

Depression og risikoen for Alzheimers sygdom – sekundærpublikation

1. reservelæge Kjeld Andersen, overlæge Annette Lolk, professor Per Kragh-Sørensen, overlæge Niels Erik Petersen & professor Anders Green

Odense Universitetshospital, Psykiatrisk Afdeling P, DemensKlinik OUH og Afdeling for Klinisk Biokemi og Klinisk Genetik, Syddansk Universitet, Forskningsenheden for Psykiatri, Klinisk Institut, og Aarhus Universitet, Afdeling for Epidemiologi og Socialmedicin

Resume

En populationsbaseret kohorte bestående af 3.346 65-84-årige personer blev undersøgt ved indgang i studiet (*baseline*) (1992-1994) og efter to og fem år med hensyn til, om tidligere depression øgede risikoen for Alzheimers sygdom (AS). Tidligere depressioner blev angivet ved selvrapporering, og AS blev diagnosticeret efter National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke og Alzheimers Disease and Related Disorders Association in 1984 (NINCDS-ADRDA). Logistisk regression blev anvendt til beregning af odds-ratio (OR; 95% konfidensinterval (KI)). Personer med tidligere depression havde øget risiko for AS: *baseline* (OR=1,7; KI=1,0-2,7), efter to år (OR=1,9; KI=1,0-3,3) og efter fem år (OR=1,6; KI 0,9-2,7).

Man har i case-kontrol-studier generelt rapporteret, at depression er forbundet med øget risiko for Alzheimers sygdom (AS) [1-4]. I de fleste studier har man anvendt selvrapporert depression. I et studie blev selvrapporeringen valideret af en geriatrik psykiater og en neuropsykolog; i et andet studie blev deltagerne diagnosticeret af to gerontopsykiatere, og i et tredje var diagnosen baseret på registeroplysninger. I alle studier anvendte man demenskriterierne fra Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. udgave (DSM-III) eller kriterierne for AS fra National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke og Alzheimers Disease and Related Disorders Association in 1984 (NINCDS-ADRDA).

I flere longitudinelle studier har man fundet en øget risiko for AS hos personer med tidligere depression [5-8], og i et studie fandt man ingen sammenhæng. I de fleste studier var depressionsdiagnosen fastlagt i henhold til DSM-III-R eller International Classification of Diseases, 10. reviderede udgave (ICD-10). I to studier blev den endelige depressionsdiagnose stillet i henhold til en »DSM-III-R-guidet« tilgang baseret på oplysninger indhentet ved indgangen i studiet (*baseline*) [5]. I et studie anvendte man praktiserende lægers depressions-

diagnose [6] og i et andet oplysninger fra et hospitalsregister [8]. Som i case-kontrol-studierne blev demensdiagnosen stillet i overensstemmelse med accepterede kriterier på tidspunktet for udførelsen af studiet (f.eks. DSM-III-R og NINCDS-ADRDA).

Overensstemmelse mellem selvrapporert depression og diagnose stillet af psykiatere er lav ($\kappa=0,20$) [9]. Således kan studier baseret på selvrapporering fejlklassificere depressioner, hvilket underestimerer en mulig sammenhæng mellem depression og AS [9].

Formålet med dette studie var at undersøge risikoen for AS blandt personer med tidligere depression sammenlignet med personer uden tidligere depression i et longitudinelt design baseret på selvrapporert depression.

Metoder

Data stammer fra et populationsbaseret kohortestudie af demens udført i 1992-1999. Ud fra Det Centrale Personregister blev 5.237 personer tilfældigt udtrukket. Personerne opfyldte to kriterier på udtrækningstidspunktet: de var 65-84 år og bosiddende i Odense Kommune. Ved *baseline* (1992-1994) blev 156 diagnosticeret med AS, og 3.086 var ikkedemente. Efter to år (1994-1996) blev 102 diagnosticeret som incidente tilfælde med AS, mens 2.313 var ikkedemente. Efter fem år (1997-1999) blev 82 nye tilfælde af AS diagnosticeret, og 1.688 var ikkedemente.

Undersøgelser

Alzheimers sygdom

Vi anvendte en tofaseprocedure til diagnosticering af AS. Screeningsproceduren er beskrevet i detaljer andetsteds [10]. I korte træk anvendtes Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG), som er en del af Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX). Med CAMCOG vurderer man en række kognitive funktioner som hukommelse, orienteringsevne, øvelser, opfattelsesevne, abstrakt tænkning, sprog og regnefærdighed.

Personer, hos hvem screeningen indikerede mulig demens, blev yderligere undersøgt ved hjælp af den resterende del af CAMDEX, som bl.a. inkluderer et standardiseret psykiatrisk interview. Syv neuropsykologiske test blev udført med henblik på en mere udførlig undersøgelse af den kognitive funktion.

Diagnostiske kriterier for Alzheimers sygdom

AS blev diagnosticeret ud fra NINCDS-ADRDA-kriterierne for sandsynlig AS.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Depression

Ved baseline blev deltagerne interviewet om tidligere episoder af depression. Hvis det var relevant, blev der stillet yderligere spørgsmål om antal af episoder, alder ved hver episode, behandling og indlæggelse. Når deltagerne rapporterede om indlæggelse som følge af depression, blev der indhentet journaler fra Odense Universitetshospital for at verificere diagnosen. For personer, som rapporterede om depressive episoder uden indlæggelse, blev diagnosen alene baseret på selvrapporteringen.

Dataanalyse

Forskelle mellem deltagere og ikkedeltagere blev analyseret med χ^2 -test, χ^2 -test for tendens og t-test. Logistisk regressionsanalyse blev anvendt til beregning af odds-ratio (OR) og 95% konfidensinterval (KI) for personer med AS sammenlignet med personer, som ikke havde demens. Vi anvendte en basismodel med alder, alder kvadreret, køn og intellektuelt

niveau. Andre mulige konfoundere (myokardieinfarkt og diabetes mellitus) blev efterfølgende inkluderet. Begge er rapporteret som en risikofaktor for depression og kan være forbundet med dårlig kognitiv præstation.

Resultater

Den relative deltagelse ved baseline var højere for mænd (69%) end for kvinder (60%) (Tabel 1), mens der ikke var forskel ved opfølgningen efter to år, og endelig var der flere kvinder (79%) end mænd (75%), som deltog efter fem år. Ved *baseline* var der flere ikkedeltagere end deltagere, som havde haft depression. Efter 2- og 5-års-opfølgning var der flere ikkedeltagere end deltagere, som havde haft myokardieinfarkt og diabetes mellitus. Gennemsnitsalderen for ikkedeltagere ved *baseline* var 74,0 år. For personer, som ikke deltog i opfølgningen efter to og fem år, var gennemsnitsalderen ved *baseline* 74,3 år. Blandt ikkedeltagere ved opfølgningen efter to år havde 12% ved *baseline* rapporteret

Tabel 1. Karakteristika for deltagere og ikkedeltagere i studiets tre faser.

	Ved indgang i studiet			Toårsopfølgning			Femårsopfølgning		
	deltagere, n (N=3.346)	ikke-deltagere, n (N=1.891)	OR (95% KI)	deltagere, n (N=2.488)	ikke-deltagere, n (N=598)	OR (95% KI)	deltagere, n (N=1.918)	ikke-deltagere, n (N=568)	OR (95% KI)
Køn									
Mænd ^a	69	31	1,0	81	19	1,0	75	25	1,0
Kvinder	60	40	0,7 (0,6-0,8)	81	19	1,0 (0,9-1,2)	79	21	1,3 (1,1-1,6)
Alder ved baseline (år)									
65-69 ^a	67	33	1,0	85	15	1,0	84	16	1,0
70-74	64	36	0,8 (0,7-1,0)	82	18	0,8 (0,6-1,0)	76	24	0,6 (0,5-0,8)
75-79	59	41	0,7 (0,6-0,9)	79	21	0,6 (0,5-0,7)	74	26	0,5 (0,4-0,7)
80-84	61	39	0,8 (0,7-0,9)	71	29	0,4 (0,3-0,5)	64	36	0,3 (0,2-0,5)
Depression ^b	1	2	0,6 (0,4-0,9)	11	12	0,9 (0,7-1,2)	10	13	0,8 (0,6-1,0)
Myokardieinfarkt ^b	4	4	1,1 (0,8-1,5)	6	9	0,7 (0,5-0,9)	5	9	0,6 (0,4-0,9)
Diabetes mellitus ^b	4	4	0,9 (0,7-1,3)	6	12	0,5 (0,3-0,6)	5	9	0,5 (0,3-0,7)

OR = odds-ratio; KI = konfidensinterval; *Baseline* = ved indgangen i studiet.

a) Referencekategori; b) Ved *baseline* var tallene baseret på udskrivningsdiagnoser fra Landspatientregisteret og det Centrale Psykiatrisregister for perioden 1985-1992.

Ved 2- og 5-års-opfølgning var tallene baseret på selvrapporteringen udført ved *baseline*. Referencekategorien udgør manglen på disse forhold.

Tabel 2. Sammenhæng mellem tidligere depression og Alzheimers sygdom (AS).

	Ved indgang i studiet			Status efter toårsopfølgning			Status efter femårsopfølgning		
	AS antal	ikke-dement antal	OR (95% KI)	AS antal	ikke-dement antal	OR (95% KI)	AS antal	ikke-dement antal	OR (95% KI)
Forekomst af depression									
Ingen depression ^a	118	2.721	1,0	86	2.058	1,0	115	1.516	1,0
Depression	21	341	1,7 (1,0-2,7)	16	249	1,8 (1,0-3,3)	19	172	1,6 (0,9-2,7)
En episode	10	204	1,3 (0,6-2,6)	8	153	1,5 (0,7-3,3)	11	109	1,4 (0,7-2,8)
To eller flere episoder	6	70	2,7 (1,1-6,6)	6	45	4,8 (1,9-12,5)	4	31	1,9 (0,6-5,9)

OR = odds-ratio; KI = konfidensinterval; a) Referencekategori.

Antal deltagere med manglende oplysninger: Ved indgang i studiet: 47 med manglende diagnose, 78 med andre typer demens end AS, 20 med manglende oplysninger om depression = 145, 76 manglede oplysninger om antal episoder.

Ved toårsopfølgning: 36 med manglende diagnose, 43 med andre typer demens end AS = 79, 53 manglede oplysninger om antal episoder

Ved femårsopfølgning: 25 med manglende diagnose, 71 (44 nye tilfælde fra femårsopfølgning og 27 genundersøgt fra toårsopfølgning) med andre typer demens end AS, 20 med manglende oplysninger om depression = 96, 37 manglede oplysninger om antal episoder

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

om tidligere depression; ved opfølgningen efter fem år var tallet 13%.

Tidligere depression og risiko for udvikling af Alzheimers sygdom

Ved *baseline* rapporterede i alt 362 personer om tidligere depression, og 21 af dem blev diagnosticeret som havende AS. Personer med tidligere depression havde ved *baseline* øget risiko for AS sammenlignet med personer, som ikke tidligere havde haft depression (OR=1,7; KI=1,0-2,7) (Tabel 2). For personer med mindst to depressionsepisoder var risikoen højere (OR=2,7; KI=1,1-6,6). Personer, som var blevet diagnosticeret med depression mindre end ti år før studiets opstart, havde højere risiko (OR=2,4; KI=0,9-6,5) end personer, som var blevet diagnosticeret ti år før eller tidligere (OR=1,6; KI=0,8-2,9). Det samme mønster fandtes ved opfølgningen efter to år og ved opfølgningen efter fem år (data ikke vist).

Endelig ekskluderedes personer, som havde rapporteret om tidligere depression, men som havde nægtet at blive behandlet med antidepressiva, og analysen blev begrænset til personer, som rapporterede, at de havde været indlagt som følge af depression samt justeret for myokardieinfarkt og diabetes mellitus. Ingen resultater blev ændret væsentligt (data ikke vist).

Validering af tidligere depression

Vi opsporede alle 48 personer, som havde været indlagt på Psykiatrisk Afdeling P, Odense Universitetshospital. For 47 af dem blev diagnosen depression bekræftet; i et tilfælde var diagnosen hysterisk neurose (ICD-8-kriterierne). Eksklusion fra analyserne af denne person ændrede ikke resultaterne (data ikke vist).

Diskussion

Vi fandt øget risiko for AS hos personer med tidligere depression sammenlignet med hos personer uden tidligere depression. OR lå mellem 1,6 og 1,9 (Tabel 2).

I case-kontrol-studier har man fundet OR fra 1,1 til 5,0 [1-4], og i opfølgningsstudier har man fundet OR på 2,1-14 [5-8]. Generelt har man i opfølgningsstudierne rapporteret om højere estimater af risikoen end i case-kontrol-studierne. Da man i de fleste case-kontrol-studier har anvendt selvrapporering af depression, kunne en mulig forklaring på dette mønster være en underestimering af sammenhængen mellem depression og AS pga. fejl i selvrapporert depression [9].

Sammenligningen mellem personer med og uden tidligere depression i nærværende undersøgelse gav resultater på linje med resultaterne fra case-kontrol-studierne. Dette er sandsynligvis en afspejling af studiedesignet. Selv om vi anvendte et longitudinelt design, var oplysningerne om depression baseret på selvrapporering, hvilket sandsynligvis resulterede i konservative estimater. Selv om vi var i stand til at bekræfte diagnosen hos 47 af de 48 personer, som blev indlagt på den

lokale psykiatriske afdeling, hvilket støttede selvrapporeringen fra deltagerne, var vi ikke generelt i stand til at bekræfte selvrapporeringerne om depression.

Personer med tidligere depression – og specielt to eller flere episoder – havde en øget risiko for at få AS. Dette mønster var mindre sandsynligt ved opfølgningen efter fem år. Debut af AS kan ske flere år forud for tidspunktet for diagnosen, hvilket betyder, at incidenter tilfælde efter en relativ kort opfølgningsperiode på to år kan inkludere prævalente tilfælde. Da oplysningerne om risikofaktorer blev indhentet ved *baseline*, kan analyserne ved *baseline* og ved opfølgning efter to år forventes at give samme resultater.

Vi begrænsede analyserne til personer, der rapporterede om behandling med antidepressiva eller indlæggelse pga. depression. Dette ændrede ikke resultaterne. Imidlertid er dette mål for eksponering også begrænset af mulig hukommelsesbias, forskellige beslutninger om behandling taget af forskellige læger, ændringer over tid af tilbøjeligheden til at indlægge patienterne og ændringer over tid af indikationen for behandling med antidepressiva. Gruppen, som rapporterede at have haft depressive episoder, er derfor sandsynligvis en heterogen gruppe. Vi var ikke i besiddelse af tilstrækkelige oplysninger til at undersøge denne mangel på præcision i klassifikationen af eksponering.

Konklusion

Oplysning om tidligere depression var forbundet med øget risiko for at få AS. Selv om nærværende studie var longitudinelt, var dataindsamlingen og resultaterne mest sammenlignelige med case-kontrol-studier.

Korrespondance: Kjeld Andersen, Psykiatrisk Afdeling P, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: kjeld.andersen@dadlnet.dk

Antaget: 10. juli 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Studiet blev støttet af bevillinger fra Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom (bev.nr. 9401156); Forsikringsfonden (bev.nr. 11/255-95); Ebba og Verner Andersens Forskningsfond; Institut for Klinisk Forskning, Syddansk Universitet og en bevilling fra Pfizer Danmark.

This article is based on a study first reported in *Epidemiology* 2005;16:233-8.

Litteratur

1. Kokmen E, Beard CM, Chandra V et al. Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Neurology* 1991;41:1393-7.
2. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1995;6:366-9.
3. Cooper B, Holmes C. Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: a population-based case-control study. *Age Ageing* 1998;27:181-8.
4. Wetherell JL, Gatz M, Johansson B et al. History of depression and other psychiatric illness as risk factors for Alzheimer disease in a twin sample. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:47-52.
5. Devanand DP, Sano M, Tang MX et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:175-82.
6. Buntinx F, Kester A, Bergers J et al. Is depression in elderly people followed by dementia? *Age Ageing* 1996;25:231-3.
7. Palsson S, Aevansson O, Skoog I. Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia. *Br J Psychiatry* 1999;174:249-53.

8. Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB et al. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:176-85.
9. Eaton WW, Neufeld K, Chen LS et al. A comparison of self-report and clinical diagnostic interviews for depression: diagnostic interview schedule and schedules for clinical assessment in neuropsychiatry in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Arch Gen Psych* 2000;57:217-22.
10. Andersen K, Nielsen H, Lolk A et al. Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark. The Odense Study. *Neurology* 1999;52:85-90.

Screening og case finding-instrumenter for depression – resultater af et Cochrane-review

Professor Lars Vedel Kessing & professor Per Bech

H:S Rigshospitalet, Psykiatrisk Klinik, og
Psykiatrisk Sygehus, Frederiksborg Amt

Klinisk depression forekommer hos 3-5% af en given befolkning [1, 2], og depression er den tredjehyppigste grund til henvendelse i almen praksis i England. Ca. 80% af patienterne med depression henvender sig med ikkеспецифikke somatiske klager. Resultater af undersøgelser, herunder også fra Danmark [2, 3], peger på, at under 50% af patienterne med depression får stillet en korrekt diagnose i almen praksis og i hospitalssammenhæng.

Depression er i internationale undersøgelser fundet at være den fjerdevigtigste årsag til sygdomsbetinget social dysfunktion, og denne belastning forårsaget af depressiv lidelse skønnes at stige fremover [4]. Patienter med depressiv lidelse bruger 50-100% flere sundhedsydelse end patienter uden depressiv lidelse. Den betydelige økonomiske belastning, der er forbundet med depression, skyldes nedsat funktion og arbejdsevne samt øget brug af sundhedsvæsenet og overgår de resurser, som anvendes til behandling. Da over 80% af patienterne med depression søger behandling hos egen læge, har man med forskellige tiltag forsøgt at bedre diagnostik og behandling af depression i ikkеспециалиstsammenhænge: *case management*, uddannelse af praktiserende læger og andre, *shared care* og screening for depression. Nogle interventioner omfatter kombinationer af disse strategier. Tiltag, som omfatter screening alene, kan umiddelbart virke hensigtsmæssige, idet der findes simple screeningsinstrumenter, som er nemme at anvende, er psykometrisk valide og reliable og har høj patientaccept.

Brug af screeningsinstrumenter støttes af betydningsfulde sundhedsaktører som the US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [5] og UK National Institute of Clinical Excellence [6]. Der er en potentiel stor mulighed for, at brug af screening kan bedre ikkеспециалиsters diagnostik og behand-

ling af depression. Selv om disse screeningsinstrumenter er relativt simple at anvende, vil indførelse af screening for depression blandt samtlige patienter i almen praksis og i hospitalssammenhæng kræve tilførsel af betydelige resurser og tid. Derfor bør sådanne tiltag bero på en vurdering af klinisk evidens og nyttevirkning (omkostningseffektivitet). Cochrane-review'et af *Gilbody et al* [7] er en systematisk gennemgang af randomiserede undersøgelser af effekten af rutinescreening og *case finding* ved depression. I review'et adresseres specifikt brugen af screeningsinstrumenter alene, og der inkluderes således ikke brug af screening sammen med andre tiltag (såsom *case management* eller *shared care*). Formålet med Cochrane-review'et var at bestemme den kliniske effekt og omkostningseffektiviteten af redskaber til screening og *case finding* i forhold til: 1) at bedre diagnostik af depression, 2) at bedre behandling af depression og 3) at bedre udfaldet af depression.

Cochrane-analysen: metode

Type af studier: Randomiserede kontrollerede forsøg.

Type af deltagere: Patienter i ikkеспециалиstriske sammenhænge, såsom patienter i hospitalsregi (ikke psykiatrisk) og patienter i almen praksis.

Eksklusion: 1) Patienter, som behandles i psykiatrisk regi, 2) børn og unge og 3) personer med indlæringsvanskeligheder eller demens.

Type af intervention: Undersøgelser, hvori man sammenlignede indførelse af rutinescreening og *case finding* med vanlig behandling. Screening eller *case finding* kunne enten baseres på et interview eller på udfyldelse af et spørgeskema.

Type af succesmål: 1) Diagnostisering af depression, 2) behandling af depression (defineret som påbegyndelse af empirisk underbygget behandling i form af antidepressiv medicinsk behandling) eller en specifik form for psykoterapi (omfatter ikke uspecifik klinisk rådgivning) eller henvisning til psykiatrisk specialistbehandling, 3) udfald af depression (*recovery from depression* (uanset definition) eller score på en depressionsspecifik skala ved opfølgingsundersøgelse og 4) udgifter (direkte og indirekte).