). Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 48(9):894–901. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00957-4
- Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ et al (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 56: 640–650.
- Svartdal, Frode; Malt, Ulrik: stress i Store norske leksikon på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra <http://snl.no/stress>

- Takagi, Y., Sakai, Y., Abe, Y., Nishida, S., Harrison, B.J., Martínez-Zalacaín, I., SorianoMas, C., Narumoto, J., Tanaka, S.C., (2018). A common brain network among state, trait, and pathological anxiety from whole-brain functional connectivity. *Neuroimage* 172, 506–516. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.080>.
- Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R (2006). Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology* 147: 5549–5556.
- Teigen, Karl Halvor; Rzadkowska, Joanna: Sigmund Freud i Store norske leksikon på snl.no. Hentet 31. mai 2022 fra https://snl.no/Sigmund_Freud
- Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M, Sasaki T, Kato N, Kato T (2008). Gene expression profiling of major depression and suicide in the prefrontal cortex of postmortem brains. *Neuroscience Res* 60: 184–191.
- Turan, B., Tackett, J.L., Lechtreck, M.T., Browning, W.R., (2015). Coordination of the cortisol and testosterone responses: a dual axis approach to understanding the response to social status threats. *Psychoneuroendocrinology* 62, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.166>.
- Tzschentke TM, Schmidt WJ (2000) Functional relationship among medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in locomotion and reward. *Crit Rev Neurobiol* 14:131–142
- Ubbenhorst A, Striebich S, Lang F, Lang UE (2011): Exploring the relationship between vitamin D and basic personality traits. *Psychopharmacology (Berl)* 215:733-737.
- Ulrich-Lai, Y.M., Herman, J.P., (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>.
- Vale, W., Rivier, C., Yang, L., Minick, S., and Guillemin, R. (1978). Effects of purified hypothalamic corticotropin-releasing factor and other substances on the secretion of adrenocorticotropin and α -endorphin-like immunoactivities *in vitro*. *Endocrinology* 103, 1910–1915. doi: 10.1210/endo-103-5-1910
- Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., and Rivier, J. (1981). Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and α -endorphin. *Science* 213, 1394–1397. doi: 10.1126/science.6267699
- Valentino, R.J., Van Bockstaele, E., (2008). Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur. J. Pharmacol.* 583, 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.062>.
- Van der Kooij, M.A., Hollis, F., Lozano, L., Zalachoras, I., Abad, S., Zanoletti, O., Grosse, J., Guillot de Suduiraut, I., Canto, C., Sandi, C., (2018). Diazepam actions in the VTA enhance social dominance and mitochondrial function in the nucleus accumbens by activation of dopamine D1 receptors | *Molecular Psychiatry*. *Mol. Psychiatry* 23, 569–578.
- Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A: Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* (2007);22:613–626.

- van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2: 266–270.
- Vetencourt JFM, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, De Pasquale R et al (2008). The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science* 320: 385–388.
- Vogt BA, editor. (2009). *Cingulate Neurobiology and Disease*. Oxford: Oxford University Press.
- Waddington CH (1942). The epigenotype. *Endeavour* 1: 18–20.
- Walsh, R. (2011). Lifestyle and mental health. *Am. Psychol.* 66, 579–592. doi: 10.1037/a0021769
- Warne JP, Akana SF, Ginsberg AB, Horneman HF, Pecoraro NC, Dallman MF (2009). Disengaging insulin from corticosterone: roles of each on energy intake and disposition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 296(5):R1366–R1375.
- Weaver ICG, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S et al (2005). Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 25: 11045–11054.
- World Health Organization (2022) ICD-11 for mortality and morbidity statistics. Version 02/2022 <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- Wright KP, Rogers NL (2007): Endogenous versus exogenous effects of melatonin; Pandi-Perumal, Cardinali (Eds.), *Melatonin: from molecules to therapy*, Nova Science Publishers, New York, pp 547–569
- Zajacka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post A (2012): Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin J Psychiatry Neurosci* 37:7-16.
- Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience* 15:528–536 DOI 10.1038/nn.3045.
- Zink, C.F., Tong, Y., Chen, Q., Bassett, D.S., Stein, J.L., Meyer-Lindenberg, A., (2008). Know your place: neural processing of social hierarchy in humans. *Neuron* 58, 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.025>.

