

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Interessekonflikter: *Nils Christian Gulmann* har modtaget honorarer for foredrag for Pfizer ApS og Lundbeck Pharma A/S. *Annette Lolk* har tidligere modtaget honorarer som underviser fra Novartis A/S og Pfizer ApS og er med i et Advisory Board i Pfizer Aps.

Litteratur

- Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005;365:1961-70.
- Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol* 2003;58:249-65.
- Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:1588-601.
- Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J et al. Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:997-1005.
- Conwell Y, Duberstein R, Caine ED. Risk factors for suicide in later life. *Biol Psychiatry* 2002;52:193-204.
- Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354:1130-8.
- Denihan A, Kirby M, Bruce I et al. Three-year prognosis of depression in the community-dwelling elderly. *Brit J Psychiatry* 2000;176:453-7.
- Stek ML, Vinkers DJ, Gusselkloo J et al. Natural history of depression in the oldest old. *Brit J Psychiatry* 2006;188:65-9.
- Baldwin RC, Anderson D, Black S. Guidelines for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:829-38.
- Unützer J, Katon W, Callahan CM et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting. *JAMA* 2002;288:2836-45.

Depression og iskæmisk hjertesygdom

Læge Claus Hauregaard Sørensen & overlæge Kurt B. Stage

Odense Universitetshospital, Psykiatrisk Afdeling

Denne statusartikel omhandler depression og iskæmisk hjertesygdom (IHD), da den hidtidige forskning primært har været på dette område. Der er igangværende forskning i depression og hjerteinsufficiens eller arytmi. Udgangspunktet for statusartiklen er depression som en risikofaktor for IHD (Figur 1).

IHD kan være en risikofaktor for udvikling af depression, vaskular depression, som er karakteriseret ved sen debut, øget antal risikofaktorer for IHD, øget sværhedsgrad af den enkelte risikofaktor og karakteristiske fund ved magnetisk resonansskanning af hjernen. Disse karakteristiske fund, såkaldte *white matter lesions* (WML), findes primært i basalganglier og frontallapper. Der er beskrevet dosis-effekt-relation mellem antal WML og risiko for udvikling af depression. Vaskular depression er formodentligt en forløber for multiinfarkt demens.

I det hidtidig eneste tvillingestudie om depression og udvikling af IHD fandt man en genetisk korrelation = 0,42. Dette indikerer, at ca. 20% af variationerne af depression og IHD kan forklares via fælles gener. P.t. er der foreslået gener involveret i serotonerg og inflammatorisk regulering.

Epidemiologi

For 70 år siden blev der første gang rapporteret om, at svært depressive patienter havde en nifold øget dødelighed af IHD i forhold til baggrundsbefolkningen. I nyere studier har man dog fundet, at dødelighed af IHD hos depressive »kun« er fordoblet i forhold til hos baggrundsbefolkningen [1]. I studier, hvor almenbefolkningen er undersøgt for depressive symptomer og efterfølgende fulgt for udvikling af IHD, har man fundet, at udviklingen af IHD blandt dem, som har depressive

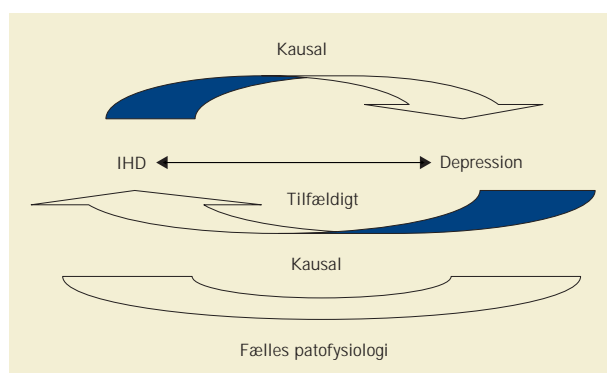
symptomer over en given afskæringsværdi, er dobbelt så stor som blandt dem, som scorede under afskæringsværdien [2], og det er beskrevet, at hyppigheden af efterfølgende IHD er korreleret til sværhedsgraden af depressive symptomer ved indgangen i studiet [2].

Prævalensen af depression hos patienter med akut myokardieinfarkt (AMI) er 30-50%, når der anvendes spørgeskemaer, men kun 2-20% ved anvendelse af diagnostisk interview [3]. Dødelighed blandt depressive post-AMI-patienter synes at være mindst dobbelt så stor som blandt non-depressive AMI-patienter [3].

Patofysiologi

Hvis depression er relateret til øget risiko for og dødelighed af IHD, hvad kunne de fysiologiske forklaringer da være?

I depression er der hyperaktivitet af humant blodpladeantigen (HPA)-aksen, som kan forårsage hyperkortisolæmi [4]. Hyperkortisolæmi betinger hypertension, hyperkolesterolemie, hypertriglyceridæmi og nedsat glukosetolerans, alt sammen velkendte risikofaktorer for aterosklerose. Endvidere



Figur 1. Mulig sammenhæng mellem depression og iskæmisk hjertesygdom (IHD).

Faktaboks

Depression og iskæmisk hjertesygdom er risikofaktorer for hinanden

Der er muligvis sammenhæng gennem gener til regulering af serotonerg og inflammatorisk respons

En tredjedel af patienterne med akut myokardieinfarkt har væsentlige depressive symptomer. Depression er relateret til overdødelighed

Behandling med selektive serotoningenoptagelseshæmmerpræparater kan muligvis reducere overdødeligheden

Øget samarbejde mellem almen praksis, kardiologien og psykiatrien omkring diagnosticering og behandling af hjertepatienter med depression bør prioriteres

kan hyperkortisolæmi forårsage endotelcelleskade, hvilket resulterer i lokal inflammation og aterosklerose.

Det inflammatoriske respons på skade af arterielle endotelceller, hvorved det skadede område aflukkes, er et nøgletrin i udviklingen af aterosklerose [5]. Forhøjede niveauer af inflammationsmarkører såsom C-reaktivt protein, interleukin-6 og tumornekrosefaktor- α er relateret til IHD. Disse markører synes at have en additiv effekt for udvikling af IHD. Depressive patienter har et 25-40% højere niveau af disse markører end baggrundsbefolkningen [6]. Dertil kommer, at de forhøjede værdier synes at være stabile over mange år, hvilket medfører en øget risiko for udvikling af IHD.

Depressive patienter synes at have et forhøjet niveau af katekolaminer, hvilket øger aktiviteten af det sympatiske nervesystem. Forhøjet niveau af katekolaminer er relateret til skade på endotelceller og dermed til aterosklerose. Endvidere giver forhøjet niveau af katekolaminer hurtigere hjerteaktion, hvilket i sig selv er forbundet med øget risiko for IHD. *Heart rate variability* (HRV), som udtrykker balancen mellem det sympatiske og det para-sympatiske systems kontrol af hjerterytmien, er lavere hos depressive patienter end hos baggrundsbefolkningen. Nedsat HRV disponerer til kardiale arytmier og derved til pludselig død. Forekomsten af nedsat HRV er forøget hos depressive patienter med IHD sammenlignet med hos nondepressive IHD-patienter.

Endvidere forstærker et forhøjet katekolaminniveau aktiveringen af trombocytter og kan forårsage trombocyttaggregation. Aktivering og aggregation af trombocytter er et væsentligt element i de akutte manifestationer af IHD såsom AMI og ustabil angina pectoris (UAP). Depressive patienter har forhøjet trombocytaktivering og øget prokoagulantniveau i forhold til nondepressive kontrolpersoner [7]. Dette er fundet hos depressive IHD-patienter versus kontrolgrupper og hos depressive post-AMI-patienter versus nondepressive AMI-patienter.

Behandling

Farmakologisk

Behandling med en selektiv serotoningenoptagelseshæmmer (SSRI) dæmper den forhøjede trombocytaktivering hos depressive AMI-patienter og reducerer risikoen for død og reinfarkt hos depressive post-AMI-patienter.

P.t. er der kun publiceret data fra to store interventionsstudier, SADHEART [8] og ENRICHD [9]. I SADHEART-studiet blev patienter med moderat-svær depression efter AMI eller UAP randomiseret til behandling med sertralin eller placebo. Selv om studiet var designet som et *efficacy*-studie, var dødelighed et sekundært slutmål, og der blev ikke fundet nogen forskel i dødelighed [8]. I ENRICHD-studiet blev patienter med svær depression og/eller lav social støtte randomiseret til kognitiv adfærdsterapi og SSRI-behandling eller vanlig behandling [9]. Der var ingen forskel i dødelighed mellem de to grupper ved opfølgning [9]. Sekundære analyser viste dog, at brugen af SSRI-præparater hos ENRICHD-deltagere var relateret til lavere hyppighed af reinfarkt og død, hvilket sandsynligvis skyldes den beskrevne effekt på trombocytter.

I SADHEART-studiet blev knap 12.000 post-AMI/UAP-patienter screenet for depression for at inkludere 369 patienter i studiet. Det er ved post hoc-styrkeberegning estimeret, at 4.000 post-AMI/UAP-patienter med moderat-svær depression, svarende til screening af over 100.000 + patienter, skulle have været inkluderet for at finde en 20% forskel i dødelighed mellem sertralingruppen og placebogruppen [8]. Dette gør fremtidige studier urealistisk store og ekstremt dyre, og efter vores skøn kan sådanne studier først gennemføres, når vi bliver bedre til at identificere subgrupper af patienter med en væsentligt forøget risiko for at dø efter AMI/UAP.

Nonfarmakologisk

Blandt depressive IHD-patienter er der flere rygere, og flere, der dyrker mindre motion end blandt nondepressive IHD-patienter. Endvidere er depressive AMI-patienter dårligere til at passe den medicinske behandling, deltage i hjerterehabilitering og foretage livsstilsændringer end nondepressive AMI-patienter. Det er derfor vigtigt at motivere depressive IHD-patienter til at ændre på modificerbare livsstilsfaktorer og deltagelse i eventuel hjerterehabilitering.

Perspektiv

Depression og IHD er relateret til hinanden. De synes hver især at være en risikofaktor for den anden. Endvidere synes der at være en genetisk sammenhæng mellem depression og IHD. Et dansk forskningsprojekt forventes i løbet af 2007 at give væsentlig større klarhed om dette. Det vil på længere sigt give mulighed for at identificere gener, som er involveret i de to tilstande.

Depression en selvstændig risikofaktor for udvikling af IHD i mindst samme grad som hypertension, rygning og hyperkolesterolemie og bør behandles aggressivt ligesom disse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tilstande. Op mod en tredjedel af AMI-patienter har væsentlige depressive symptomer, og ca. en femtedel opfylder de diagnostiske kriterier for depression i forlængelse af et AMI. Denne gruppe patienter synes at have en mindst dobbelt så stor dødelighed som nondepressive AMI-patienter, og de har samtidig nedsat evne til deltagelse i hjerterehabilitering, nedsat kompliance i forbindelse med medicinsk behandling af IHD samt nedsat evne til at ændre på livsstilsfaktorer. Det er derfor vigtigt, at denne gruppe identificeres så tidligt som muligt i forløbet. Et øget samarbejde mellem almen praksis, kardiologien og psykiatrien omkring identifikation, eventuelt gennem anvendelse af simple spørgeskemaer, af denne gruppe patienter bør prioriteres. Behandling med SSRI-præparater synes at reducere overdødeligheden formodentligt gennem påvirkning af trombocytfunktionen. Der er dog ikke p.t. evidens for at behandle enten alle eller bestemte grupper af AMI-patienter med SSRI-præparater, således som det er fundet for apopleksipatienter [10]. I igangværende undersøgelser vil man dog belyse dette i løbet af de næste år.

Korrespondance: *Claus Hauregaard Sørensen*, Psykiatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. Email: chs@dadlnet.dk

Antaget: 20. januar 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Hoyer EB, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry* 2000;176:76-82.
2. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976-80.
3. Sørensen C, Friis-Hasché E, Haghfelt T et al. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: a systematic critical review. *Psychother Psychosom* 2005;74:69-80.
4. Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:185-93.
5. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
6. Empena JP, Sykes DH, Luc G et al. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation* 2005;111:2299-305.
7. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1313-7.
8. Glassman AH, O'Connor CH, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-9.
9. ENRICH investigators, writing committee. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction. *JAMA* 2003;289:3106-16.
10. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003;44:216-21.

Depression og neurologisk sygdom

Overlæge Grethe Andersen,
klinisk assistent Anne Mette Brandt-Christensen &
overlæge Flemming Mørkeberg Nilsson

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling,
Rigshospitalet, Psykiatrisk Afdeling, og
Amager Hospital, Psykiatrisk Afdeling

Depression forekommer hyppigt ved neurologisk sygdom og er en direkte eller indirekte følge af den strukturelle læsion eller de degenerative forandringer i cerebrum. Forskellige patofysiologiske forhold, komorbiditet, samtidig medikamentel behandling og kommunikationsproblemer gør det ofte vanskeligt at stille depressionsdiagnosen. Mange neurologiske symptomer kan forveksles med depressionssymptomer eller omvendt, og dermed er depressionsdiagnosen usikker (Tabel 1).

Undersøgelseresultater fra de senere år har bibragt os viden om forekomst, årsagsforhold og behandling af depression ved neurologisk sygdom, men der er store fortolkningsvan-

skeligheder pga. metodeproblemer, relativt små eller selekterede patientmaterialer og insufficient opfølgning (Tabel 2).

Angst og patologisk gråd forekommer ofte samtidig, men kan også ses uafhængigt. Herudover er depression associeret til demens eller kognitive deficit ved neurologisk sygdom. Forholdene ved apopleksi og Parkinsons sygdom (PS) er bedst undersøgt.

Med de nye diagnosesystemer (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM)-IV og International Classification of Diseases (ICD) 10), er det muligt at diagnosticere depression ved neurologiske sygdomme uden hensyntagen til årsagssammenhæng. Fordelen ved de nye diagnosesystemer er, at depressionssymptomerne ikke skal fortolkes, men medregnes uanset deres natur. Dermed er den traditionelle holdning anfægtet, at håbløshed, tristhed og træthed er en naturlig psykosocial reaktion som følge af den neurologiske sygdom eller det fysiske handikap.

Depression efter apopleksi

Depression efter apopleksi skal være tidsmæssigt sammenhængende med apopleksiepisoden (et halvt år), anden årsag,