

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

uafhængig risikofaktor for betydende nakke- eller rygsmerter det følgende år.

Hvad kan vi så bruge denne undersøgelse til?

For det første bidrager den til at forklare det fænomen, man undertiden oplever i et rygambulatorium, nemlig at patienten på spørgsmål om depression svarer nej, vedkommende følte sig deprimeret for 1-2 år siden, men ikke nu, hvor det kun er smerterne, der er et problem.

For det andet dokumenterer den for første gang entydigt, at depressive symptomer kan forudgå ryg- og nakkesmerter. Mekanismen er foreløbig uafklaret, men man kunne overveje, om nedsat fysisk aktivitetsniveau hos depressive kunne have betydning. En anden mulig forklaringsmodel kunne være en ændret funktion af nervesystemet, inklusive den smertefor-midlende del af nervesystemet, betinget af depressionen.

For det tredje understreger den endnu en gang vigtigheden af at være opmærksom på forekomsten af depression hos patienter med langvarige smerter, specielt ryg- eller nakkesmer-

ter. Dermed være ikke sagt, at antidepressiv behandling nødvendigvis løser problemet, men det kan ikke udelukkes, at antidepressiv behandling kan være en nødvendig forudsætning for, at tilstanden kan bedres.

For det fjerde kan det i diskussionen om subklassifikation af nonspecifikke rygsmerter give anledning til at foreslå en væsentlig selvstændig kategori, nemlig nonspecifikke rygsmerter + depression (inklusive tidlige depression).

## Litteratur

1. Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain* 2004;107:54-60.
2. Hansen FR, Biering-Sorensen F, Schroll M. Minnesota Multiphasic Personality Inventory profiles in persons with or without low back pain. *Spine* 1995;20: 2716-20.
3. Mannion AF, Dolan P, Adams MA. Psychological questionnaires: do "abnormal" scores precede or follow first-time low back pain? *Spine* 1996;21: 2603-11.
4. Thomas E, Silman AJ, Croft PR et al. Predicting who develops chronic low back pain in primary care: a prospective study. *BMJ* 1999;318:1662-7.
5. Carroll LJ, Cassidy JD, Cote P. Depression as a risk factor for onset of an episode of troublesome neck and low back pain. *Pain* 2004;107:134-9.

## Risiko for udvikling af affektive lidelser hos patienter med binyrebarkinsufficiens – sekundærpublikation

Klinisk assistent Anders F. Thomsen, cand.scient. Tine K. Kvist, professor Per K. Andersen & professor Lars V. Kessing

Rigshospitalet, Psykiatrisk Forskningsenhed, og Københavns Universitet, Biostatistisk Afdeling

## Resume

Formålet var at bestemme risikoen for udvikling af affektiv lidelse blandt patienter med binyrebarkinsufficiens i tidsperioden 1977-1999. Ved hjælp af registerdata blev der fundet to kohorter af førstegangsindlagte patienter: en probandkohorte af binyrebarkinsufficienspatienter og en kontrolkohorte af slidgigtpatienter. Risikoen for senere hospitalsindlæggelse med depression eller mani blev bestemt ved overlevelseseanalyse. Patienterne med binyrebarkinsufficiens havde en 2,68 (95% konfidensinterval: 1,62-4,42) gange større indlæggelsesrate end kontrolpatienterne. Binyrebarkinsufficiens synes således at være forbundet med en øget langtidsrisiko for at få affektiv lidelse.

bindelse med klinisk binyrebarksygdom [1]. Man er blevet opmærksom på, at patienter med binyrebarkinsufficiens kan have vedvarende psykiske vanskeligheder trods substitutionsbehandling med kortikosteroider [2], men det er ikke undersøgt, om binyrebarkinsufficiens er en risikofaktor for alvorlig affektiv lidelse.

Binyrebarkinsufficiens er et relativt sjældent syndrom, og de eksisterende prospektive studier af patienternes psykiske tilstand er små og har kort opfølgningstid. Ved at anvende data fra danske patientregistre har vi undersøgt en stor kohorte af binyrebarkinsufficienspatienters langtidsrisiko for at blive hospitalsindlagt med en affektiv lidelse. Vi forventede, at binyrebarkinsufficienspatienter ville have en øget incidens af affektive forstyrrelser og følgelig have en større risiko for at blive hospitalsindlagt med depression eller mani end kontrolpatienter med slidgigt.

## Metode

I Danmark har man haft en elektronisk registrering af hospitalsindlæggelser siden 1970.

Ud fra et dataudtræk fra Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister, Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret dannedes to kohorter af patienter der i tidsrummet fra den

Dysregulering af hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-aksen spiller formentlig en væsentlig rolle i patogenesen til visse typer af depression, og erkendelsen af dette har medført øget interesse for de affektive forstyrrelser, der ofte ses i for-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 1.** Karakteristika for patienterne i de to kohorter, antallet af affektive lidelser og årsager til censurering af patienterne.

	Binyrebark- insufficiens	Slidgigt
n	989	124.854
Kvinder	632 (64%)	74.068 (59%)
Medianalder (år)	51,4	68,0
Antal patienter 15-40 år	302	6.439
Antal patienter 40-60 år	323	31.873
Antal patienter 60-75 år	262	51.479
Antal patienter 75+ år	102	35.063
Affektive lidelser (% af n)	16 (1,6%)	820 (0,7%)
Censureret	973	124.034
Skizofreni	0	41
Diagnose fra den »anden« kohorte	32	38
Studiets slutdato, 31.12.1999	623	79.958
Død (% af n)	318 (32%)	43.997 (35%)

1. januar 1977 til den 31. december 1999 havde været indlagt på et hospital for første gang: en med alle patienter med binyrebarkinsufficiens og en med alle patienter med slidgigt.

Binyrebarkinsufficiens blev bestemt ved International Classification of Diseases (ICD)-8-diagnoserne 255.10-255.19 eller ICD-10-diagnoserne E27.1-E27.4. Slidgigt blev bestemt ved ICD-8-diagnoserne 713.00-713.09 eller ICD-10-diagnoserne M15.0-M19.9.

Herefter bestemtes risikoen for senere indlæggelse med en affektiv lidelse (dvs. enten depression (ICD-8-koderne 296.09, 296.29, 296.89, 296.99 eller ICD-10-koderne F32.0-F33.31, F34.0-F34.9, F38.1-F39.9) eller bipolar lidelse (ICD-8-koderne 296.19, 296.39 eller ICD-10-koderne F30.0-F31.6, F38.0)) som hoveddiagnose.

De registrerede diagnoser for affektiv lidelse er fundet at være valide i 84% af tilfældene [3]. Validiteten af diagnoserne i Landspatientregisteret varierer fra 75% til 90% [4].

### Statistik

Kohorten af patienter med binyrebarkinsufficiens som indeksdiagnose blev sammenlignet med kohorten af patienter med slidgigt som indeksdiagnose i overlevelsesanalyser med Poissons regressionsmodeller, hvor hændelserne »affektiv lidelse« eller »død« behandlede som de mulige konkurrerende udfald. Når risikoen for affektiv lidelse estimeredes, blev patienterne censureret (dvs. udelukket fra yderligere analyse), hvis de blev indlagt med skizofreni, hvis de blev indlagt med en diagnose, der ville have inkluderet dem i den kohorte, der blev sammenlignet med, eller hvis de afgik ved døden. De resterende patienter blev censureret ved observationsperiodens afslutning den 31. december 1999.

Patienternes køn blev inkluderet i modellen som en fast kovariat. Alder (inddelt i grupper: 15-40 år, 40-60 år, 60-75 år og 75+ år), tid efter første udskrivelse (inddelt i tre intervaller: 0-0,5 år, 0,5-1 år og 1+ år) og kalendertid (inddelt i to perioder: 1977-1993 og 1994-1999) blev inkluderet som tidsafhængige kovariater.

### Slidgigt som kontroldiagnose

Ligesom binyrebarkinsufficiens er slidgigt en kronisk sygdom, der kan indebære langvarig farmakologisk behandling, og som kan medføre bekymring og psykologisk belastning for patienterne. Slidgigts patofysiologi er ikke knyttet til ændringer i stemningslejet eller til andre betydende cerebrale mekanismer. Patienter, der bliver hospitalsindlagt med slidgigt, har en højere gennemsnitsalder end patienter med binyrebarkinsufficiens, men i Poisson-analyserne blev patienter med binyrebarkinsufficiens af køn = x og aldersinterval = y sammenlignet med slidgigtspatienter af samme køn og aldersinterval, og på denne måde blev den aldersafhængige øgede risiko for affektiv lidelse korrigeret i analyserne.

### Resultater

I studiet blev der inkluderet 125.843 patienter: 989 (0,8%) med binyrebarkinsufficiens og 124.854 (99,2%) med slidgigt (Tabel 1). 75% af patienterne med binyrebarkinsufficiens havde diagnosen Addisons sygdom. Tre undersøgte interaktioner: køn\*indeksdiagnose; køn\*aldersgruppe; og indeksdiagnose\*tid efter første udskrivelse var statistisk insignifikante (p-værdier på henholdsvis 0,98, 0,08 og 0,51). Der var signifikant effekt af hver af enkeltvariaterne: indeksdiagnose, køn, aldersgruppe, tid efter første udskrivelse og kalendertid.

I alt blev 16 patienter med binyrebarkinsufficiens og 820 patienter med slidgigt senere indlagt med en affektiv lidelse. Patienter med binyrebarkinsufficiens som indeksdiagnose havde en rate ratio for affektiv lidelse på 2,68 (95% konfidensinterval (KI): 1,62-4,42; p = 0,0008) sammenlignet med patienter med slidgigt. 31% (n = 5) af patienterne med affektive lidelser i binyrebarkinsufficienskohorten havde bipolar lidelse, sammenlignet med 13% (n = 102) af patienterne i slidgigtkohorten.

Figur 1 viser den estimerede sandsynlighed for en senere indlæggelse med affektiv lidelse for kvinder, der som 60-årige indlægges med enten binyrebarkinsufficiens eller slidgigt. Patienter med binyrebarkinsufficiens havde en øget risiko for affektiv lidelse gennem hele deres livstid med en estimeret risiko på ca. 4% over en 20-års-periode.

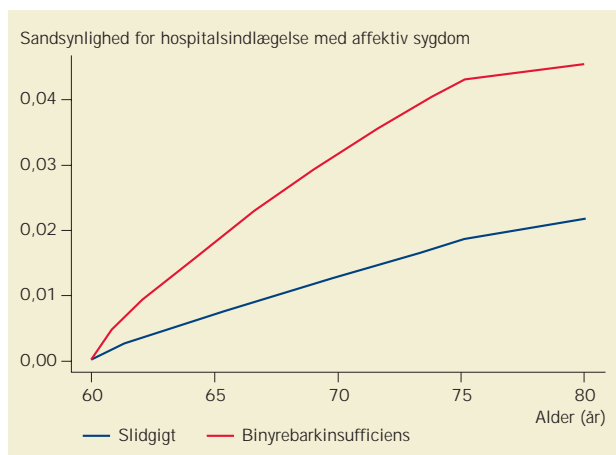
### Diskussion

Vi fandt 989 incidente patienter med hoveddiagnosen binyrebarkinsufficiens, med Addisons sygdom som den hyppigste årsag til hospitalsindlæggelse.

Binyrebarkinsufficienspatienterne havde en højere relativ risiko for klinisk alvorlig depression eller mani end kontrolpatienterne. Denne tendens afspejler sandsynligvis en større incidens af affektive forstyrrelser, der ikke fører til hospitalsindlæggelse, og formentlig også en større prævalens af subkliniske humørforstyrrelser blandt patienter med binyrebarkinsufficiens.

Risikoen for affektiv lidelse var størst i de første seks måneder efter første udskrivelse, men dette gjaldt både for patienter

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Den estimerede sandsynlighed for senere hospitalsindlæggelse med affektiv sygdom igennem en 20-årig periode for kvinder med henholdsvis slidgigt og binyrebarkinsufficiens med første indlæggelse som 60-årige. Sandsynlighederne er estimeret med tidsperioden 1.1.1994-31.12.1999 som referenceperiode.

ter med binyrebarkinsufficiens og for patienter med slidgigt. Det synes derfor ikke at være patologiske processer forbundet med den sygdomsperiode, der førte til første indlæggelse, der i de første måneder efter udskrivelse forøgede risikoen for affektiv lidelse blandt patienter med binyrebarkinsufficiens.

Tidligere har man i flere mindre studier påvist diskrete affektive forstyrrelser hos patienter med primær [5] og med sekundær binyrebarkinsufficiens [6]. I modsætning til disse fund har man i det største epidemiologiske studium af patienter med Addisons sygdom fundet, at patienterne klager over øget træthedsfølelse, nedsat vitalitetsfølelse og påvirket erhvervs-eve, men ikke har en subjektiv oplevelse af nedsat psykisk helse [7].

I vore analyser var interaktionen mellem køn og indeksdiagnose ikke signifikant. Kvinder med binyrebarkinsufficiens havde stærkt nedsat produktion af dehydroepiandrosteron (DHEA) og deraf derivet androgenproduktion, men øjensynligt førte mangel på adrenerge androgener ikke til en yderligere øgning af risikoen for at få affektive lidelser hos studiets kvindelige patienter. Derimod er det tænkeligt, at en mangel på DHEA's neurosteroid effekt kan forklare den øgede risiko for alvorlig affektiv lidelse hos binyrebarkinsufficienspatienter af begge køn. Denne formodning støttes af nogle [5, 6] – men ikke alle [8] – studier af effekten af DHEA-substitution til patienter med binyrebarkinsufficiens.

En anden forklaring, der gælder for begge køn, er, at patienter med binyrebarkinsufficiens kan have forstyrrelser i HPA-reguleringen, der ikke reverseres med hormonsubstitution, hvilket kunne gøre disse patienter sårbare med hensyn til at få affektive lidelser. Eksogent tilførte glukokortikoider har effekt på en hel række mekanismer, der influerer på hjernens funktion, heriblandt hippocampusvolumen, serotonintransmittersystemet, peptidreceptorer, iontransport og membranstabilitet [9]. Standardbehandlingen af binyrebarkinsufficiens

har i studieperioden været substitutionsterapi med hydrocortison 15-30 mg dagligt, titreret ind for at maksimere patientens velbefindende. Et sådant substitutionsregimen kan ikke efterligne den naturlige døgnvariation i niveauet af serumcortisol, hvilket kan have disponeret patienterne til at få affektive lidelser. Bipolar lidelse udgjorde 31% af indlæggelsesårsagerne med affektive lidelser i binyrebarkinsufficienskohorten, hvilket meget vel kan skyldes, at substitutionsterapi har udløst steroidpsykosor, der er blevet fortolket som maniske episoder [10].

Det ville være interessant at sammenligne med lignende data om Cushings sygdom, men der var for få af disse patienter i datamaterialet til, at denne sygdom kunne analyseres nærmere.

### Konklusion

Patienter med binyrebarkinsufficiens synes at have øget risiko for at få alvorlig affektiv lidelse. En øget risiko kunne blandt andet skyldes bivirkninger af glukokortikoidbehandling, vedvarende dysregulering af HPA-aksen eller utilstrækkelig DHEA-produktion. Standardsubstitutionsbehandling er formentlig ikke altid tilstrækkelig til at sikre vedvarende psykisk velbefindende hos disse patienter.

Korrespondance: Anders F. Thomsen, Psykiatrisk Forskningsenhed, 6233, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: aft@dadlnet.dk

Antaget: 14. marts 2007  
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:614-22.

### Litteratur

1. Starkman MN. Psychiatric Manifestations of hyperadrenocorticism and Hypoadrenocorticism (Cushing's and Addison's diseases). I: Wolkowitz OM, Rothschild AJ. *Psychoneuroendocrinology*. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc, 2003:165-88.
2. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
3. Kessing LV. Validity of diagnoses and other clinical register data in patients with affective disorders. *Eur Psychiatry* 1998;13:392-8.
4. Mosbech J, Jørgensen J, Madsen M et al. Landspatientregisteret. *Ugeskr Læger* 1995;157:3741-5.
5. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650-6.
6. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
7. Lovas K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:581-8.
8. Lovas K, Gebre-Medhin G, Trovik TS et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1112-8.
9. Reus VI, Wolkowitz OM. Psychiatric effects of glucocorticoid hormone medications. I: Wolkowitz OM, Rothschild AJ. *Psychoneuroendocrinology*. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc, 2003.
10. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004;55:1-9.