

# Bacheloroppgave

Atferdsaktivering for depresjon i kombinasjon med  
racemisk ketamin i behandlingen av behandlingsresistent  
alvorlig depresjon

Kandidatnummer: 539  
Emnekode: VERB3900  
Emnenavn: Bacheloroppgave  
Studieprogram: Bachelorstudium i vernepleie  
Antall ord: 7975  
Innleveringsfrist: 03.06.2024 kl.11:00

## Sammendrag

Depressive lidelser er på verdensbasis blant de mest forekommende psykiske lidelsene og medfører en betydelig global sykdomsbyrde. Det er store menneskelige lidelser og betydelige personlige og samfunnsøkonomiske kostnader knyttet til depressive lidelser. Uten effektiv behandling kan depressive lidelser over tid medføre utvikling av komorbiditet, og for alvorlig depressiv lidelse er selvmordsrisikoen markant forhøyet. Denne studien undersøkte hvordan den atferdsanalytiske behandlingsmetoden atferdsaktivering for depresjon i kombinasjon med intramuskulær- og intravenøs administrering av racemisk ketamin virket i behandlingen av behandlingsresistent alvorlig depresjon hos voksen yrkesaktiv deltaker. Behandlingen bestod av tre administrasjoner med ketamin fordelt over fire uker, sammen med et parallelt behandlingsforløp med atferdsaktivering for depresjon som ble benyttet i hele behandlingsperiodens varighet på åtte uker. Atferdsaktivering for depresjon ble benyttet for å øke forekomsten av fysisk aktivitet og pusteøvelser, samt for å redusere forekomsten av rekreasjonell rusbruk. Det ble gjennomført tre depresjonskartlegginger med Becks Depression Inventory versjon II (BDI-II) for å måle depresjonsgrad hos deltaker før, under og etter behandlingen. I denne studien ble det funnet en reduksjon av depressive symptomer hos deltaker fra alvorlig til mild depresjon fra før behandlingsstart til avsluttet behandling. Dette tilsvarer en reduksjon av depressive symptomer på 63,2%. Lav eksperimentell kontroll og et lite utvalg (N=1) gir et svakt grunnlag for å hevde årsakssammenhenger mellom intervensjon og resultater i denne studien.

*Nøkkelord:* Alvorlig depresjon, atferdsaktivering for depresjon, behandlingsresistent depresjon, racemisk ketamin

## Introduksjon

Verdens helseorganisasjon (WHO) estimerer at 280 millioner mennesker levde med en depressiv lidelse i 2019, og det samme året var dette den nest høyeste årsaken til globalt ikke-dødelig helsetap (World Health Organization, 2022).

Depressive lidelser kjennetegnes i The International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11) av et nedstemt humør som kan inkludere følelser av tristhet, sinne, tomhet, eller tap av glede, sammen med kognitive, atferdsmessige eller somatiske symptomer som betydelig svekker individets funksjonsevne. Andre kjennetegn på en depressiv lidelse er følelser av verdiløshet, overdreven eller upassende skyldfølelse, tanker om død eller selvmord, psykomotorisk uro eller retardasjon, endringer i appetitt eller søvn, samt redusert energi eller utmattelse. Når symptomer på en depressiv lidelse er tilstede i over to uker kalles dette for en depressiv episode. En alvorlig depressiv lidelse kjennetegnes ved at mange av symptomene er tilstede i en markert grad, eller et mindretall er tilstede i en intens grad, og at dette medfører en sterkt nedsatt funksjonsevne på de fleste livsområder (World Health Organization, 2024). Det estimeres av WHO at alvorlig depressiv lidelse på verdensbasis rammet 193 millioner mennesker før covid-19, med en økning til 246 millioner mennesker etter covid-19 (World Health Organization, 2022). Pisman et al. (2023) undersøkte i en oversiktsstudie alvorlig depressiv lidelse i de skandinaviske landene. Her ble det funnet at det i mange tilfeller forekom et alvorlig sykdomsforløp med varierende grad av tilbakefall, en betydelig utvikling av komorbiditet, økt behov for innleggelse, forhøyet selvmordsrisiko, samt at lidelsen over tid kan utvikle seg til en behandlingsresistent tilstand (Pisman et al., 2023). En behandlingsresistent depresjonstilstand defineres av European Medicines Agency (2013) som fravær av klinisk meningsfull forbedring til tross for gjennomført behandling med minst to forskjellige førstelinje antidepressive legemidler. I Norge har til enhver tid omtrent 3% av befolkningen en behandlingstrengende depresjonslidelse (Nordeng et al., 2021). Statistisk sett

vil 15% av alle menn og 25% av alle kvinner få en behandlingstrengende depresjon i løpet av livet, og salgsstatistikken viser at 6% av den norske befolkningen benytter antidepressive legemidler til enhver tid (Nordeng et al., 2021). Depresjon er den vanligste årsaken til konsultasjoner hos fastlege eller legevakt i primærhelsetjenesten (Reneflot et al., 2018), og i 2017 (per 31. desember) var depressiv lidelse primærdiagnosen som lå til grunn for 4,5% av alle uføretrygdede i Norge (NAV, u.å.). Depressive lidelser utgjorde av alle enkeltdiagnoser nest flest tapte dagsverk i 2022 (Aldridge, 2023), og i 2020 utbetalte NAV over 12 milliarder kroner knyttet til depresjon (Oslo Economics, 2022).

Folkehelseinstituttet (FHI) trekker frem en rekke risikofaktorer knyttet til utvikling av psykiske lidelser, hvorav de vanligste psykiske lidelsene blant voksne i Norge er depresjon, angst og rusmiddellidelser (Steen Tesli et al., 2023). Disse risikofaktorene er knyttet til både genetiske, miljømessige, samfunnstrukturelle og mellommenneskelige forhold. Personer med lav sosioøkonomisk status har en forhøyet risiko for å utvikle psykiske lidelser, og økonomiske forhold som eksempelvis problemer med gjeld og ubetalte regninger assosieres med en høyere risiko, samt problemer knyttet til arbeidsliv. Belastende livshendelser som traumer, dødsfall i nær familie eller omgangskrets, omsorgssvikt, misbruk, ensomhet, ydmykelses og/eller mobbing er alle assosiert med en høyere risiko for utvikling av psykiske lidelser. Arvelighetsfaktoren for depresjon oppgis av Steen Tesli et al. (2023) å være på omtrent 37%. I forhold til rusbruk påpekes det av Feingold og Weinstein (2021) at cannabisbruk og depresjon har en tendens til å sameksistere. Det foreligger imidlertid svak evidens for at cannabisbruk leder til depresjon, derimot foreligger det sterk evidens for at depresjon kan lede til bruk av cannabis (Feingold & Weinstein, 2021). I en oversiktsstudie av Dierker et al. (2018) som inkluderte 28 557 deltakere ble det funnet at en alvorlig depressiv episode i løpet av det siste året økte sannsynligheten for misbruk av cannabis. Deltakere med depresjon hadde i forhold til deltakere uten depresjon en signifikant høyere sannsynlighet for å bruke mer cannabis enn hva

de hadde til hensikt å bruke. De brukte også mer tid til anskaffelse, de trengte mer tid til å komme seg etter bruk, de hadde vanskeligere for å stoppe eller redusere cannabisbruken til tross for negative konsekvenser, samt at det var en høyere sannsynlighet for at bruken av cannabis ble en erstatning for andre viktige aktiviteter i livet (Dierker et al., 2018).

Ulike forebyggende tiltak og behandlingstilnærminger retter seg mot å redusere både risiko og omfang, samt å behandle depressive lidelser. Vanlige behandlingsstrategier er ulike former for samtalebehandling som kan benyttes alene eller i kombinasjon med antidepressive legemidler (Helsenorge, 2021). FHI påpeker at tiltak som virker reduserende på belastninger og sårbarheter, som eksempelvis utenforskap, ensomhet og diskriminering, samt at en god fysisk helse, kan virke både forebyggende og redusere negative konsekvenser av psykiske lidelser (Steen Tesli et al., 2023). I en oversiktsstudie av Noetel et al. (2024) som inkluderte 14 170 deltakere ble det funnet at ulike former for fysisk aktivitet var effektive i depresjonsbehandling, og at fordelene hadde en tendens til å være proporsjonal med intensiteten, hvor fysisk aktivitet med høyere intensitet ble funnet til å være mer fordelaktig. Studieforfatterne anbefaler at tilpasset fysisk aktivitet bør inkluderes i retningslinjer for behandling av depresjon (Noetel et al., 2024). FHI anbefaler voksne å være fysisk aktive med moderat intensitet fra 150 til 300 minutter i uken, og påpeker at dette gir en rekke helseforedelere som inkluderer positiv effekt på mental helse, kognisjon og søvn (Nystad & Ekelund, 2022). Effekten av pusteøvelser på stress og mental helse ble undersøkt av Fincham et al. (2023) i en oversiktsstudie som inkluderte 785 voksne deltakere. Her ble det funnet at praktisering av pusteøvelser reduserte selvrappert stress, angst og depresjon med en signifikant liten-til-medium effektstørrelse (Fincham et al., 2023). Holotropisk pusting er en metode som består av dyp pusting med en forhøyet pustefrekvens kombinert med musikk og støtte fra den som fasiliteter. Denne pustemetoden har til hensikt å frembringe og forløse fysiske eller emosjonelt «blokkert» eller undertrykt materiale, og integrasjonsarbeid gjennomføres etter pustesesjoner

for å støtte både bearbeidingen og integreringen av frembragt materiale. Symptomlette av en rekke psykiske symptomer, deriblant depressive symptomer, er assosiert med holotropisk pusting (Uthaug et al., 2022). I en studie med 58 deltakere ble det funnet at én enkelt sesjon med holotropisk pusting ble assosiert med høyere livstilfredstillelse og reduserte stress symptomer (Uthaug et al., 2022).

Atferdsaktivering for depresjon er en behandlingsmetode som inngår i tredje generasjons klinisk atferdsanalyse og har sin opprinnelse på 1970-tallet (Myhre et al., 2018). Blant de grunnleggende bidrag til behandlingsmetoden finner vi ifølge Jacobson et al. (2001) atferdspsykologen Charles Bohris Fersters funksjonell analyse av depresjon (Ferster, 1973), samt arbeidet til psykolog og forsker Peter Michael Lewinsohn og hans kollegaer (Lewinsohn & Graf, 1973; Lewinsohn & Libet, 1972). Dimidjian et al. (2011) definerer atferdsaktivering for depresjon som en strukturert og kortfattet psykoterapeutisk tilnærming som har til hensikt å øke forekomsten av velfungerende atferd som gjerne er assosiert med glede eller mestring. Den har til hensikt å redusere forekomsten av atferd som opprettholder eller øker risikoen for depresjon, samt løse problemer i forhold til redusert tilgang til positiv forsterkning, og/eller problemer knyttet til aversiv kontroll (Dimidjian et al., 2011).

Behandlingsmetoden har sitt grunnlag i en teoretisk konseptualisering av depresjon som søker å forstå og behandle lidelsen i forhold til konteksten den oppstår. Dette inkluderer årsaker, sammenhenger, konsekvenser og opprettholdende faktorer (Dimidjian et al., 2011). Med andre ord forstås og behandles depresjon med utgangspunkt i forholdet mellom atferd og omgivelser (Myhre & Strømgren, 2015). En grunnleggende antagelse for behandlingstilnærmingen er ifølge Jacobson et al. (2001) at faktorer som fremkaller og opprettholder depresjon mest effektivt kan lokaliseres og adresseres i individets liv, og ikke primært som en dysfunksjon på innsiden av individet. Psykososiale stressfaktorer, traumatiske livshendelser, sosial status og plassering i kulturen er eksempler på eksterne faktorer som er sentrale fra et atferdsanalytisk

perspektiv i forhold til depresjon. Sykdomsmodeller som vektlegger genetiske og biologiske sårbarheter avvises ikke, men antagelsen her er at et utelukkende medikalisert perspektiv kan ekskludere et bredt spekter av kontekstuelle faktorer som er utløsende og opprettholdende for en depressive lidelse (Jacobson et al., 2001).

Ferster (1973) påpeker at deprimerte individer ofte engasjerer i en høy frekvens av flukt- og unngåelsesatferd, samt en reduksjon i frekvensen av positivt forsterkede atferder (Ferster, 1973). Flukt- og unngåelsesatferd kan ifølge Jacobson et al. (2001) på kort sikt fungere for å redusere eller fjerne aversivt stimulus, men på lengre sikt har denne type atferd en tendens til å innsnevre individets atferdsrepertoar. Dette kan medføre passivitet, inaktivitet og tilbaketrekning, samt sekundærproblemer i forhold til fungering på viktige livsområder, som eksempelvis i forbindelsen med skolegang, arbeid og sosialt liv (Jacobson et al., 2001). Lewinsohn (1985/2018) postulerer at en lav forekomst av respons-kontingent positiv forsterkning er en fremkallende faktor for depressiv affekt og lavt aktivitetsnivå, og videre at øvrig depressiv atferd følger av at tidligere forsterket atferd er under påvirkning av forlenget ekstinksjon. Respons-kontingent positiv forsterkning er en funksjon av (1) antallet hendelser eller aktiviteter som er potensielt forsterkende for individet, (2) antallet potensielle forsterkere som er tilgjengelige i individets omgivelser og (3) individets evne eller ferdigheter til fremkalle forsterkning fra sine omgivelser, dette kan eksempelvis være sosiale ferdigheter (Lewinsohn, 1985/2018). Til tross for at Ferster (1973) og Lewinsohn (1985/2018) vektlegger noe ulikt hvilke faktorer som er fremkallende og opprettholdende for en depresjon identifiserer de begge at en lav grad av positivt forsterket atferd er et sentralt kjennetegn hos deprimerte individer. Myhre og Strømgren (2015) bruker begrepet forsterkningsdeprivasjon som de beskriver som «det sentrale atferdsanalytiske teoretiske utgangspunktet for depresjon», og viser til at denne forståelsen har vært grunnleggende for utviklingen av nyere behandlingsmetoder (Myhre & Strømgren, 2015, s. 85). De affektive tilstandene ved depresjon, som eksempelvis tristhet, gråt

og frustrasjon, forstås fra et atferdsanalytisk perspektiv som ubetingede responser utløst som en konsekvensfunksjon av en lav forsterkningsgrad, ekstinksjon eller svekking (Dougher & Hackbert, 1994).

Brief Behavioral Activation Treatment for Depression (BATD-R) er en variant av atferdsaktivering for depresjon utarbeidet av Lejuez et al. (2011). BATD-R har sitt teoretiske grunnlag i arbeidet til Ferster (1973) og Lewinsohn (1985/2018), samt at den baserer seg på matchingloven (Lejuez et al., 2011) som beskriver hvordan atferd proporsjonalt velges i forhold til atferdens forsterkningsrate (Cooper et al., 2014). Behandlingsrasjonalet i BATD-R er at tanker, følelser og livskvalitet vil kunne påvirkes positivt ved at depressiv atferd erstattes av ikke-depressiv atferd. Hovedfokuset i behandlingen er derfor å øke forekomsten av ikke-depressiv atferd som i BATD-R betegnes som sunn atferd. Begrepet «sunn atferd» defineres i BATD-R manualen som atferd i tråd med individets egne verdier, og som bidrar til økt livskvalitet. Behandlingsstrukturen i BATD-R består av (1) selvobservasjon, (2) kartlegging av verdier og tilhørende aktiviteter (3) rangering av utvalgte aktiviteter etter vanskelighetsgrad og (4) kartlegging av sosial støtte. Mellom behandlinger gjennomføres daglig selvobservasjon som har til hensikt å identifisere og bevisstgjøre depressive atferdsmønstre, skape en oversikt over nåværende aktivitetsnivå, samt bidra til å skape en oversikt over hvor sunn atferd kan implementeres i aktivitetsplanleggingen. Kartlegging av livsområder har til hensikt å finne frem til verdier på fem ulike livsområder og aktiviteter i tråd med disse verdiene. Med utgangspunkt i funn fra denne kartleggingen gjøres det et utvalg av aktiviteter som rangeres etter vanskelighetsgrad. Utvalgte aktiviteter implementeres deretter gradvis i arbeidet med aktivitetsplanlegging, hvor man starter med aktiviteter med lavest vanskelighetsgrad. Sosial støtte kartlegges for å tydeliggjøre hvilke mennesker som kan bistå i gjennomføringen av valgte aktiviteter (Lejuez et al., 2011). Det påpekes av Lejuez et al. (2011) at det er ekstremt viktig for et godt behandlingsresultat at aktivitetene som velges er nært knyttet opp mot individets verdier.



Det anbefales som et standard utgangspunkt 10 behandlingssesjoner, men at dette også kan modifiseres til å bestå av både færre eller flere behandlinger. Lejuez et al. (2011) viser til studier av Daughters et al. (2008) og MacPherson et al. (2010) som indikerer en signifikant reduksjon av depressive symptomer etter 6 til 8 behandlinger med atferdsaktivering for depresjon. I en komponent analyse av kognitiv atferdsterapi av Jacobson et al. (1996) ble atferdsaktivering for depresjon funnet til å alene være like effektiv som den fulle kognitive terapi-pakken i behandlingen av depresjon (Jacobson et al., 2001). Effekten av atferdsaktivering for depresjon, kognitiv terapi og det antidepressive legemidlet Paroksetin (SSRI) ble sammenlignet av Dimidjian et al. (2006) som fant at atferdsaktivering for depresjon var like effektivt som legemidlet Paroksetin, og mer effektivt enn kognitiv atferdsterapi.

Ketamin er en N-metyl-D-aspartat (NMDA) ikke-kompetitiv glutamatreseptor antagonist som betegnes som et dissosiativt anestetikum (Vázquez et al., 2021). Begrepet dissosiativt inkluderer her opplevelser som «frakobling» fra sine omgivelser (Domino & Warner, 2010), perseptuelle illusjoner, svimmelhet, uvanlige tanker og drømmeaktige opplevelser (Milev, 2021), samt ut av kroppen-opplevelser (Zanos et al., 2018). Ketamin ble syntetisert i 1962 av kjemikeren Dr. Calvin Lee Stevens som var konsulent for legemiddelselskapet Parke Davis i USA (Domino & Warner, 2010). Denne nyoppdagede substansen fikk først forskningsnavnet CI-581, og ble administrert første gang til et menneske i 1964 av Dr. Edward F. Domino og Dr. Guenter Corssen ved den kliniske forskningsenheten til Parke Davis ved Jackson Prison i Michigan, USA (Domino et al., 1965; Domino & Warner, 2010). Ketamin har blitt benyttet innen anestesimedisin siden 1970 (Mion, 2017), og har den egenskap at det bevarer respirasjon og kardiovaskulære funksjoner ved induksjon av narkose, noe som gjør legemidlet til et godt egnet anestetikum i nødsituasjoner og ved begrenset tilgang til medisinske fasiliteter (Mion & Villevieille, 2013). I Norge ble ketamin godkjent som et legemiddel i 1972 (Direktoratet for medisinske produkter, u.å.).

Ketamin forekommer i to enantiomer ved navn S-ketamin (esketamin) og R-ketamin (arketamin) som har en kjemisk lik struktur men som er molekylære «speilbilder» av hverandre, og blandingen av disse to variantene kalles for racemisk ketamin (Jelen et al., 2021). I Norge markedsføres racemisk ketamin som injeksjonsvæsker til intravenøs- og intramuskulær bruk under preparatnavnene Ketalar (Felleskatalogen, 2023) og Ketamin Abcur (Felleskatalogen, 2022) som begge har analgesi og anestesi som indikasjoner (Norsk legemiddelhåndbok, 2016). Racemisk ketamin benyttes i dag utenfor godkjent indikasjonsområde i depresjonsbehandling ved offentlige sykehus og av flere private aktører i Norge (Kvalsvik et al., 2023). Sykehuset Østfold har behandlet pasienter med ketamin mot depresjon og selvmordstanker siden 2020 (Sykehuset Østfold, 2021). Det arbeides på helsepolitisk nivå for å reklassifisere racemisk ketamin til å inkludere behandlingsresistent depresjon i legemidlets indikasjonsområde. FHI publiserte i 2022 en forenklet metodevurdering for bruk av ketamin i behandlingen av behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsrisiko (Folkehelseinstituttet, 2022). I denne videre saksgangen ble oppdrag om fullstendig metodevurdering for behandlingsresistent depresjon anbefalt til Bestillerforum for nye metoder av Direktoratet for medisinske produkter den 28.februar 2024 (Direktoratet for medisinske produkter, 2024, s. 141).

Den rådende hypotesen omkring ketamins antidepressive effekt er tilskrevet økt nevroplastitet i hjernen som følge av NMDA-glutamatreseptor antagonisme (Vázquez et al., 2021). Nevroplastitet kan defineres som nervesystemets evne til å endre sin aktivitet som følge av interne eller eksterne stimuli ved å reorganisere sin struktur, sine funksjoner eller koblinger (Mateos-Aparicio & Rodríguez-Moreno, 2019). NMDA-glutamatreseptor antagonisme på GABAerg internevrone reduserer frislippet av den dempende neurotransmitteren gamma-aminobutyric acid (GABA) som fører til en økt utskillelse av den aktiverende neurotransmitteren glutamat. Denne økte utskillelsen av glutamat betegnes som «glutamate burst» eller «glutamate surge» og setter i bevegelse en kaskade av intracellulære signaler. Dette

inkluderer aktivering av mammalian target of rapamycin (mTOR) og økt aktivitet av brain-derived neurotrophic factor (BDNF) som begge er assosiert med forsterket synaptisk aktivitet, nydannelse av forbindelser mellom nevroner (synaptogenese) og nevroplastitet (McIntyre et al., 2021; Vázquez et al., 2021). Ketamin binder seg også til flere reseptorsystemer utover glutamatreseptorer, dette inkluderer opioidreseptorer, kolinerge reseptorer og monoaminreseptorer (McIntyre et al., 2021; Mion & Villeveille, 2013). En klinisk studie som benyttet opioidantagonisten naltrekson kombinert med ketamin fant at aktivering av opioidreseptorer var nødvendig for å oppnå umiddelbar antidepressiv effekt (Williams et al., 2018). Denne studien kritiseres imidlertid av Yoon et al. (2019) som fant en reduksjon av depressive symptomer til tross for pre-administrering med naltrekson. En preklinisk studie av Zanos et al. (2016) fant at ketamin metabolitten (2R,6R)-hydroksynorketamin var essensiell og tilstrekkelig for ketamins antidepressive effekt, og at effekten var uavhengig av NMDA-reseptor antagonisme (Zanos et al., 2016). Som funn fra ulike studier antyder er det mye vi foreløpig ikke vet om forholdet mellom ketamins nevrobiologiske mekanismer og legemidlets antidepressive effekt (Vázquez et al., 2021).

Ketamins psykologiske og terapeutiske effekter ble tidlig oppdaget av Khorramzadeh og Lotfy (1973) som ved den psykiatriske avdelingen ved universitetssykehuset i Iran administrerte subanestetiske doser med ketamin til etthundre innlagte pasienter. Pasientene opplevde aktivering av ubevisste og undertrykte følelser som kunne være knyttet til barndom eller traumatiske opplevelser og som kunne lede til emosjonell katarsis (renselse, forløsning, avreagering) eller det de kaller for «abreact» responser. «Abreaction» er et psykoanalytisk begrep som beskriver frigjøring av undertrykte følelser. Det rapporteres om symptombedring på nesten alle pasienter ved ett års oppfølging, og de beskriver bruken av ketamin i denne sammenheng som en «abreactive agent» (Khorramzadeh & Lotfy, 1973). Ketamin ble også brukt på 1970-tallet som en psykoterapeutisk agent i Argentina av psykiateren Alberto Fontana

(Fontana & Loschi, 1974; Jansen, 2004), og på 1980-tallet og utover i St. Petersburg av den russiske legen Evgeny Krupitsky i behandling av avhengighet (Jansen, 2004; Krupitsky & Grinenko, 1997).

I år 2000 ble den første placebokontrollerte dobbeltblindede kliniske depresjonsstudien publisert av Berman et al. (2000). Dette er studien som ifølge Vázquez et al. (2021) ble utgangspunktet for en voksende interesse for bruk av ketamin i depresjonsbehandling. Berman et al. (2000) studien inkluderte syv deltakere med alvorlig depresjon som fikk administrert 0,5mg/kg intravenøs ketamin over to behandlinger. Det ble funnet en signifikant reduksjon i Hamilton Depression Rating Scale etter behandling og funnene beskrives som en robust reduksjon i depressive symptomer (Berman et al., 2000). Zarate et al. (2006) gjennomførte seks år senere en studie hvor 17 deltakere med alvorlig depresjon fikk én intravenøs behandling med 0,5mg/kg ketamin. Dagen etter ketaminbehandling innfridde 71% av deltakerne responskriterier og 29% innfridde remisjonskriterier, mens 35% av deltakerne opprettholdt responskriterier i minimum én uke etter behandling (Zarate et al., 2006). I en studie av Murrrough et al. (2013) som inkluderte 24 deltakere med behandlingsresistent alvorlig depresjon ble det funnet behandlingsrespons hos 17 av 24 (70,8%) deltakere, hvor respons her ble definert som over 50% bedring på Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale. Deltakerne i denne studien mottok opp til 6 intravenøse infusjoner med ketamin over en periode på 12 dager. Blant de deltakere som responderte på behandlingen var gjennomsnittlig tilbakefall etter siste behandling på 18 dager, med en variasjon på 4 til 83 dager (Murrrough et al., 2013). En oversiktsstudie av McGirr et al. (2015) som inkluderte 8 randomiserte kontrollerte studier (hvorav én studie med nasal administrasjon) fant at ketaminbehandling var godt tolerert, samt at behandlingen var assosiert med en raskt innsettende antidepressiv respons og remisjon som vedvarte inntil én uke etter én enkelt behandling med ketamin (McGirr et al., 2015). En kommisjon opprettet av The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)

fant at det foreligger høyeste grad av evidens for effektiviteten av én enkelt administrering av intravenøs racemisk ketamin i behandlingen av voksne med behandlingsresistent depresjon, mens graden av evidens for effektiviteten av gjentatte behandlinger ble av kommisjonen funnet til å være noe lavere (Milev, 2021). I en internasjonal ekspertuttalelse av McIntyre et al. (2021) om ketamin benyttet i behandlingen av behandlingsresistent depresjon påpekes det at de fleste som responderer på behandling gjør det innen én til to behandlinger, men at det fortsatt er en mulighet for at det ikke oppnås respons før fire til seks behandlinger (McIntyre et al., 2021).

Flere prekliniske studier har gjort funn som kan være relevante i forhold til å bedre forstå ketamins antidepressive effekt og potensielle virkningsmekanismer. Wu et al. (2021) fant at én enkelt ketaminadministrasjon gjenopprettet unnslippelsesatferd hos mus som hadde blitt induisert en tilstand av lært hjelpeløshet ved bruk av aversiv læring. Det ble her funnet en reduksjon av sensitivitet i dopaminerge nevroner assosiert med nervesystemets belønningssystemer etter induseringen av lært hjelpeløshet, noe som også kan forstås som en økt likegyldighet ovenfor det aktuelle aversive stimuli. Denne innlærte hjelpeløsheten gjorde at musene sluttet med unnslippelsesatferd, også når det aversive stimuli kunne unngås. Ketamin gjenopprettet her naturlig unnslippelsesatferd fra aversivt stimuli, samt at sensitiviteten i dopaminerge nevroner ble gjenopprettet (Wu et al., 2021). I en annen preklinisk studie av Nardou et al. (2023) ble det funnet at ketamin re-åpnet det kritiske læringsvinduet for prososial atferd i 48 timer. Kritiske læringsvinder er perioder hvor nervesystemet er i en tilstand av forhøyet mottagelighet for stimuli, noe som også kan inkludere forhøyet mottagelighet for modifisering av atferd. Studieforfatterne påpeker at disse funnene har viktige implikasjoner for implementeringen av ketamin og andre psykoaktive substanser i klinisk praksis (Nardou et al., 2023).

De mest klinisk relevante bivirkningene som følge av intravenøs og/eller intramuskulær administrasjon av ketamin i antidepressive doser er ifølge Milev (2021) dissociative

symptomer, økt blodtrykk og hjerterefrekvens, samt døsighet. Økningen i blodtrykk og hjerterefrekvens er ofte milde og forbigående, og ingen alvorlige kardiovaskulære hendelser er rapportert. Milde til moderate dissosiative symptomer oppleves av 50% til 80% av de som mottar ketamin i subanestetiske doser, og er vanligvis helt borte innen en time etter avsluttet behandling (Milev, 2021). I en oversiktsstudie av Acevedo-Diaz et al. (2020) som inkluderte 188 deltakere ble det ikke avdekket noen skadelige hendelser som følge av klinisk bruk, og heller ingen økt risiko for misbruk eller abstinenser ble observert hos deltakere etter ketaminbehandling (Acevedo-Diaz et al., 2020). Det skal imidlertid påpekes at ketamin har blitt benyttet som et rekreasjonelt rusmiddel siden 1970-tallet, og innehar et misbrukspotensiale utenfor klinisk bruk. Helsepersonell skal være oppmerksomme på denne risikoen for misbruk. (Sassano-Higgins et al., 2016).

Formålet med denne studien var å undersøke hvordan atferdsaktivering for depresjon i kombinasjon med administreringer med racemisk ketamin ville påvirke behandlingsresistent alvorlig depresjon hos voksen yrkesaktiv deltaker.

## **Metode**

### **Deltaker**

Deltaker var en yrkesaktiv mann i 20-årene med store personlige tapsopplevelser og belastende livshendelser fra barndom og oppvekst. Han oppsøkte behandling hos privat klinikk som tilbyr ketaminbehandling for å få hjelp med sine depresjonsplager som har vært vedvarende over flere år. I vurderingssamtale med psykolog ble det konstatert alvorlig depressiv episode med flere tidligere behandlingsforsøk som gjorde hans depresjonstilstand forenelig med behandlingsresistent depresjon. Deltaker fortalte i kartleggingsamtaler om en tilbaketrukket og sosialt isolerende livsstil, et overforbruk av rekreasjonell rusbruk med rusmiddelet cannabis, lav grad av fysisk aktivitet, samt en generell misnøye med seg selv og sin egen livssituasjon.

Deltaker er samtykkekompetent jf. Pasient- og brukerrettighetsloven (1999, §3-6) og det foreligger skriftlig samtykke for innhenting og bruk av registrert data i denne studien jf. Helsepersonelloven (1999, §22). Deltaker er informert om at det ikke vil være mulig å identifisere han ut fra oppgaveteksten og at all informasjon som ikke er relevant utelates, samt at samtykket kan trekkes tilbake til enhver tid. Den private klinikken hvor deltaker mottok behandling yter helsetjenester jf. Helsepersonelloven (1999).

### **Brukermedvirkning**

Brukermedvirkning ble ivaretatt ved at deltaker var en aktiv part i utformingen av eget behandlingsforløp, dette inkluderte medvirkning i valg av målatferder og målvalg. Deltaker viste også en aktiv brukermedvirkning ved å på eget initiativ oppsøke og betale for helsehjelp ved privat klinikk. Deltaker hadde til enhver tid mulighet til å trekke seg fra både behandlingen og fra denne studien.

### **Sosial validitet**

Tiltakets sosiale validitet og etiske forsvarlighet ble vurdert med hensyn til om målatferdene og atferdsendringene var meningsfulle og/eller betydningsfulle, samt ønskelige å endre for deltaker og for samfunnet. Tiltakets effektivitet og forsvarlighet ble også vurdert på bakgrunn av relevant forskningslitteratur.

### **Setting**

Tiltaket ble gjennomført ved privat klinikk, ved offentlige treningstilbud, og ved bruk av aktivitetsplanlegging og hjemmeoppgaver mellom behandlinger. Deltaker opprettholdt sine daglige og ukentlige rutiner under hele behandlingstiden, inkludert fulltidsarbeid, og deltaker mottok ikke annen psykoterapeutisk behandling under studiens varighet.

### **Materiell**

Det ble i henhold til BATD-R manualen benyttet skjema for selvobservasjon, kartlegging av livsområder, aktivitetsvalg og sosial støtte. Skjema for kartleggingsverktøyet

BDI-II ble benyttet, samt at skjema med ukentlige aktiviteter ble utformet hvor deltaker selv registrerte forekomster av målatferder.

### **Avbruddskriterier**

Avbruddskriterier for atferdsaktivering for depresjon var dersom metoden hadde vist seg å være feil tilnærming, eller dersom deltaker av uansett årsak ikke var behandlingsmottakelig. Hadde det blitt tydelig at behandlingen ikke viste seg nyttig for deltaker, eller bidro til forverring, ville behandlingen ha blitt avbrutt etter at problemløsende tiltak først hadde blitt forsøkt.

Det ble gjort vitale målinger før og etter hver ketaminbehandling. Dersom målingene i forkant hadde gitt grunnlag for å betvile forsvarlighet med hensyn til blodtrykk, puls eller oksygenmetning ville nærmere medisinske undersøkelser ha blitt utført, og behandling ville ikke ha blitt gjennomført før verdier hadde kommet innenfor et akseptabelt område. Ketaminbehandling ville heller ikke ha blitt gjennomført dersom kliniske observasjoner hadde gitt grunnlag for å betvile forsvarlighet.

### **Kartlegging**

Den første kartleggingssamtalen, som også var første møte med deltaker, ble gjennomført uken før tiltaksstart. Deltaker fortalte om bakgrunnen for hvorfor han oppsøkte behandling, og om hvilke tanker han hadde om ønsket behandlingsutfall. På bakgrunn av hva som kom frem i samtalen, sammen med informasjon fra journal, ble det tydelig at økt fysisk aktivitet og en reduksjon av rekreasjonell rusbruk var potensielle måltferder for atferdsrettet tiltak. Den første av tre depresjonskartlegginger med BDI-II ble gjennomført, og deltaker fikk i hjemmeoppgave fra første samtale å skrive en tekst på omtrent 250 ord om hvordan han ønsket at eget liv skulle se ut om 3 år. Denne teksten ble et levende dokument som fikk tittelen «Mitt liv om 3 år» og virket som et bidrag i videre arbeid med kartlegging og målvalg.



Etter påbegynt tiltaksfase inkluderte videre kartlegging at deltaker selvobserverte egen atferd, samt et strukturert kartleggingsintervju med fokus på finne verdier innenfor fem ulike livsområder som senere kunne omsettes til konkrete aktiviteter, begge i henhold til BATD-R manualen. Det ble i kartleggingssamtale innhentet retrospektiv baseline for alle tre målatferder som gir datagrunnlaget for målatferder i baselinefase.

### **Tiltak**

Uavhengig variabel i tiltaket var innføring av atferdsaktivering for depresjon i kombinasjon med tre ketaminbehandlinger.

**Atferdsaktivering for depresjon.** Behandlingsforløpet med atferdsaktivering for depresjon ble påbegynt i første tiltaksuke. Dette bestod av en fast ukentlig behandlingssamtale som fulgte behandlingstrukturen beskrevet i BATD-R manualen. Planlegging av fysisk aktivitet og pusteøvelser ble gjort i behandlingssamtaler i samråd med deltaker. Ved gjennomføring av pusteøvelser på klinikken ble den ukentlige BATD-R behandlingssamtalen erstattet av den aktuelle pustesesjonen, og dette forskjøv dermed BATD-R progresjonen. Det overordnede behandlingsforløpet med BATD-R fortsatte allikevel uberørt med selvobservasjon mellom behandlinger og med aktivitetsplanlegging.

**Ketamin.** Ketaminbehandlinger innebar en medisinsk prosedyre hvor deltaker fikk administrert racemisk ketamin i progressivt økende doser fra behandling til behandling på bakgrunn av kliniske vurderinger og i samråd med deltaker. Det ble startet med 0,5mg/kg, deretter 0,6mg/kg og 0,8mg/kg i siste behandling. Den første ketaminbehandlingen ble administrert intramuskulært, mens de to neste ble administrert intravenøst i 40 minutters infusjoner etter deltakers eget ønske. Hver behandling var av totalt to timers varighet, hvorav deltaker benyttet omtrent én time i ketamin-indusert disassosiert tilstand. Mens behandlingene pågikk lå deltaker i en behagelig seng i behandlingsrommet med øyemaske og musikk på ørene, og han ble oppfordret av behandlere til å slappe av og være tilstede i seg selv. Deltaker hadde

samtaler med behandlere før og etter hver ketaminbehandling hvor typiske tema var forventninger til behandlingen i forkant, og samtale omkring de fenomenologiske (kognitive, emosjonelle, sensoriske) aspektene av opplevelsen i etterkant. Under behandlingene satt behandlerne oppmerksomt og stille i behandlingsrommet og sørget for en trygg og ivaretagende atmosfære for å bidra til optimale omgivelser for deltakers behandling. Deltaker var vurdert av lege og psykolog ved klinikken før iverksettelse av tiltak. Blodtrykk, puls og oksygenmetning ble målt før og etter hver ketaminbehandling, og helsepersonell var tilstede til enhver tid under alle behandlinger.

### **Målatferder**

Målatferder (avhengige variabler) ble på bakgrunn av kartleggingen valgt i samråd med deltaker. De tre valgte målatferdene ble fysisk aktivitet, rekreasjonell rusbruk og pusteøvelser. Fysisk aktivitet ble vurdert til å være en underskuddsatferd da dette var fraværende fra deltakers ukentlige rutine, mens rekreasjonell rusbruk ble vurdert til å være en overskuddsatferd da dette ble daglig benyttet. Pusteøvelser ble vurdert til å være et potensielt nyttig bidrag for deltakers helse, og en aktivitet som kunne utføres med veiledning fra behandler på klinikken, samt noe deltaker kunne utføre hjemme. Fysisk aktivitet og pusteøvelser ble vurdert til være potensielle erstatningsatferder for rekreasjonell rusbruk.

### **Operasjonalisering av målatferder**

Fysisk aktivitet ble operasjonalisert til å være av minimum 30 minutters varighet og kunne inkludere jogging, sykling, svømming eller styrketrening. Gjennomføring av minimum 30 minutter fysisk aktivitet ble registrert som én forekomst, hvor flere forekomster per dag var mulig ved eksempelvis gjennomføring av fysisk aktivitet morgen og kveld. Rekreasjonell rusbruk ble operasjonalisert til å inkludere ethvert inntak av rusmiddelet cannabis med maksimalt én mulig forekomst per dag, uavhengig av hvilket omfang rusmiddelet ble benyttet. Pusteøvelser ble operasjonalisert til å være av minimum 15 minutters varighet og utført i tråd

med øvelsene som ble praktisert med behandler på klinikken. Gjennomføring av minimum 15 minutters pusteøvelse ble registrert som én forekomst, med flere mulige forekomster per dag.

### **Gjennomføring og registrering av målatferder**

**Fysisk aktivitet.** Deltaker hadde som en hjelpebetingelse med følge på fysisk aktivitet ved de to første anledningene, men gjennomførte alene ved tredje anledning. Det ble foreslått av deltaker i fjerde tiltaksuke at fysisk aktivitet to ganger ukentlig var et passende mål på dette tidspunktet, og dette omfanget ble brukt videre i aktivitetsplanleggingen. Behandler registrerte antall forekomster av fysisk aktivitet ved de to første anledningene, mens deltaker selv rapporterte om gjennomført ved tredje anledning.

**Rekreasjonell rusbruk.** Det ble arbeidet med å redusere omfanget av rekreasjonell rusbruk ved å tilføre sosial støtte, ved å benytte selvobservasjon/-registrering, og ved å planlegge erstatningsatferder i form av fysisk aktivitet og/eller pusteøvelser. Deltaker fikk utdelt skjema for selvregistrering og rapporterte i behandlingssamtaler om ukentlige forekomster av rekreasjonell rusbruk.

**Pusteøvelser.** Veiledede pusteøvelser ble ved alle anledninger gjennomført sammen med deltaker på klinikken og hadde en varighet på 30 til 45 minutter. Strukturen på pustesesjonene bestod av en oppbyggende fase, en platå-fase, og en nedbyggende fase, samt at veiledet kropps-avspenning ble benyttet i alle fasene. En pustesesjon bestod av at deltaker lå på ryggen i en behagelig seng på behandlingsrommet med øyemaske på. Det ble satt på rolig musikk, og deltaker ble veiledet til å rette oppmerksomheten til kroppen og slappe av. I den oppbyggende fasen ble deltaker veiledet til å puste dypt og rolig et progressivt økende antall ganger fra 1 til 10. Deretter ble det holdt et visst platå med pusting, hvor intensiteten og rytmen på pusting ble tilpasset deltakers tilstand, og denne platå-fasen var gjerne akkompagnert av noe mer intens musikk. Etter at platå-fasen hadde pågått i omtrent 10 til 20 minutter ble deltaker

veiledet i den nedbyggende fasen til å puste dypt og rolig et progressivt synkende antall ganger fra 10 til 1.

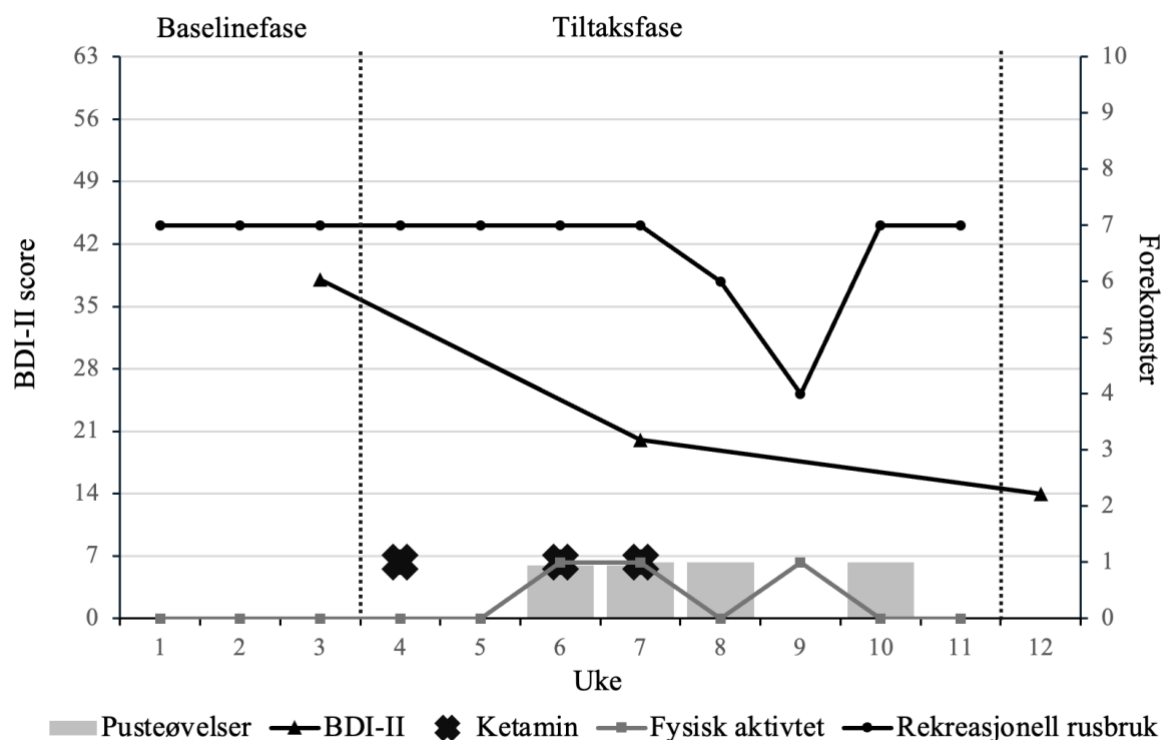
Forekomster av målatferder ble registrert av deltaker i et registreringsskjema eller av behandler når aktiviteten ble gjennomført sammen med deltaker, og alle ukentlig forekomster ble gjennomgått i behandlingssamtaler med deltaker for å forsikre samsvar mellom registrerte forekomster. Samlede forekomster av målatferder ble ukentlig registrert i et Excel-dokument som utgjør datagrunnlaget for denne studien.

### **Design**

Det ble benyttet et innendeltaker (N=1) AB kvasiekperimentelt design hvor deltaker fungerer som sin egen kontroll, og hvor effekten av tiltaket vurderes opp mot resultater før og etter gjennomført tiltak. Inter-observatør enighet (IOE) ble ikke gjennomført med hensyn til registreringskvalitet av målatferder.

## Resultater

**Figur 1**  
Målatferder, ketaminbehandlinger og BDI-II score



Figur 1. Forekomster av målatferder, antall ketaminbehandlinger og BDI-II score over 12 uker

X-aksen er oppdelt i baselinefasen fra uke 1 til 3, tiltaksfasen fra uke 4 til 11, og i studiens avsluttende uke 12.

Y-aksen på venstre side viser BDI-II poengskala fra 0 til 63, hvor 0-13=ingen/minimal depresjon, 14-19=mild depresjon, 20-28=moderat depresjon og 29-63=alvorlig depresjon. BDI-II depresjonskartlegging ble gjennomført i uke 3, 7 og 12, og gav henholdsvis resultatene 38 poeng, 20 poeng og 14 poeng. Resultatene viser her en nedgang fra alvorlig depresjon ved baselinemåling, til moderat depresjon i tiltaksfasens fjerde uke, og en ytterligere nedgang til mild depresjon uken etter avsluttet tiltak. Denne nedgangen fra 38 til 14 poeng målt med BDI-II tilsvarer en 63,2% reduksjon depressive symptomer.

Y-aksen på høyre side viser antall forekomster fra 0 til 10. Målepunkter for forekomster av målatferdene fysisk aktivitet, rekreasjonell rusbruk og pusteøvelser, samt administrasjoner

med ketamin, forholder seg til y-aksen til høyre. Målatferden fysisk aktivitet hadde en økning til 1 forekomst i uke 6, 7 og 9, og hadde ellers ingen forekomster. Målatferden rekreasjonell rusbruk hadde en nedgang til 6 og 4 i henholdsvis uke 8 og 9, og hadde utenom dette en ukentlig forekomst på 7. Målatferden pusteøvelser hadde en økning til 1 forekomst i uke 6, 7, 8 og 10, og hadde ellers ingen forekomster.

### **Diskusjon**

Formålet med denne studien var å undersøke hvordan atferdsaktivering for depresjon kombinert med racemisk ketamin kunne påvirke behandlingsresistent alvorlig depresjon hos voksen yrkesaktiv deltaker.

Det ble funnet en reduksjon av depressive symptomer hos deltaker fra alvorlig depresjon (BDI-II score på 38) ved baselinemåling til moderat depresjon (BDI-II score på 20) i fjerde tiltaksuke, og en ytterligere nedgang til mild depresjon (BDI-II score på 14) ble funnet i uken etter avsluttet tiltak. Fra første til siste BDI-II måling ble det funnet en reduksjon av depressive symptomer som tilsvarer 63,2%. Etter innført tiltak ble det sammenlignet med baselinemålinger funnet en økning av målatferdene fysisk aktivitet og pusteøvelser, samt en reduksjon av målatferden rekreasjonell rusbruk.

Funnene viser en lavere BDI-II score ved to målepunkter etter innføring av tiltak. Den andre BDI-II målingen gjennomført i fjerde tiltaksuke ble målt etter tredje ketaminbehandling, etter to gjennomførte pustesesjoner, samt etter én gjennomføring av fysisk aktivitet (fysisk aktivitet registrert samme uke ble gjennomført to dager etter denne BDI-II målingen). Som følge av at atferdsaktivering for depresjon og ketaminbehandling foregikk nært hverandre i tid ved andre BDI-II måling lar det seg ikke gjøre å skille mellom hvilken behandlingskomponent som eventuelt var mer eller mindre virkningsfulle i denne første registrerte reduksjonen av depressive symptomer. Det som kan hevdes er at det ble funnet en reduksjon av depressive symptomer etter innført tiltak, og videre kan det spekuleres i om den antidepressive

effektstørrelsen er et resultat av en synergisk effekt av behandlingskombinasjonen som ble benyttet.

Den tredje BDI-II målingen i uken etter avsluttet tiltak ble gjennomført fem uker etter siste ketaminbehandling. Dette tidsintervallet på fem uker gir et noe bedre grunnlag for å reflektere omkring de ulike antidepressive effektene behandlingskomponentene kan ha hatt. En oversiktsstudie av McGirr et al. (2015) fant at antidepressive effekter vedvarte én uke etter endt ketaminbehandling (McGirr et al., 2015), mens en studie av Murrough et al. (2013) fant en gjennomsnittlig varighet på 18 dager. På bakgrunn av disse studiene kan det spekuleres i om atferdsaktivisering for depresjon bidro til å forlenge varigheten av ketamins antidepressive effekt, samt muligens bidro til den ytterligere reduksjonen av depressive symptomer som ble registrert i tredje BDI-II måling.

Flere studier viser til en reduksjon av depressive symptomer ved bruk av atferdsaktivisering for depresjon (Daughters et al., 2008; MacPherson et al., 2010) som her ble benyttet for å øke forekomsten av målatferdene fysisk aktivitet og pusteøvelser, samt redusere forekomsten av målatferden rekreasjonell rusbruk. Målatferden fysisk aktivitet hadde en økning til én forekomst i tredje, fjerde og sjette tiltaksuke med en varighet på omtrent 45 minutter per forekomst. FHI anbefaler voksne å være fysisk aktive i 150 til 300 minutter per uke (Nystad & Ekelund, 2022), og omfanget av gjennomført fysisk aktivitet er derfor under FHIs anbefaling. Det ble tatt høyde for at Noetel et al. (2024) fant at fysisk aktivitet med høyere intensitet ga mer utbytte i form av antidepressive effekter. Den fysiske aktiviteten, som bestod av jogging og styrkeøvelser med kroppsvekt, ble derfor avsluttet med høy intensitet tilpasset deltaker ved hver gjennomføring. Vi oppnådde ikke FHIs anbefaling om ukentlig omfang av fysisk aktivitet, men resultatene viser allikevel en god utvikling i tiltenkt retning. Dette var en ny aktivitet for deltaker, og det at han gjennomførte fysisk aktivitet på egenhånd ved tredje anledning kan antyde at en ny ukentlig rutine var i ferd med å utvikle seg. Målatferden pusteøvelser hadde en

økning til én forekomst i tredje, fjerde, femte og syvende tiltaksuke. Pusteøvelser ble ved alle anledninger gjennomført veiledet ved klinikken og hadde en varighet på 30 til 45 minutter. Praktisering av pusteøvelser er funnet til å ha en positiv innvirkning på stress, angst og depresjon (Fincham et al., 2023), og varianten holotropisk pusting er assosiert med en reduksjon av depressive symptomer, samt at det er funnet høyere livstilfredstillelse etter én gjennomført holotropisk pustesesjon (Uthaug et al., 2022). Det som her kan hevdes er at deltaker gjennomførte fire pustesesjoner. Siden dette er en kvantitativ studie lar det seg ikke gjøre å sette deltakers subjektive opplevelser under pustesesjonene i direkte sammenheng med resultatene. Deltaker fortalte imidlertid i studiens avsluttende samtale at han syntes gjennomføringen av pusteøvelser hadde vært nyttig og til hjelp. Målatferden rekreasjonell rusbruk hadde en reduksjon til seks forekomster i femte tiltaksuke, og fire forekomster i sjette tiltaksuke, utover dette var det daglige forekomst. Cannabisbrukere med depresjon har en høyere sannsynlighet for å erstatte viktig aktiviteter i livet med cannabisbruk enn ikke-deprimerte (Dierker et al., 2018), og fokuset her var om tidsbruken som gikk til rekreasjonell rusbruk i større grad kunne benyttes til en annen aktivitet mer i tråd med deltakers verdier. Rekreasjonell rusbruk foregikk i hovedsak på kveldstid og gikk derfor ikke på en påfallende måte utover arbeid og/eller daglige gjøremål, noe som kanskje svekket argumentet for å redusere omfanget. Med matchingloven (Cooper et al., 2014) i tankene var derfor et fokus å finne frem til aktiviteter med en høyere forsterkningsrate enn rekreasjonell rusbruk. Fysisk aktivitet og pusteøvelser var begge potensielle erstatningsatferder, og funnene viser en reduksjon av rekreasjonell rusbruk i femte og sjette tiltaksuke, samt en økning av fysisk aktivitet og pusteøvelser i samme tidsperiode. Dette kan antyde at en erstatning av atferder i tiltenkt retning kan ha forekommet. Det kan også spekuleres i om fysisk aktivitet og pusteøvelser kan ha hatt en effekt på motivasjonelle operasjoner for rekreasjonell rusbruk ved å positivt påvirke psykologisk tilstand i en retning som reduserte behovet for rekreasjonell rusbruk. Dette kan videre sees i sammenheng med hva



Dierker et al. (2018) påpeker om sameksistensen av depressive lidelser og overforbruk av cannabis.

På bakgrunn av resultater fra enkeltstudier (Berman et al., 2000; Murrough et al., 2013; Zarate et al., 2006) og en oversiktsstudie (McGirr et al., 2015), samt uttalelser fra CANMAT kommisjon og eksperter innen fagfeltet (McIntyre et al., 2021; Milev, 2021) var en reduksjon av depressive symptomer som følge av ketaminbehandling et forventet funn. Et interessant funn er imidlertid den antidepressive effektens varighet, samt den ytterligere reduksjonen av depressive symptomer, som ble funnet fem uker etter deltakers siste ketaminbehandling. En preklinisk studie fant at ketamin re-åpnet det kritiske læringsvinduet for prososial atferd i 48 timer (Nardou et al., 2023), mens en annen preklinisk studie fant at én enkelt ketaminadministrasjon re-engasjerte mus etter aversiv læring som hadde induisert en tilstand av lært hjelpeløshet (Wu et al., 2021). På bakgrunn av disse studiene kan det spekuleres i om ketaminbehandlingene bidro til å øke deltakers behandlingstilgjengelighet ved å redusere depressiv tilstand, samt ved å bidra til økt åpenhet og motivasjonen for endringsarbeid. Med tanke på ketamins komplekse farmakologi kan det også være andre virkningsmekanismer i spill som ikke er presentert i denne studien, og som Vázquez et al. (2021) påpeker er det mye vi fortsatt ikke vet når det kommer til hvordan ketamin frembringer en antidepressiv effekt.

### **Styrker, svakheter og utfordringer**

En utfordring i forhold til atferdsaktivering for depresjon var at metoden måtte læres både teoretisk og praktisk samtidig som den ble benyttet i behandlingssammenheng. Det forelå noe forkunnskap, men for å benytte behandlingsmetoden i klinisk sammenheng krevde det mye forberedelser i form av både lesing og utarbeiding av skjemaer. Dette gikk noe på bekostning av behandlingstrukturen som beskrevet i BATD-R manualen. En konsekvens av dette var at skjema for rangering av utvalgte aktiviteter etter vanskelighetsgrad ble benyttet noe sent i

behandlingsforløpet, samt at kartlegging av sosial støtte ikke ble gjennomført på en strukturert måte som beskrevet i BATD-R manualen.

Med hensyn til behandlingsintegriteten var den faste ukentlige behandlingssamtalen et viktig element og en styrke. Denne samtalen fungerte godt for gjøre opp status, vurdere respons på behandlingen, for å gjøre fortløpende tilpasninger og justeringer, samt for å planlegge videre behandling. Samarbeid og kommunikasjon med deltaker fungerte godt gjennom hele tiltaket, og samsvar mellom planlegging og gjennomføring vurderes som tilfredsstillende gjennomført.

En overordnet styrke var kvaliteten på den estetisk innbydende private klinikken hvor denne studien ble gjennomført, noe som gav seg til uttrykk gjennom kompetansen og erfaringen til praksisveileder og kollegaer ved klinikken bestående av leger, psykologer og sykepleiere. Ketaminbehandlingene ble ledet og administrert av erfarne sykepleiere som bidro med sin fagkompetanse og uvurderlige medmenneskelige tilstedeværelse under alle behandlinger. Dette er elementer i denne type terapeutisk arbeidet som vanskelig lar seg kvantifisere eller beskrive, men som kan antydes i retning av ved å påpeke «den aksepterende og støttende atmosfæren» eller «kvaliteten på det terapeutiske rom» som tillater og legger til rette for den terapeutiske prosessen. Overordnet skapte forholdene ved klinikken trygge og ivaretagende medisinske og terapeutiske rammer.

### **Sosial validitet og etikk**

Ketamin er funnet til å være godt tolerert av deltakere i depresjonsstudier (McGirr et al., 2015) og ingen skadelige hendelser er funnet ved klinisk bruk (Acevedo-Diaz et al., 2020). Presenterte studier omkring effektivitet, bivirkninger og risikoer gir et godt grunnlag til å kunne forsvare en posisjon som støtter ketaminbehandling hos pasientgruppen med behandlingsresistent alvorlig depresjon. At racemisk ketamin benyttes i depresjonsbehandling utenfor godkjent indikasjonsområde av både offentlige sykehus og av private aktører (Kvalsvik et al., 2023) er et åpenbart aktuelt tema i forhold til sosial validitet. Dette kanskje spesielt med

hensyn til offentlighetens oppfatning av ketaminbehandling, noe som inkluderer både befolkningens tiltro og tillit til behandlingsmetoden. Dersom helsemyndighetene utvider indikasjonsområdet til å inkludere behandlingsresistent depresjon vil dette bidra til å gjøre ketaminbehandling mer tilgjengelig både praktisk og økonomisk for den aktuelle pasientgruppen. Dette er en pågående helsepolitisk sak (Direktoratet for medisinske produkter, 2024), hvor utfallet antagelig vil komme til å påvirke rollen ketamin har i depresjonsbehandling i Norge de kommende årene.

En svakhet ved behandlingen med atferdsaktivering for depresjon var at det forelå lite forkunnskap og ingen praktisk erfaring med metoden før implementering. De etiske forhold omkring det å benytte en behandlingsmetode i klinisk sammenheng hvor det foreligger lite forkunnskap kan diskuteres. Deltaker var imidlertid informert om at dette var et studentprosjekt, og trygge rammer for den overordnede behandlingen ble ivaretatt under hele behandlingsperioden ved at støtte fra praksisveileder og kollegaer ved klinikken var tilgjengelig til enhver tid.

Med hensyn til tiltakets sosiale validitet og etiske forhold vurderes påvirkning av de valgte målatferder som ønskelige, betydningsfulle og meningsfulle for deltaker, uten at det ble uforholdsmessig inngripende. Deltakers overordnede endringsarbeid kan også virke positivt på samfunnet ved eksempelvis å redusere samfunnskostnader knyttet til depressive lidelser. Basert på evidens om effektivitet og sikkerhet, samt basert på normative vurderinger, vurderes det innførte tiltaket og denne studien som etisk forsvarlig gjennomført og at forhold omkring sosial validitet er tilfredsstillende ivaretatt.

### **Design og datainnsamling**

**Design.** AB innendeltaker (N=1) designet baserte seg på å innhente og sammenligne kvantitativ data fra en baselinefase (A) og en tiltaksfase (B), og deltaker fungerte som sin egen kontroll ved at data i A og B fasene ble sammenlignet.

En begrensning ved dette kvantitative forskningsdesignet er at kliniske observasjoner og kvalitative data ikke kan tas stilling til i datagrunnlaget. Det ble gjort kliniske observasjoner under både ketaminbehandlinger og under pustesesjoner som henholdsvis kan sammenlignes med hva Khorramzadeh og Lotfy (1973) beskriver som «abreactive» responser, og som Uthaug et al. (2022) beskriver som forløsning av emosjonelt materiale. I studiens avsluttende samtale beskrev deltaker sin egen terapeutiske fremgang som «veldig befriende etter å vært i en dyp dal så lenge», og fortalte at han så lysere på fremtiden og opplevde mer tiltaksløst. Både de kliniske observasjonene og deltakers egne beskrivelser er informasjon som ville ha vært interessante å sette i sammenheng med øvrige resultater, men dette faller utenfor studiens forskningsdesign å ta stilling til.

**Validitet.** En styrke ved dette kvasiekperimentelle forskningsdesignet er at dets lave kompleksitet gjorde det enkelt å implementere, mens en svakhet er at designets lave kompleksitet gir et svakt grunnlag for å vurdere tiltakets indre validitet. Den indre validiteten svekkes ytterligere av et lite utvalg (N=1) som fungerte som sin egen kontroll. Faktorer som imidlertid styrker studiens indre validitet er at deltaker ikke deltok i annen psykoterapeutisk behandling under studiens varighet, og ingen store avvik fra ukentlige rutiner eller plutselige omveltende livshendelser ble registrert. Samlet vurderes studien til å ha en lav eksperimentell kontroll, med andre ord foreligger det et svakt grunnlag for å hevde at tiltaket (uavhengig variabel) er årsaken til endring i målatferder (avhengige variabler) og BDI-II score.

**Reliabilitet.** BDI-II målinger ble gjennomført ved klinikken ved at deltaker fikk utdelt BDI-II kartleggingsskjema i papirform som han uforstyrret fylte ut, og han hadde mulighet til å stille spørsmål ved uklarheter. BDI-II kartlegginger ble gjennomført uten opplæring i kartleggingsmetoden, og dette anses som en svakhet ved BDI-II målingene. Retrospektive baselinemålinger av målatferder kunne ha vært en stor svakhet, men i dette tilfellet var forekomster av målatferder enten hver dag, eller ingen forekomster, noe som gjorde dette til

ukompliserte registreringer. Registreringskvaliteten på baselinemålinger vurderes derfor som tilfredsstillende. I tiltaksfasen ble målatferdene fysisk aktivitet og pusteøvelser registrert enten av deltaker eller av behandler. Det foreligger ingen grunn til å betvile disse målingenes reliabilitet, og registreringskvaliteten vurderes til å være tilfredsstillende. Målatferden rekreasjonell rusbruk ble i tiltaksfasen rapportert av deltaker på ukentlig basis. Denne målingen baserer seg utelukkende på deltakers egen registrering og rapportering, og kan på ingen måte objektivt kontrolleres. Dette kunne ha blitt betegnet som en svakhet, men det foreligger ingen grunn til å betvile disse målingenes reliabilitet. Registreringskvaliteten på målatferder vurderes overordnet som tilfredsstillende. Ketaminbehandling ble journalført av sykepleiere, og forekomster ble registrert i Excel-dokument. Registreringskvaliteten på ketaminbehandling vurderes til å være tilfredsstillende.

**Inter-observatør enighet.** Målatferdene fysisk aktivitet og pusteøvelser ble gjennomført med kun deltaker og behandler tilstede, og det foreligger dermed ikke tilstrekkelig grunnlag for å vurdere IOE med kun én observatør. Målatferden rekreasjonell rusbruk foregikk utenfor behandlingssetting og IOE lar seg dermed ikke vurdere. Fraværet av IOE vurderinger betegnes som en svakhet.

**Bias.** Registreringskvaliteten kan påvirkes ved at det forekommer over- eller underregistrering som følge av eksempelvis observatørens antagelser eller ønsket utfall. Til tross for en tydelig hensikt og et ønsket behandlingsutfall er det i denne studien blitt etterstrebet en nøytral holdning til resultater og registrering av målatferder for å redusere risikoen for bias.

**Generaliserbarhet.** Lav eksperimentell kontroll og et lite utvalg gjør at denne studien alene gir et svakt grunnlag for å hevde generaliserbarhet av det benyttede tiltaket.

## **Forslag til videre arbeid på feltet**

Innen atferdsaktivering for depresjon kan et interessant område for videre forskning være å kartlegge evidensbaserte antidepressive atferder som kan benyttes som et utvalg og forslag til pasienter/klienter i aktivitetsplanlegging.

Et interessant felt for videre forskning med hensyn til ketamin i depresjonsbehandling kan være å se nærmere på hvordan terapeutiske rammeverk kan utformes for optimalt å nyttiggjøre de ulike ketamin-effektene. Det siktes da spesielt til den antidepressive effekten, men også til effekter funnet i prekliniske studier som økt prososial atferd og re-engasjering fra en tilstand av lært hjelpeløshet. Forøvrig er det mange interessante områder for videre forskning innen ketamin og depresjonsbehandling hvor noen få her til slutt kun kortfattet nevnes; terapeutiske effekter hos ulike pasientgrupper, behandlingsprotokoller med hensyn til antall- og tidsintervall mellom behandlinger, inkludering- og ekskluderingskriterier for behandling, og neurobiologiske virkningsmekanismer med hensyn til antidepressive effekter.

## **Oppsummering**

Studiens hensikt var å undersøke hvordan atferdsaktivering for depresjon i kombinasjon med racemisk ketamin ville påvirke behandlingsresistent alvorlig depresjon hos voksen yrkesaktiv deltaker. Det ble innført et kombinert behandlingstiltak med en varighet på åtte uker. Tiltaket bestod av atferdsaktivering for depresjon som fokuserte på målatferdene fysisk aktivitet, pusteøvelser og rekreasjonell rusbruk, samt at det ble gjennomført tre ketaminbehandlinger over fire uker som bestod av én intramuskulær- og to intravenøse administreringer med racemisk ketamin i subanestetiske doser. Resultatene viser i uken etter avsluttet behandling en reduksjon av deltakers depressive symptomer på 63,2% sammenlignet med uken før behandlingsstart. Et interessant funn er varigheten på den antidepressive effekten etter endt ketaminbehandling, hvor det her ble funnet en ytterligere reduksjon av depressive symptomer fem uker etter siste behandling med ketamin. Varigheten på denne antidepressive

effekten, samt effektstørrelsen, kan kanskje tilskrives den kombinerte behandlingstilnærmingen som ble benyttet i denne studien.

## Referanser

- Acevedo-Diaz, E. E., Cavanaugh, G. W., Greenstein, D., Kraus, C., Kadriu, B., Zarate, C. A. & Park, L. T. (2020). Comprehensive assessment of side effects associated with a single dose of ketamine in treatment-resistant depression. *J Affect Disord*, 263, 568-575.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.028>
- Aldridge, A. (2023, 15.mars). *Utviklingen i sykefraværet per år 2022*.  
[https://www.nav.no/\\_/attachment/inline/5b6bff1d-0b2e-44b1-a8bc-36f435bf9672:d56129627e6d137b8a052d25f48e90747cc8d4aa/%C3%85rsnotat%202022.pdf](https://www.nav.no/_/attachment/inline/5b6bff1d-0b2e-44b1-a8bc-36f435bf9672:d56129627e6d137b8a052d25f48e90747cc8d4aa/%C3%85rsnotat%202022.pdf)
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S. & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47(4), 351. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
- Cooper, J. O., Heron, T. E. & Heward, W. L. (2014). *Applied behavior analysis* (2. utg.). Pearson.
- Daughters, S. B., Braun, A. R., Sargeant, M. N., Reynolds, E. K., Hopko, D. R., Blanco, C. & Lejuez, C. W. (2008). Effectiveness of a brief behavioral treatment for inner-city illicit drug users with elevated depressive symptoms: the life enhancement treatment for substance use (LETS Act!). *J Clin Psychiatry*, 69(1), 122-129.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0116>
- Dierker, L., Selya, A., Lanza, S., Li, R. & Rose, J. (2018). Depression and marijuana use disorder symptoms among current marijuana users. *Addict Behav*, 76, 161-168.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.08.013>



Dimidjian, S., Barrera, J. M., Martell, C., Muñoz, R. F. & Lewinsohn, P. M. (2011). The origins and current status of behavioral activation treatments for depression. *Annu Rev Clin Psychol*, 7(1), 1-38. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104535>

Dimidjian, S., Hollon, S. D., Dobson, K. S., Schmaling, K. B., Kohlenberg, R. J., Addis, M. E., Gallop, R., McGlinchey, J. B., Markley, D. K., Gollan, J. K., Atkins, D. C., Dunner, D. L. & Jacobson, N. S. (2006). Randomized Trial of Behavioral Activation, Cognitive Therapy, and Antidepressant Medication in the Acute Treatment of Adults With Major Depression. *J Consult Clin Psychol*, 74(4), 658-670. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.74.4.658>

Direktoratet for medisinske produkter. (2024). Notat til Bestillerforum for nye metoder. (s.135-143).

[https://www.nyemetoder.no/4953b0/contentassets/02c4d8c8cdba4ea28f9d586cf3d46d50/sakspapirer-bestillerforum-18.03.2024\\_offentlige.pdf](https://www.nyemetoder.no/4953b0/contentassets/02c4d8c8cdba4ea28f9d586cf3d46d50/sakspapirer-bestillerforum-18.03.2024_offentlige.pdf)

Direktoratet for medisinske produkter. (u.å.). *Ketalar - 10 mg/ ml*. Hentet 21. februar 2024 fra <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=0BB9D9D3-7D69-415D-989A-F42393091BEC&searchquery=Ketalar&f=Han;Mar;par;gen&pane=>

Domino, E. F., Chodoff, P. & Corssen, G. (1965). Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther*, 6(3), 279-291. <https://doi.org/10.1002/cpt196563279>

Domino, E. F. & Warner, D. S. (2010). Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology (Philadelphia)*, 113(3), 678-684. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>

Dougher, M. J. & Hackbert, L. (1994). A behavior-analytic account of depression and a case report using acceptance-based procedures. *Behav Anal*, 17(2), 321-334. <https://doi.org/10.1007/BF03392679>

European Medicines Agency. (2013). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-revision-2_en.pdf)

Feingold, D. & Weinstein, A. (2021). Cannabis and Depression. *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders*, 67-80. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_5)

Felleskatalogen. (2022, 6. desember). *Ketamin Abcur*.

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/ketamin-abcur-abcur-631315>

Felleskatalogen. (2023, 5. desember). *Ketalar*.

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/ketalar-pfizer-560507>

Ferster, C. B. (1973). A functional analysis of depression. *Am Psychol*, 28(10), 857-870.

<https://doi.org/10.1037/h0035605>

Fincham, G. W., Strauss, C., Montero-Marin, J. & Cavanagh, K. (2023). Effect of breathwork on stress and mental health: A meta-analysis of randomised-controlled trials. *Sci Rep*, 13(1), 432-432. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27247-y>

Folkehelseinstituttet. (2022). Intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker.

<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/intravenos-ketamin-for-behandlingsresistent-depresjon-og-akutt-selvmordsfare-tanker-rapport-2022.pdf>

Fontana, A. E. & Loschi, J. A. (1974). Antidepressive therapy with C1 581. *Acta psiquiátrica y psicológica de América Latina*, 20(1).

Helsenorge. (2021, 9.mars). *Depresjon hos voksne*.

<https://www.helsenorge.no/sykdom/psykiske-lidelser/depresjon/depresjon-voksne/>

Helsepersonelloven. (1999). *Lov om helsepersonell* (LOV-1999-07-02-64). Lovdata.

<https://lovdata.no/pro/#document/NL/lov/1999-07-02-64>

Jacobson, N. S., Dobson, K. S., Truax, P. A., Addis, M. E., Koerner, K., Gollan, J. K., Gortner, E. &

Prince, S. E. (1996). A Component Analysis of Cognitive-Behavioral Treatment for Depression. *J Consult Clin Psychol*, 64(2), 295-304. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.64.2.295>

Jacobson, N. S., Martell, C. R. & Dimidjian, S. (2001). Behavioral Activation Treatment for Depression: Returning to Contextual Roots. *Clinical psychology (New York, N.Y.)*, 8(3), 255-270. <https://doi.org/10.1093/clipsy.8.3.255>

Jansen, K. (2004). *Ketamine: Dreams and Realities*. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). <https://maps.org/images/pdf/books/K-DreamsKJansenMAPS.pdf>

Jelen, L. A., Young, A. H. & Stone, J. M. (2021). Ketamine: A tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol*, 35(2), 109-123. <https://doi.org/10.1177/0269881120959644>

Khorramzadeh, E. & Lotfy, A. O. (1973). The Use of Ketamine in Psychiatry. *Psychosomatics*, 14(6), 344-346. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(73\)71306-2](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(73)71306-2)

Krupitsky, E. M. & Grinenko, A. Y. (1997). Ketamine Psychedelic Therapy (KPT): A Review of the Results of Ten Years of Research. *J Psychoactive Drugs*, 29(2), 165-183. <https://doi.org/10.1080/02791072.1997.10400185>

Kvalsvik, R. T., Bulling, V. S. S. & Jahnsen, J. A. (2023, 15. desember). *Retningslinjer for behandling av depresjon*. Regionale legemiddelinformasjonsentre. <https://relis.no/artikler/37381/>

Lejuez, C. W., Hopko, D. R., Acierno, R., Daughters, S. B. & Pagoto, S. L. (2011). Ten Year Revision of the Brief Behavioral Activation Treatment for Depression: Revised

Treatment Manual. *Behav Modif*, 35(2), 111-161.

<https://doi.org/10.1177/0145445510390929>

Lewinsohn, P. M. (2018). A behavioral approach to depression. I J. C. Coyne (Red.), *Essential papers on depression* (s. 420-494). International Psychotherapy Institute.

<https://www.freepsychotherapybooks.org/ebook/essential-papers-on-depression/>

(Opprinnelig utgitt 1985)

Lewinsohn, P. M. & Graf, M. (1973). Pleasant activities and depression. *J Consult Clin Psychol*, 41(2), 261-268. <https://doi.org/10.1037/h0035142>

Lewinsohn, P. M. & Libet, J. (1972). Pleasant events, activity schedules, and depressions. *J Abnorm Psychol*, 79(3), 291-295. <https://doi.org/10.1037/h0033207>

MacPherson, L., Tull, M. T., Matusiewicz, A. K., Rodman, S., Strong, D. R., Kahler, C. W., Hopko, D. R., Zvolensky, M. J., Brown, R. A. & Lejuez, C. W. (2010). Randomized Controlled Trial of Behavioral Activation Smoking Cessation Treatment for Smokers With Elevated Depressive Symptoms. *J Consult Clin Psychol*, 78(1), 55-61.

<https://doi.org/10.1037/a0017939>

Mateos-Aparicio, P. & Rodríguez-Moreno, A. (2019). The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci*, 13, 66-66. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066>

McGirr, A., Berlim, M. T., Bond, D. J., Fleck, M. P., Yatham, L. N. & Lam, R. W. (2015). A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol. Med*, 45(4), 693-704. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001603>

McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrough, J. W., Berk, M., Brietzke, E., Dodd, S., Gorwood, P., Ho, R., Iosifescu, D. V., Lopez Jaramillo, C., Kasper, S., Kratiuk, K., Lee, J. G., Lee, Y., Lui, L. M. W., Mansur, R. B., Papakostas, G. I.,

- Subramaniapillai, M., Thase, M., Vieta, E., Young, A. H., Zarate, J. C. A. & Stahl, S. (2021). Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*, *178*(5), 383-399.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
- Milev, R. (2021). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *66*(12), 1102-1102.  
<https://doi.org/10.1177/07067437211035276>
- Mion, G. (2017). History of anaesthesia: The ketamine story – past, present and future. *The European Journal of Anaesthesiology*, *34*, 571–575.  
[https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/ layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?trckng\\_src\\_pg=ArticleViewer&an=00003643-201709000-00002](https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/ layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?trckng_src_pg=ArticleViewer&an=00003643-201709000-00002)
- Mion, G. & Villevieille, T. (2013). Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther*, *19*(6), 370-380.  
<https://doi.org/10.1111/cns.12099>
- Murrough, J. W., Perez, A. M., Pillemer, S., Stern, J., Parides, M. K., aan het Rot, M., Collins, K. A., Mathew, S. J., Charney, D. S. & Iosifescu, D. V. (2013). Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry*, *74*(4), 250-256.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.022>
- Myhre, M. & Strømgren, B. (2015). Atferdsanalytisk forståelse og behandling av depresjon. *Behavior analytic understanding and treatment of depression*, *42*(2).

Myhre, M. Ø., Tørmoen, A. J., Strømgren, B. & Walby, F. A. (2018). Tre generasjoner klinisk atferdsanalyse. *Three generations of clinical behavior analysis*, 45(2).

Nardou, R., Sawyer, E., Song, Y. J., Wilkinson, M., Padovan-Hernandez, Y., de Deus, J. L., Wright, N., Lama, C., Faltin, S., Goff, L. A., Stein-O'Brien, G. L. & Dölen, G. (2023). Psychedelics reopen the social reward learning critical period. *Nature*, 618(7966), 790-798. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06204-3>

NAV. (u.å.). *Mottakere av uføretrygd etter hoveddiagnose (primærdiagnose), alder og kjønn*. Pr. 31.12.2017. *Kvinner og menn. Prosent*. Hentet 10.mars 2024 fra

<https://www.nav.no/no/nav-og-samfunn/statistikk/aap-nedsatt-arbeidsevne-og-uforetrygd-statistikk/tabeller/mottakere-av-uforetrygd-etter-hoveddiagnose-primærdiagnose-alder-og-kjonn.pr.31.12.2017.kvinner-og-menn.prosent>

Noetel, M., Sanders, T., Gallardo-Gómez, D., Taylor, P., del Pozo Cruz, B., van den Hoek, D., Smith, J. J., Mahoney, J., Spathis, J., Moresi, M., Pagano, R., Pagano, L., Vasconcellos, R., Arnott, H., Varley, B., Parker, P., Biddle, S. & Lonsdale, C. (2024). Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 384, e075847-e075847. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075847>

Nordeng, H. M. E., Spigset, O. & Maizels, D. (2021). *Legemidler og bruken av dem* (3. utg.). Gyldendal.

Norsk legemiddelhandboka. (2016, 2. desember). L22.3.1.4 *Ketamin*.

<https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.4/Ketamin>

Nystad, W. & Ekelund, U. (2022, 20.mai). *Fysisk aktivitet i Norge*. Folkehelseinstituttet.

<https://www.fhi.no/he/folkehelse rapporten/levevaner/fysisk-aktivitet/?term=>

Oslo Economics. (2022). Sykdomsbyrden av behandlingsresistent depresjon.

<https://osloeconomics.no/wp-content/uploads/2022/10/Sykdomsbyrden-av-depresjon-i-Norge.pdf>

Pasient- og brukerrettighetsloven. (1999). *Lov om pasient- og brukerrettigheter* (LOV-1999-

07-02-63). Lovdata. <https://lovdata.no/pro/NL/lov/1999-07-02-63>

Pasman, J. A., Meijsen, J. J., Haram, M., Kowalec, K., Harder, A., Xiong, Y., Nguyen, T.-D.,

Jangmo, A., Shorter, J. R., Bergstedt, J., Das, U., Zetterberg, R., Tate, A., Lichtenstein,

P., Larsson, H., Odsbu, I., Werge, T., Reichborn-Kjennerud, T., Andreassen, O. A.,

Sullivan, P. F., Buil, A., Tesli, M. & Lu, Y. (2023). Epidemiological overview of major

depressive disorder in Scandinavia using nationwide registers. *Lancet Reg Health Eur*,

29, 100621-100621. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100621>

Reneflot, A., Aarø, L. E., Aase, H., Reichborn-Kjennerud, T., Tambs, K. & Øverland, S. (2018).

*Psykisk helse i Norge*. Folkehelseinstituttet.

[https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/psykisk\\_helse\\_i\\_norge2018.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/psykisk_helse_i_norge2018.pdf)

Sassano-Higgins, S., Baron, D., Juarez, G., Esmaili, N. & Gold, M. (2016). A REVIEW OF

KETAMINE ABUSE AND DIVERSION: Review: Ketamine. *Depression and anxiety*, 33(8),

718-727. <https://doi.org/10.1002/da.22536>

Steen Tesli, M., Kirkøen, B., Handal, M., Ask Torvik, F., Odsbu, I. & Skringo Knudsen, A. K.

(2023, 17. august). *Psykiske plager og lidelser hos voksne*. Folkehelseinstituttet.

Sykehuset Østfold. (2021, 16. januar). *Ny behandlingsmetode mot depresjon*.

<https://www.sykehuset-ostfold.no/nyheter/ny-behandlingsmetode-mot-depresjon>

Uthaug, M. V., Mason, N. L., Havenith, M. N., Vancura, M. & Ramaekers, J. G. (2022). An

experience with Holotropic Breathwork is associated with improvement in non-

judgement and satisfaction with life while reducing symptoms of stress in a Czech-speaking population. *Journal of psychedelic studies*, 5(3), 176-189.

<https://doi.org/10.1556/2054.2021.00193>

Vázquez, G. H. c., Vázquez, G. H. c., Zarate, C. A. & Brietzke, E. (2021). *Ketamine for treatment-resistant depression : neurobiology and applications*. Elsevier.

Williams, N. R., Heifets, B. D., Blasey, C., Sudheimer, K., Pannu, J., Pankow, H., Hawkins, J., Birnbaum, J., Lyons, D. M., Rodriguez, C. I. & Schatzberg, A. F. (2018). Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *American Journal of Psychiatry*, 175(12), 1205-1215. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18020138>

World Health Organization. (2022). *World mental health report: Transforming mental health for all*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356119/9789240049338-eng.pdf?sequence=1>

World Health Organization. (2024, januar). *International Classification of Diseases 11th Revision*. <https://icdcdn.who.int/static/releasefiles/2024-01/print-ICD-11-MMS-en.zip>

Wu, M., Minkowicz, S., Dumrongprechachan, V., Hamilton, P., Xiao, L. & Kozorovitskiy, Y. (2021). Attenuated dopamine signaling after aversive learning is restored by ketamine to rescue escape actions. *Elife*, 10. <https://doi.org/10.7554/elife.64041>

Yoon, G., Petrakis, I. L. & Krystal, J. H. (2019). Association of Combined Naltrexone and Ketamine With Depressive Symptoms in a Case series of Patients With Depression and Alcohol Use Disorder. *JAMA psychiatry (Chicago, Ill.)*, 76(3), 337-338. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3990>

Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Georgiou, P., Fischell, J., Elmer, G. I., Alkondon, M., Yuan, P., Pribut, H. J., Singh, N. S., Dossou, K. S. S., Fang, Y., Huang, X.-P., Mayo, C. L., Wainer, I. W., Albuquerque, E. X., Thompson, S. M., Thomas, C. J., Zarate, J. C. A. & Gould, T. D.



- (2016). NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 533(7604), 481-486. <https://doi.org/10.1038/nature17998>
- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, J. C. A. & Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*, 70(3), 621-660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
- Zarate, C. A., Jr, Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S. & Manji, H. K. (2006). A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of general psychiatry*, 63(8), 856-864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>