

## Deprese a demence - rizikový faktor? koincidence? konsekvence?

Kateřina Sheardová  
Centrum pro poruchy paměti ICRC  
I. NK, FN u svatě Anny v Brně

## Co je to deprese?

- **Definice deprese:**
  - patologická porucha nálady neodpovídající okolnostem
- **Základní charakteristiky:**
  - skleslá nálada
  - snížení energie
  - snížení aktivity
- **Patří k ní další příznaky.....**
  - Poruchy spánku, příjmu potravy, pocitu viny, zhoršení paměti.....
- **A také somatické příznaky.....**
  - algické syndromy (hlava, břicho, hrudník), palpitace, změny hmotnosti, pokles sexuální apetence

## Škála na depresi

- Sebeposuzovací
  - Zung
  - BDI
  - GDS
- Objektivní – posuzuje lékař
  - MADRS
  - HAMD
- Ve studiích se stárnutím a demencí nejvíce využívána GDS

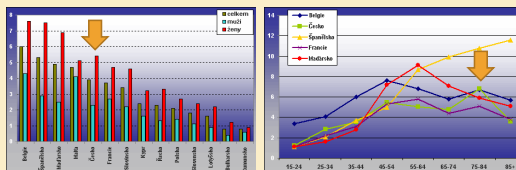
Otázky	Odpovědi
1. Jste v poslední době spokojený(á) se svým životem?	ano/NE
2. Vybavíte si se v poslední době mnoho úsměvů a násmů?	ANO/ne
3. Můžete posadit, že váš život je prázný?	ANO/ne
4. Myslíte se často?	ANO/ne
5. Máte nějakou závažnou náladu?	ANO/ne
6. Obáváte se, že se Vám přihnou nebo zřekou?	ANO/ne
7. Cítíte se převážně šťastný(á)?	ANO/ne
8. Cítíte se často bezmocný(á)?	ANO/ne
9. Vyprávíte ostatní dětem, nad jakými problémy máte křá a rozmovovali(á) se s novými věcmi?	ANO/ne
10. Myslíte si, že máte větší potíže s pamětí než Vaši vrstevníci?	ANO/ne
11. Myslíte si, že je krásno žít?	ANO/ne
12. Napadá Vás někdy, že váš život nestojí za nic?	ANO/ne
13. Cítíte se přirození oděnu a energie?	ANO/ne
14. Máte pocit, že vaše situace je nepravděpodobná?	ANO/ne
15. Myslíte si, že většina lidí je na tom stejně než Vy?	ANO/ne
<b>Celkové skóre</b>	

Hodnocení: za každou odpověď výtisková velkým písmem započítáte 1 bod  
0-5 bodů normální až bez deprese  
6-10 bodů mírná deprese  
nad 10 bodů manifestní deprese vyžadující podrobné vyšetření

## Prevalence deprese v EU 2007-2010

Podíl osob, které uvedly, že v posledních 12 měsících trpěly depresí, dle pohlaví v %

Podíl osob s depresí v posledních 12 měsících podle věku (obě pohlaví celkem), v %



Evropské výběrové šetření o zdraví v České republice EHIS 2008

## Prevalence deprese u seniorů

- **Plně vyjádřená deprese u seniorů**
  - prevalence 10-15% versus 5-8% prevalence v celk. populaci
  - Incidence klesá s věkem (7/1000osob/rok u osob > 60)
- **Subsyndromální deprese („minor depression“)**
  - = klinicky významné depresivní symptomy, které ještě nenaplní kritéria MKN 10
  - s věkem narůstá
  - prevalence 10-40 % u osob > 60, incidence 15/1000osob/rok
- Méně než polovina seniorů s depresí je diagnostikována → z nich méně než polovina je léčena

Luiselli et al., Incidence and recurrence of late-life depression, *Arch Gen Psychiatry*, 2008

Goldman et al., *Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2001;251 Suppl 2

## Diagnostická kritéria deprese - MKN 10

### Musí být přítomny alespoň 2 z 3 příznaků:

1. **depresivní nálada** je takového stupně, že je pro jedince **nenormální**, musí být přítomna většinu dne a trvat alespoň po dobu 2 týdnů
2. **ztráta zájmu a aktivit**, které jedince obvykle těší
3. **snížená energie** nebo zvýšená únavnost

### Musí být přítomny další příznaky:

1. ztráta sebevědomí a úcty
2. neoprávněné sebevčtyčky nebo pocitu viny
3. vracející se myšlenky na smrt nebo sebevraždu, nebo jakékoli sebevražedné jednání
4. snížená schopnost se soustředit
5. změna psychomotorické aktivity s agitovaností nebo retardací
6. poruchy spánku jakéhokoli druhu
7. změna chuti k jídlu

## Problém je rozdílná manifestace symptomů deprese ve stáří

### Časté symptomy depresivní poruchy pozdního věku:

#### „Deprese“ beze smutku

- podrážděnost, agitovanost (úzkost), ústaranost
- vážní somatické potíže, stížnosti na bolest
- **porušení kognitivních funkcí**
- vymizení iniciativy či schopnosti řešit problémy
- časté návštěvy lékaře bez výsledku
- abúzus alkoholu či jiných psychotropních látek
- sociální stažení a manželské neshody
- narušení péče o sebe

## Klinická praxe - pseudodemence?

- Starší depresivní pacienti mají sníženou schopnost vnímat externí svět a spojit se s děním okolo sebe
  - To vede ke snížené schopnosti zaregistrovat nové informace
  - Pak není možné informaci vybavit později
  - Omezena schopnost učení se
- Porucha učení + vybavení = porucha paměti
- **Charakteristické:**
  - Subj. stížnosti na paměť
  - Častá odpověď „Nevím“ při testování
  - Efekt nápovědy v testování paměti

Demence	Anamnesa	Deprese
demence +	RA: příbuzní I. stupně	Deprese +
plíživý	Začátek	relativně rychlý
> 6 měsíců	Trvání	< 6 měsíců
plochá, proměnlivá	Nálada	trvajících patická
Projevy chování		
narušena	Orientace	v normě
horší večer	Výkon	horší ráno
bagatelizuje	Náhled na poruchu	zdůrazňuje
„těsně vedle“	Odpovědi	„nevím“
ano	Snaha	ne
okrádání, cizí lidé v bytě	Bludy	vina, hřích, bída, nemoc
Neuropsychologické testy		
ztížené vyjadřování	komunikace	neochota komunikovat
porušeny	Vizuálně konstrukční schopnosti	zachovány
přítomna	apraxie	nepřítomna

## Důležité též odlišit depresi od apatie

- **3 hlavní domény apatie**
  - Deficit myšlení a pacientem iniciovaného chování (self origin behavior)
  - Emoční oploštělost
  - Kognitivní nečinnost/ochablost
- **Prevalence apatie**
  - 43% u MCI
  - 55-70% u AD – což je více než deprese
  - asociace s 3x ↑ horším funkčním schopností v ADL
- Vhodná a senzitivní škála APADEM – NH která dobře koreluje také s tíží demence

Mullin E. et al. Diagnostic Criteria for Apathy in Clinical Practice. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2011  
 Agüero-Ortiz LF et al. Creation of the APADEM-NH-66, a scale to measure apathy symptoms in nursing-home dementia patients. PsicoGeriatría. 2010

## Porucha paměti

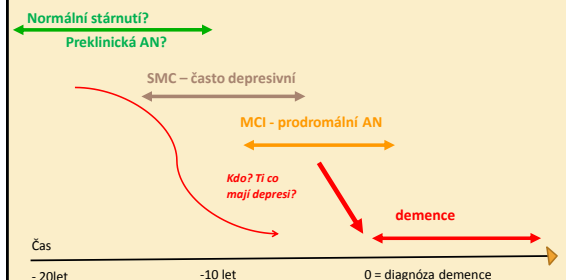
- **Ukládání (hipokampální)**
  - Nízké skóre při vybavování spontánním
  - Náповěda nezlepší výkon
  - Zde jsou AN pacienti a (MCI due to AD)
- **Vybavování (frontální)**
  - Nízké skóre při vybavování spontánním
  - Náповěda zlepší výkon
  - **Zde jsou spíše depresivní pacienti a jiné typy demencí**

Vhodný test na rozlišení těchto dvou typů poruchy paměti je Grober Buschke (FCSRT) – Free and cued recall selective reminding test.

## Skupina subjektivní obtíže s pamětí SMC

- Oproti normálním si stěžují na paměť
- **SMC jsou často depresivní**
- **Varovné příznaky:** zapomíná schůzky, zapoměl vypnout plyn, ztratil se
- Benigní příznaky: zapomíná jména herců atd.
- **Oproti MCI skórují normálně v testech paměti**

## Jaké jsou časové souvislosti?



## Souvisí spolu deprese a demence?

Z průřezových a populačních studií /porovnání s kognitivně zdravými seniory:

- 2 – 3x častější výskyt deprese u MCI
- 4x častější výskyt deprese u demencí
- Obdobně je na tom výskyt apatie u MCI a demencí

Longitudinální epidemiologické studie jsou méně konzistentní:

- Některé **potvrzují**, že depresivní symptomy jsou rizikovým faktorem pro demenci 3-7 let později
- Jiné studie **nepotvrzují** asociaci mezi depresí a kognitivním deficitem
- Rozdíly mohou být způsobeny rozdílnou délkou sledování pacientů, rozdílným věkem pacientů, metodami diagnózy demence a deprese a použitými statistickými metodami

Alexopoulos GS, et al. Am J Psychiatry. Butters MA, et al. Arch Gen Psychiatry 2004  
Geda YE, et al. Arch Gen Psychiatry 2006; Spletten CG, et al. JAMA 2002  
Wilson RS, et al. Neurology 2002, Devanand DP et al. Arch Gen Psychiatry 1996, Baltimore  
Longitudinal Study of Aging; 1232 účastníků  
Dubois et al. Neurology 2010, Necker JT, et al. Am J Geriatr Psychiatry 2009, Chen P, et al.  
Arch Gen Psychiatry 1999

## Deprese pozdního věku je zřejmě nějak asociována s rizikem MCI a demence

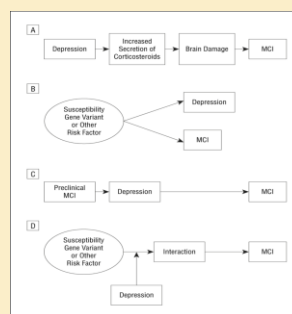
Podrobnější odpověď poskytují prospektivní case-control studie:  
Ze všech psychiatrických symptomů je právě deprese asociována nejvíce s rizikem následného kognitivního deficitu a MCI  
Přítomnost deprese při vstupu do studie výrazně zhoršuje riziko demence o 10 let později.

Metaanalýza prospektivních a case-control studií potvrzuje:  
**Deprese v anamnéze až 2x zvyšuje riziko vzniku demence**

Jaká je kauzální souvislost?

Geda YE, et al. Archives of neurology. 2006; Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. the MIRAGE study. Arch Neurol 2003; Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. Aust NZ J Psychiatry 2001

## 4 teorie souvislostí



- A – kauzální hypotéza
- B – hypotéza sdíleného rizikového faktoru
- C – reverzní hypotéza
- D – interakční hypotéza

Arch Neurol. 2006;63(3):435-440

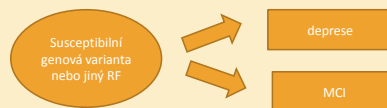
## A. Kauzální hypotéza

- **Opakované deprese způsobují kognitivní úbytek skrze neuroendokrinní systém**
  - Deprese → ↑ exkrece glukokortikoidů
  - → ↑ vylučování excitotoxických AK
  - → hipokampální atrofie
- Pokud je to pravda pak terapie deprese by vedla k prevenci demence/MCI



## B. Hypotéza sdíleného rizikového faktoru

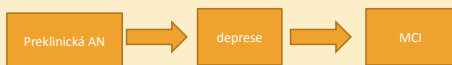
- **Deprese je spojena s MCI nekauzálně**
  - Existuje další rizikový faktor, který vede ke genezi deprese i deprese
  - Tento faktor může být genetický, z prostředí nebo obojí
    - Např. Hypotéza vaskulární – vaskulární změny způsobují (WML) depresi i kognitivní deficit



### C. Reverzní hypotéza

- **Podkladem je AN patologie**

1. Deprese je emoční reakcí na vyvíjející se kognitivní deficit
2. Depresivní symptomy mohou být pouze časným nekognitivním symptomem demence
3. Deprese pouze demaskuje klinickou manifestaci kognitivního deficitu u subjektů s limitovanou kognitivní rezervou

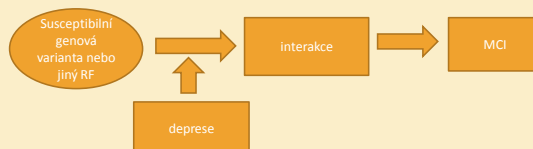


### D. Interakční hypotéza

- **Přítomnost genetického nebo jiného rizikového faktoru umožňuje tuto interakci**

- Deprese vede ke kognitivnímu deficitu jen v přítomnosti tohoto nezávislého faktoru.

- Např. APOE 4 genotyp může být tímto rizikovým faktorem geda YE, et al. Arch Neurol 2006



- Máme důkazy ohledně jednotlivých hypotéz?

- **Deprese je asociována s vyšším výskytem AN u starších žen a mužů**

- Framinghamská kohora 949 účastníků, 17 let sledování. Každé zvýšení skóre CES-D o 10 bodů signifikantně zvýšilo risk demence a AN.

- Deprese předcházející vznik demence o 17 let stále zvyšuje riziko demence

- Extrapolace – svědčí proti teorii sdíleného rizikového faktoru, kde bychom čekali užší časovou souvislost? (např. vaskulární rizikové faktory)

Saczynski et al., Neurology® 2010

- **Depresivní symptomy se nezhoršují po vzniku demence v porovnání se stavem před vznikem demence**

- Chicago Health and Aging project, sledováno 357 depresivních a nedeprativních kognitivně intaktních subjektů až do onset of AN, CES-D před a po dg. AN

- Deprese zřejmě není způsobena AN patologií

- Extrapolace – svědčí proti reverzní hypotéze kde bychom čekali progresi symptomů demence s progresí onemocnění?

Wilson et al., Neurology 2010

- **ApoE4 genotyp neměl akcelerující vliv na depresi v porovnání s ApoE4 NC, nebyl ani gene dose effect**

- Arizona APOE a Alzheimer Disease Center kohorta - 813 subjektů (věk 21-97 let), sledování škálami BDI, GDS, Ham-D, + PAI. Všichni zahrnutí zůstaly po celou dobu sledování kognitivně intaktní

- Zdá se, že deprese nesouvisí s preklinickou fází AN

- Extrapolace - svědčí spíše proti hypotéze APOE 4 jako sdíleného rizikového faktoru a proti reverzní hypotéze kde bychom čekali akceleraci symptomů deprese spolu s kognitivním deficitem?

Locke D et al. Alzheimer's & Dementia, 8 (Suppl 2), 622

- Snižuje terapie deprese riziko demence?
- Ovlivňuje nějak biomarkery?

## Nepřímé důkazy

- Pacienti s atakou deprese během studie mají ↓ riziko vzniku MCI pokud mají v OA depresi, než pacienti s OA bez deprese
  - Mayo Alzheimer Disease Patient Registry 840 kognitivně intaktních subjektů bez deprese, sledování mean 3,5 roku
  - Tato interakce by mohla **nepřímě svědčit pro ochranný vliv antidepressiv u pacientů s depresí v anamnéze**
- Nepřerušená dlouhodobá léčba antidepressivy je spojena s redukcí výskytu demence, i když ne na stejnou úroveň jako v běžné populaci.
  - Dánský registr preskribce antidepressiv, mezi 1995 a 2005, 1x exponovaní antidepressivům ( $N = 687,552$ ) měli vyšší riziko demence proti neexponovaným terapii ( $N = 779,831$ ). Dlouhodobá nepřerušená terapie deprese však riziko výskytu demence snížila.
  - **Konsistentní terapie deprese může zmírňovat riziko vzniku demence**

Geda YE, Arch Neurol 2006, Kessing LV et al., J Affect Dis 2008

## Přímé důkazy

- Délka trvání neléčené depresivní epizody koreluje s mírou hipokampální atrofie, délka trvání deprese léčené antidepressivy neovlivnila objem hipokampu.
  - Sledováno 38 pacientek s těžkou depresí.
  - **Terapie deprese může mít neuroprotektivní charakter – brání atrofii hipokampů**
- Chronická léčba SSRI, způsobila 50% redukcí A $\beta$  plak v mozku myši. U lidí – kognitivně intaktní depresivní pacienti léčení v SSRI měli menší amyloidovou nálož (dle PIB PET) než věkově vázaní neléčení.
  - 186 kognitivně intaktních účastníků, anamnesticky expozice SSRI v posledních 5 letech, čím delší léčba SSRI tím menší amyloidová nálož, stejný přímí efekt SSRI na intersticiální amyloid v hipokampu myši.
  - **Stimulace serotoninového přenosu snižuje amyloidovou nálož**

Sheline YF et al. Am J Psychiatry 2003, Bains J et al. PNAS September 6, 2011

## Shrnutí strážlivě

- **Zdá se, že depresivní symptomy předcházejí rozvoji kognitivního deficitu**
- Není dostatek důkazů pro jasné označení typu souvislosti
- Nicméně mírně převažují důkazy ve prospěch souvislosti kauzální
- **Neléčená deprese může být rizikovým faktorem pro rozvoj MCI a demence**