

Tartu Ülikool  
Sotsiaalteaduste valdkond  
Psühholoogia instituut

Triinu Ojalo

**DEPRESSIOONI JA ANTIDEPRESSANTIDE KASUTUSE SEOS  
DEMENTSUSE JA ALZHEIMERI TÕVE GENEETILISE RISKIGA**

Magistritöö

Juhendaja: Kelli Lehto, PhD

Tartu, 2021

## DEPRESSIOONI JA ANTIDEPRESSANTIDE KASUTUSE SEOSD DEMENTSUSE JA ALZHEIMERI TÕVE GENEETILISE RISKIGA

### Kokkuvõte

Rahvastiku vananemisega on maailmas kasvanud dementsuse levimus. Dementsuse etioloogia ei ole täpselt teada, kuid arvatakse, et selle tekkes on komplekselt seotud modifitseerimatud bioloogilised ja modifitseeritavad elustiilifaktorid. Varasemates uuringutes on leitud, et hilisema ea depressioon ja antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine tõstavad oluliselt dementsuse riski. Käesoleva uuringu eesmärgiks oli uurida Eesti Geenivaramu valimil, kuidas ennustavad depressioon ja antidepressantide kasutus dementsust ja kas depressiooni diagnoos muudab Alzheimeri tõve geneetilise riskiskoori seost dementsusega. Juht-kontrolluuringus sobitati 1026-le dementsuse juhule soo ja vanuse järgi randomiseeritult kolm kontrollisikut (koguvalim  $n = 4104$ ) ja dementsuse suhtelise tõenäosuse leidmiseks seoses riskifaktoritega viidi läbi logistilised regressioonid. Uuringu tulemustes leiti, et depressioon ja antidepressantide (k.a antikolinergiliste) tarvitamine tõstsid märkimisväärselt dementsuse suhtelist tõenäosust, sealjuures kontrollides teiste teadaolevate dementsuse riskitegurite suhtes (suitsetamise staatus, haridustase, KMI, kardiovaskulaarsed haigused), mis pakub täiendavat tõendust varasemates uuringutes leitud tulemustele. Lisaks leiti, et depressioon tõstis dementsuse suhtelist tõenäosust Alzheimeri tõve geneetilise riskifaktori kõigis kvartiilides võrreldes depressiooni puudumisega, mis viitab võimalusele, et depressiooni ennetuse ja ravimisega on võimalik geneetilise riski mõju vähendada.

Märksõnad: *dementsus; depressioon; antidepressandid; antikolinergilised antidepressandid; Alzheimeri tõve geneetiline riskiskoor; sobitatud juht-kontrolluuring*

## ASSOCIATION OF DEPRESSION AND USE OF ANTIDEPRESSANTS WITH DEMENTIA AND ALZHEIMER'S DISEASE GENETIC RISK

### Abstract

As the population ages, the prevalence of dementia in the world has increased. The exact etiology of dementia is unknown, but it is thought that unmodifiable biological and modifiable lifestyle factors are involved in its development. Previous studies have found that depression in later life and the use of anticholinergic antidepressants significantly increase the risk of dementia. The aim of this study was to investigate how depression and antidepressant use predict dementia in a sample of the Estonian Biobank and whether the diagnosis of depression changes the association of Alzheimer's disease genetic risk score with dementia. In a case-control study, three controls were randomly matched by gender and age for 1026 cases of dementia (total sample n = 4104) and logistic regressions were performed to determine the odds ratio of dementia due to risk factors. The study found that depression and the use of antidepressants (including anticholinergics) significantly increased the odds ratio of dementia, while controlling for other known risk factors for dementia (smoking status, level of education, BMI, cardiovascular diseases), providing additional evidence for previous findings. In addition, depression was found to increase the odds ratio of dementia in all quartiles of the genetic risk factor for Alzheimer's disease compared to the absence of depression, suggesting that preventing and treating depression may reduce the impact of genetic risk.

*Keywords: dementia; depression; antidepressants; anticholinergic antidepressants, Alzheimer's disease genetic risk score; matched case-control study*

## Sissejuhatus

Viimastel aastakümnetel on maailmas üha kasvav rahvastiku vananemine toonud kaasa dementsuse ja teiste neurodegeneratiivsete haiguste levimuse kasvu. Uuringutes on leitud, et dementsuse levimus kasvab 65.-90. eluaasta vahel eksponentsiaalselt ja kahekordistub umbes iga viie aasta tagant (Jorm & Jolley, 1998).

Kui 2015. aastal oli maailmas 46,8 miljonit dementset inimest, siis arvutuste kohaselt kolmekordistub see arv 2050. aastaks 135,5 miljoni indiviidini (Prince et al., 2015). Eestis ennustatakse vanemaelise rahvastiku kasvu arvelt dementsusega isikute arvu kahekordistumist 22 942-lt 2018. aastal (1,74% rahvastikust) 35 394-le (3,06%) 2050. aastal (Alzheimer Europe, 2019). Dementsusel on rasked füüsilised, psühholoogilised, sotsiaalsed ja majanduslikud tagajärjed nii dementsusega isikutele, nende hooldajatele, peredele kui ühiskonnale laiemalt. Hinnanguliselt ületavad dementsusega seotud tervishoiu- ja sotsiaalhoolekandekulud maailmas juba praegu teiste kroonilise kuluga haiguste nagu vähk, südame-veresoonkonna haigused ja insult, kulusid (Prince et al., 2015).

## Dementsus

Vanema ea dementsus on kroonilise või progresseeruva kuluga kliiniline sündroom, mida iseloomustab kognitiivsete funktsioonide langus (sh mälu ja mõtlemine), mille tagajärjel on häiritud toimetulek igapäevaelutoimingutega (RHK-10). Lääneriikides on kõige levinumaks dementsusega seotud haiguseks Alzheimeri tõbi (keskmiselt 60% juhtudest), millele järgnevad vaskulaarne dementsus (20%), Lewy kehakeste haigus (5%) ja frontotemporaalne dementsus (2%) (Rizzi et al., 2014). Kuigi nimetatud haigustel on leitud erinevaid kujunemisteid ja neid eristatakse kategooriaalse diagnoosiga, on kliinilistes uuringutes leitud, et diagnooside koossinemine on võrdlemisi levinud ning eriti vaskulaarse dementsuse ja Alzheimeri tõve diagnoosiga isikutel esineb sageli segatüüpi patoloogiat (Emrani et al., 2020).

Mitmetes riikides läbi viidud prospektiivsetes longituuduuringutes on näidatud, et suurel osal dementsusega eakamatel inimestel tekivad viie aasta jooksul diagnoosist ka psühhiaatrilised sümptomid, millest levinumad on apaatia, depressioon ja ärevus (Aalten et al., 2005; Ikeda et al., 2004; Steinberg et al., 2008).

Dementsuse täpne etioloogia on tänaseni ebaselge, kuid arvatakse, et modifitseerimatud

geneetilised ja modifitseeritavad elustiilitegurid on kliinilise sündroomi kujunemisel komplekselt seotud. Viimaste aastakümnete jooksul on teaduskirjanduses arvukate vaatlus- ja randomiseeritud kliiniliste uuringute käigus tuvastatud mitmeid dementsusega seotud riskitegureid. Baumgart jt (2015) töid ülevaateartiklis välja, et tugevat tõendust on seni leitud dementsuse seosele vanuse, soo, geneetilise riski, kõrgvererõhktõve, depressiooni, ajutrauma ja haridustasemega; ning mõõdukalt on tõendatud dementsuse seost diabeedi, suitsetamise, füüsilise ja mentaalse aktiivsuse ning rasvumisega.

Dementsus on tihti aladiagnoositud, diagnoosimise muudab raskeks normaalse vananemisega seotud protsessidega kaasneva kognitiivsete muutuste ja haigusseisundite eristamise keerukus ning varased dementsuse sümptomid võivad jääda kergesti märkamatuks (Lang et al., 2017). Patsiendid saavad enamasti diagnoosi alles selgete neuroloogiliste sümptomite ilmnemisel (Arvanitakis et al., 2019). Varasemad uuringud viitavad, et näiteks Alzheimeri tõbi algab tõenäoliselt aastakümneid enne esimeste sümptomite ilmnemist (Sperling et al., 2011). See muudab oluliseks dementsuse riski- ja prodromaaltegurite ja nendevaheliste seoste tuvastamise, et vältida hilist diagnoosi ning varajase sekkumise kaudu riski vähendada ja haigestumist edasi lükata. On leitud, et dementsuse levimus maailmas langeks 50%, kui riski vähendamise strateegiatega oleks võimalik selle algust viie aasta võrra edasi lükata (Winblad et al., 2016).

### **Depressiooni seos dementsusega**

Depressioon, mille põhisümptomiteks on meeleolu alanemine ja huvi kadumine (RHK-10), on üks levinumaid psüühikahäireid maailmas (Moreno-Agostino et al., 2021) ja hinnanguliselt haigestub elu jooksul vähemalt ühte depressiooni episoodi üks inimene viiest (Kessler et al., 2005).

Licht-Strunk jt (2007) leidsid süstemaatilises ülevaates, et 20-50% üle 60-aastaste inimeste depressiooni prognoos on võrreldes nooremate inimestega kehv, keskmiselt ühel inimesel kolmest kujuneb välja haiguse krooniline kulg ja mitmed komorbiidsed psüühilised häired. Vanemaealistel avaldub depressiooni sümptomite seas enam kognitiivseid sümptomeid (defitsiidid tähelepanu-, mälu- ja täidesaatvates funktsioonides), mis võib muuta keeruliseks selle eristamise kognitiivsest langusest (Butters et al., 2008). Dementsust jälgendavat depressiooni on teaduskirjanduses hakatud nimetama "pseudodementsuseks" (Kiloh, 1961).

Byers ja Yaffe (2011) on toonud välja mõned võimalikud bioloogilised mehhanismid, mis seovad depressiooni ja sellele järgnevat dementsust vanemas eas: koostoime vaskulaarsete haigustega; muutused glükokortikosteroidide tasemetes, mis võivad põhjustada hipokampuse atroofiat; amüloid- $\beta$  naastude kuhjumine; põletikulised protsessid ning närvikasvufaktorite puudumine.

Meta-analüüsid, kus on hinnatud depressiooni ja dementsuse seoseid (Cherbuin et al., 2015; Ownby et al., 2006; Santabárbara et al., 2020) on leitud, et depressioon tõstab dementsuse suhtelise tõenäosuse kasvu keskmiselt kahekordselt. Santabarbara ja kolleegid (2020) leidsid longituuduuringute meta-analüüsis, et depressioon tõstis dementsuse riski 63%, võrreldes depressioonita isikutega ja umbes 9% kõigist dementsuse juhtumitest võis olla põhjustatud depressioonist. Kessing ja Andersen (2004) on leidnud, et iga järgnev depressiooniepisood kasvatas dementsuse suhtelist tõenäosust 13%.

Kuigi depressiooni seos dementsuse riskiga on leidnud kinnitust paljudes uuringutes, on riski täpne mehhanism tänaseni kindla vastuseta, sest uurijad on välja pakkunud vastandlikke hüpoteese. Uuringutes on leitud, et depressioon võib olla: a) dementsuse etioloogiline riskifaktor (Ezzati et al., 2019; Gracia-García et al., 2015; Ownby et al., 2006; Starkstein et al., 2005); b) 1-5 aastat enne vanema ea dementsust esinev depressioon on dementsuse prodroomi väljendus (Almeida et al., 2017; Brommelhoff et al., 2009; Burke et al., 2018; Mirza et al., 2016) või c) depressioonil ja dementsusel on ühine neuropatoloogiline alus (Butters et al., 2008; Enache et al., 2011).

Brzezińska jt (2020) tõid süsteemaatilises ülevaates välja suure metodoloogilise variatiivsuse senistes uuringutes, kus vastandlikud tulemused ja hüpoteesid võivad osalt olla seletatavad erineva uuringu disaini, valimi moodustamise põhimõtete, depressiooni operatsionaliseerimise (kas eneseraporteeritud depressiivsed sümptomid või spetsialisti poolt pandud depressiooni diagnoos) ja mõõtmise arvu ning ajalise vahega, vähe leidub näiteks pikaajalisi uuringuid, kus depressiooni ja dementsust on mõõdetud rohkem kui kümneaastase ajavahega. Cantón-Habas jt (2020) on viidanud võimalusele, et hüpoteesid ei ole tingimata teineteist välistavad, vaid võivad sõltuda dementsuse ja depressiooni esinemise ajalisest intervallist: kui depressioon esineb hilisemas eas ja ajaliselt lähemal dementsuse diagnoosile, saab seda vaadelda kui dementsuse prodroomi, kui depressioon esineb elu jooksul varem, on tegemist dementsuse etioloogilise riskifaktoriga.

Dementsuse kui riskifaktori ja prodroomi mitmese hüpoteesi võimalust toetab Green jt (2003) uuring suurel Alzheimeri tõve valimil, kus hinnati, kuidas muutub riskisuhe seoses ajalise intervalliga depressiooni ja dementsuse diagnoosi vahel. Tulemusetes leiti, et depressiooni esinemine üks aasta enne dementsuse diagnoosi võrreldes depressiooni puudumisega, kasvatas dementsuse suhtelist tõenäosust 4,67 korda, kaks aastat enne 3,41 korda, hakates seejärel iga aastaga langema, ent kahekordne suhteline tõenäosus jäi püsima isegi depressiooni ilmnemisel 25 aastat enne dementsust, mis ei ole seletatav üksnes prodroomi hüpoteesiga.

Kuigi individuaalsetes uuringutes ei ole leitud universaalselt järjepidevaid tulemusi depressiooni ja erinevate dementsuse diagnooside seoste osas, leidsid Diniz jt (2013) 23-l kohortuuringul baseerivas meta-analüüsis, et hilise ea depressiooniga indiviididel oli märkimisväärselt kõrgem risk nii igasuguse dementsuse, kui ka eraldi Alzheimeri tõve ja vaskulaarse dementsuse tekkimiseks, võrreldes samaealiste depressioonita kontrollisikutega.

### **Antidepressantide kasutuse seos dementsusega**

Antidepressante kasutatakse tavaliselt meeleoluhäirete raviks, ent neid kirjutatakse välja ka paljude muude näidustuste korral, sealhulgas ärevushäired, psühhootilised häired, neuropaatia, asteenia, unehäired, seljavalu ja peavalu (Olfson & Marcus, 2009). Eestis on antidepressantide kasutamine Ravimiameti andmetel tõusutrendis, 2015-2019 vahemikus kasvas antidepressantide tarvitamine 9% (Ravimiamet, 2020).

Kuigi loomkatsetes on antidepressantidel leitud neuroprotektiivset toimet (Yang et al., 2012), ei ole antidepressantide laiapõhjalistes kliinilistes uuringutes tõendatud parandavat toimet kognitiivsetele funktsioonidele (Shilyansky et al., 2016). Butters jt (2000) uurisid antidepressantravi saavaid kognitiivse defitsiidiga depressiivseid patsiente ning leidsid, et pärast ravi ei tõusnud kognitiivne funktsioon premorbiidsele tasemele.

Lähtuvalt sellest on viimastel aastakümnetel hakatud uurima antidepressantide rolli dementsuse kujunemisel. Vastuseid otsitakse küsimusele, kas antidepressantide kasutamine vähendab või kasvatab dementsuse riski ning kui jah, siis kas tegemist on iseseisva või depressiooni poolt vahendatud riskifaktoriga?

Kessing jt (2009) leidsid 1,5 miljoni inimese andmeid kaasavas registriuuringus, et nendel isikutel, kes olid vähemalt ühe korra antidepressandid välja ostnud, kasvas dementsuse risk võrreldes isikutega, kellel vastav retsept puudus. Chan jt (2019) leidsid 18 tavapopulatsiooni

hulgas läbi viidud longituudsel uuringul baseeruv meta-analüüsis, et kõigi antidepressantide kasutamine tõstis dementsuse riski keskmiselt 1,48 korda võrreldes mitte-tarvitamisega, lisaks leiti 1,66 korda kõrgem dementsuse risk seoses tritsükliliste ja MAOI antidepressantide tarvitamisega. Then jt (2017) järeldasid suurel Taiwani valimil läbi viidud registripõhises retrospektiivses uuringu põhjal, et võrreldes mittetarvitajatest kontrollgrupiga tõstis kõigi gruppide antidepressantide kumulatiivne tarvitamine depressiooni diagnoosiga isikutele 9-aastase jälgimisperioodi jooksul dementsuse riski 2,42 korda. Goveas jt (2012) tõid oma uuringu tulemuste põhjal välja, et eakamatel naistel, kes kasutasid antidepressante, oli kontrollgrupiga (ilma depressiooni diagnoosita, ei tarvitanud ravimeid) võrreldes 7,5 aastat hiljem kõrgem risk dementsuse tekkeks: kusjuures risk oli oluliselt kõrgem nii naiste hulgas, kellel oli diagnoositud depressioon (2,4 korda kõrgem) ja kes tarvitasid antidepressante; kui ka naiste hulgas, kes küll tarvitasid antidepressante, ent kellel puudus depressiooni diagnoos (1,6 korda kõrgem).

Kuna kolinergilise süsteemi düsfunktsioonil on dementsuse patofüsioloogias keskne roll (Roy et al., 2016), on uurijatele eriti huvi pakkunud antikolinergiliste ravimite, sh antikolinergilise aktiivsusega antidepressantide, tarvitamise seos dementsuse tekkega. Antikolinergilisi ravimeid, mis blokeerivad muskariinsete retseptorite kaudu neurotransmitterit atsetüülkoliini, kasutatakse lisaks psüühiliste häirete ravimisele laialdaselt ka mitmete neuroloogiliste, hingamisteede, kardiovaskulaarsete, seedetrakti, oftomoloogiliste ja uroloogiliste haiguste ravis (Gerretsen & Pollock, 2011). Antikolinergiliste ravimite negatiivsed kõrvaltoimed on teaduskirjanduses hästi dokumenteeritud, muu hulgas ka nende mõju kesknärvisüsteemile, mis võib väljenduda näiteks tähelepanu defitsiidis ja hallutsinatsioonides (Tune, 2001). Vanemate patsientide kesknärvisüsteem on antikolinergiliste mõjude suhtes tundlik, mis võib olla tingitud kolinergiliste neuronite või retseptorite vähenemisest, maksa metabolismi vähenemisest ja ravimite eritumisest neerude kaudu ning vere-aju barjääri läbilaskvusest (*ibid.*). Kuigi antikolinergiliste ravimite tarvitamise kognitiivsed kõrvaltoimed vanemaealistel täiskasvanutel on teada ja neid ei soovitata üldjuhul eakamatele isikutele välja kirjutada, on leitud, et see on sage (Rhee et al., 2018).

Pieper jt (2020) leidsid meta-analüüsis, et antikolinergiliste ravimite tarvitamine oli seotud kognitiivse languse ja dementsuse juhtumite kasvuga, lühiajaline tarvitamine (3 kuud) tõstis dementsuse suhtelist tõenäosust 1,2 korda ja pikaajaline tarvitamine (rohkem kui 1 aasta) 1,5 korda. Richardson jt (2018) leidsid suurel Suurbritannia valimil läbi viidud registripõhises



uurings, et kõrge antikolinergilise koormusega ravimite klassidest olid dementsuse kõrgema riskiga seotud antidepressandid, uroloogilised ja parkinsonismi ravimid ning tulemus oli oluline ka 15-20 aastat varem kasutatud ravimite puhul.

### **Dementsuse geneetiline risk**

Geneetilistel faktoritel on enamiku dementsussündroomide kujunemisel oluline roll. Rootsi suures populatsioonipõhises epidemioloogilises kaksikuteuurings leiti, et pärilikkus seletas 58-79 % Alzheimeri tõve juhtudest (Gatz et al., 2006), mistõttu paljud dementsuse bioloogilisi faktoreid uurivad teadustööd keskenduvad just sellest haigusest põhjustatud dementsusele.

Mitmed kandidaatgeeni- ja ülegenoomsed uuringud on tuvastanud hilise dementsuse tekkel erinevaid geneetilisi lookusi (Marden et al., 2014). Erinevalt *Apopolin E* geenist, on enamiku üksikute alleelide efekti suurused küll väikesed, aga kui need kombineerida polügeenseks riskiskooriks, võib nendel lookustel olla ühine suurem mõju dementsuse riskile (Tanno et al., 1998).

Kuigi suured ülegenoomsed assotsiatsiooniuuringud (GWAS) on viimasel dekaadil teinud dementsuse suhtes tundlikkuse lookuste avastamisel märkimisväärseid edusamme, pole enamikku neist koos modifitseeritavate faktoritega uuritud (Patten & Lein, 2019). Kriitiliselt oluline küsimus on, kuidas geneetilised ja modifitseeritavad faktorid üksteist vastastikku mõjutavad ning kas soodsama elustiiliga on võimalik geneetilist riski vähendada. Sellele küsimusele on hiljuti püütud vastata kahes uuringus, mis erinesid metodoloogiliselt (valimi suurus, geneetilise riskiskoori arvutamise viis, elustiilifaktorite mõõtmine) ja kus leiti vastandlikke tulemusi. Lourida jt (2019) leidsid UK Biopanga valimil, et kõrge polügeense Alzheimeri tõve ja dementsuse riskiskooriga isikutest kujunes dementsus välja kaheksa aasta jooksul 1,23% isikutest, madala riskiskooriga 0,63% isikutel sõltumata soodsast elustiilist (mitte suitsetamine, vähene alkoholi tarbimine, regulaarne kehaline aktiivsus ja tervislik dieet), millest järeldati, et elustiili- ja geneetilised faktorid on eraldiseisvad ja kombineeruvalt riski tõstvad. Licher jt (2019) leidsid Hollandi populatsioonipõhisel juhuvalimil 15 aastase jälgimisperioodi jooksul, et soodne elustiil (mitte suitsetamine, diabeedi puudumine, depressiooni puudumine, kehaline aktiivsus, tervislik toitumine, sotsiaalse isolatsiooni vältimine), küll vähendas

geneetilise riski mõju, aga seda ainult madala ja keskmise geneetilise riskiskooriga indiviidide grupis, erinevalt kõrge riskiskooriga isikute grupist.

### **Eesmärk ja hüpoteesid**

Käesoleva magistritöö eesmärgiks on analüüsida, kuidas registreeritud depressiooni diagnoos, antidepressantide kasutamine ja Alzheimeri tõve geneetiline riskiskoor koos teiste teadaolevate riskifaktoritega (kehamassiindeks, kardiovaskulaarsed haigused, suitsetamise staatus ja haridustase) ennustavad dementsuse suhtelist tõenäosust. Kuna varasemates uuringutes on nimetatud riskifaktoreid tihti uuritud eraldi, on käesoleva töö panus nende koondamine ühte riskisuhete mudelisse.

Toetudes varasematele uuringutele, püstitasin neli hüpoteesi:

H1 Depressioon tõstab dementsuse suhtelist tõenäosust võrreldes depressiooni puudumisega.

H2 Antidepressantide tarvitamine tõstab dementsuse suhtelist tõenäosust võrreldes mitte kasutanud isikutega.

H3 Antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine tõstab dementsuse esinemise suhtelist tõenäosust enam kui kõik antidepressandid koos.

H4 Depressioon tõstab dementsuse suhtelist tõenäosust enam kui antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine.

Lisaks püstitasin uurimisküsimuse, mille kohta on teaduskirjanduses avaldatud siiani vähe uuringuid ja leitud erinevaid tulemusi:

K1 Kas Alzheimeri tõve geneetilise riskiskoori seos dementsusega sõltub depressiooni diagnoosist?

## **Meetod**

### **Uuringu disain**

Käesolev uuring on Tartu ülikooli Eesti Geenivaramu ja Eesti Haigekassa registreeritud geeni- ja terviseandmetel põhinev retrospektiivne sobitatud juht-kontrolluuring (*matched case-control study*) vahekorras 1:3. Dementsuse juhtudele on vanuse (+/- 3 aastat) ja soo poolest individuaalselt sobitatud randomiseeritud ja ilma asendusega kolm tervet kontrollisikut. Uuring

on saanud kooskõlastuse Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogult (nr 1.1-12/662, heaks kiidetud 14.04.2020).

## **Valim**

Analüütiline valim on moodustatud Eesti geenivaramu biopangaga aastatel 2002-2019 liitunud geenidoonorite (202 210 indiviidi) põhjal, kuhu kuulub ligikaudu 20% Eesti täisealisest elanikkonnast ning biopanga valim peegeldab Eesti elanikkonna soolist, vanuselist ja geograafilist jaotust (Leitsalu et al., 2015). Kõik geenidoonorid on liitumisel allkirjastanud nõusoleku vormi, mis võimaldab kasutada geenidoonorite tervise ja genoomi andmeid teadusuuringutes.

Dementsuse gruppi kaasamise kriteeriumid olid: vanus  $\geq 60$  (2019. aasta seisuga, mil viidi läbi viimane linkimine Eesti Haigekassa andmetega); registreeritud Alzheimeri tõve või vaskulaarse dementsuse diagnoos registreeritud vanuses  $\geq 60$  ja Alzheimeri tõve geneetilise riskiskoori, suitsetamise staatuse, haridustaseme, pikkuse ja kaalu andmete olemasolu Eesti Geenivaramu registris ning Haigekassa andmete olemasolu. Kontrollgruppi kaasamise kriteeriumiteks olid: vanus  $\geq 60$  (2019. aasta seisuga); registreeritud dementsuse diagnoosi puudumine (Alzheimeri tõbi, vaskulaarne dementsus, muud dementsussündroomid) ja Alzheimeri tõve geneetilise riskiskoori, suitsetamise staatuse, haridustaseme, pikkuse ja kaalu andmete olemasolu Eesti Geenivaramu andmebaasis ning Haigekassa andmete olemasolu.

Täpsem valimi moodustamise protseduur koos kaasamise/mittekaasamise kriteeriumitega on esitletud joonisel nr 1 (lk 12).

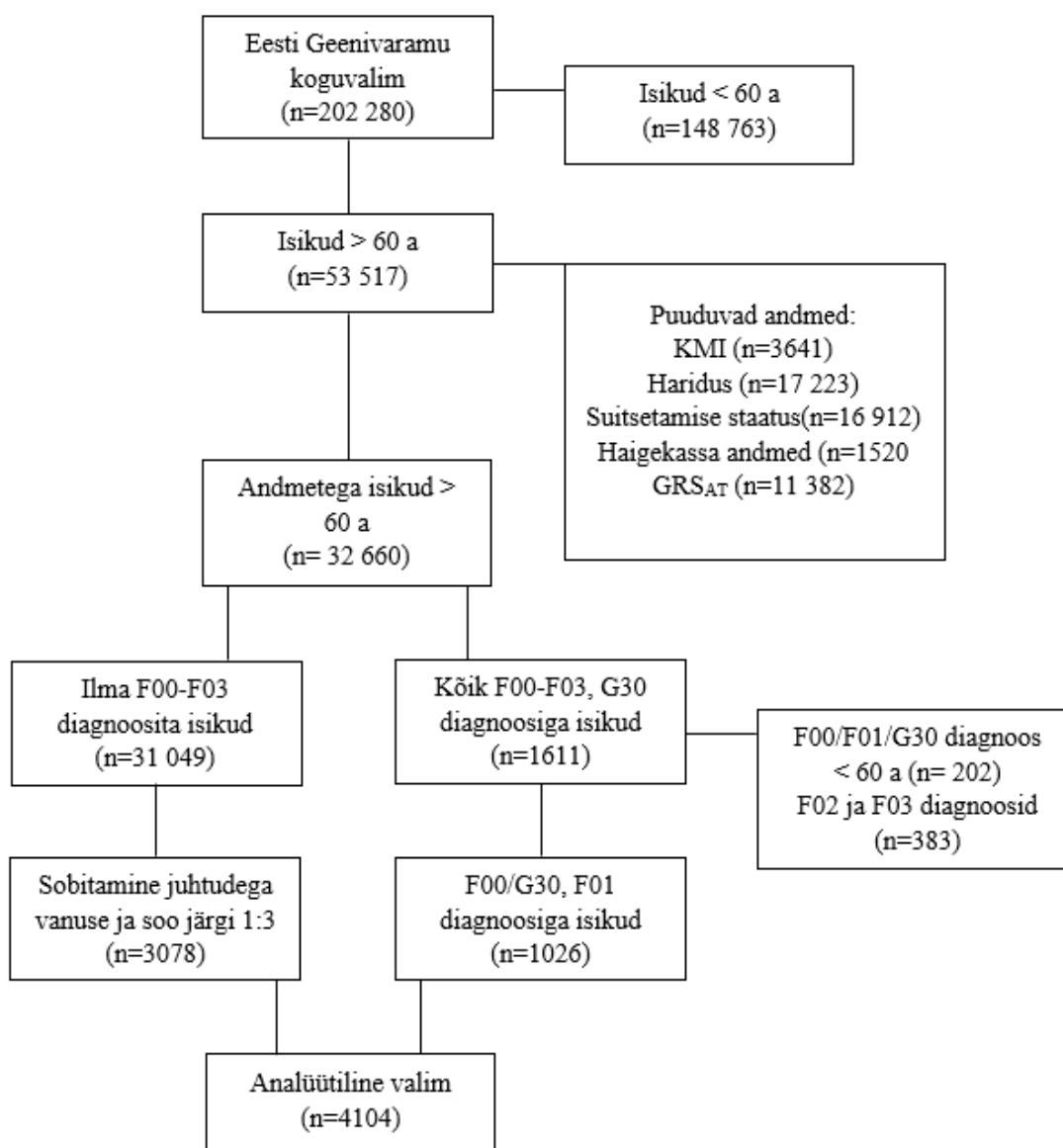
## **Mõõdikud**

### ***Dementsuse diagnoos***

Andmed dementsuse diagnooside kohta (RHK koodidega F00/G30 – Alzheimeri tõbi/Dementsus Alzheimeri tõvest ja F01 – Vaskulaarne dementsus) on kogutud Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste andmebaasist “Esmased raviarved” (diagnoos, diagnoosi kuupäev, diagnooside arv) 2004. aastast kuni viimase linkimiseni 2019. aasta seisuga. Dementsuse diagnoosi kasutatakse uuringus binaarse tunnusena (0 = diagnoos puudub, 1 = dementsuse diagnoos). Depressiooniga seose uurimiseks lisaanalüüsis kasutatakse eraldi Alzheimeri tõve

diagnoosi (0 = diagnoos puudub, 1 = Alzheimeri tõve diagnoos) ja vaskulaarse dementsuse diagnoosi (0 = diagnoos puudub, 1 = vaskulaarse dementsuse diagnoos).

**Joonis 1**



*Analüütilise valimi moodustamise protseduur*

### ***Depressiooni diagnoos***

Andmed depressiooni (RHK F32 – depressiivne episood, F33 – korduv depressiivne episood ja F42.1 – depressiooni sümptomitega segatüüpi ärevushäire) diagnooside kohta on kogutud Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste andmebaasist “Esmased raviarved” (diagnoos, diagnoosi kuupäev, diagnooside arv) 2004. aastast kuni viimase linkimiseni 2019. aasta seisuga. Depressiooni kasutatakse töös binaarse tunnusega (0 = diagnoos puudub, 1 = depressiooni diagnoos), kusjuures tunnuse arvutamisel arvestati minimaalselt kahe eraldi registreeritud depressiooni diagnoosi esinemist registris ning dementsusega isikutel vähemalt ühe diagnoosi esinemist üks aasta enne dementsuse diagnoosi. Isikud, kellel oli üks diagnoos jäeti vastavatest analüüsides välja.

### ***Antidepressantide kasutus***

Andmed antidepressantide kasutuse kohta (ATC rühm N06A - Antidepressandid) pärinevad Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste andmebaasist “Digiresept” (retseptide väljakirjutamise kuupäev, väljaostmiskuupäev, ostetud ravimipakendi kood ning ostetud pakendite arv) 2004. aastast kuni viimase linkimiseni 2019. aasta seisuga. Registrist leiti andmeid järgnevate antidepressantide kohta: agomelatiin (N06AX22), amitriptüliin (N06AA09), bupropioon (N06AX12), duloksetiin (N06AX21), estsitolapraam (N06AB10), fluoksetiin (N06AB03), fluvoksamiin (N06AB08), imipramiin (N06AA02), klomipramiin (N06AA03), milnatsipraan (N06AX17), mirtasapiin (N06AX17), moklobemiid (N06AG02), nortriptüliin (N06AA10), paroksetiin (N06AB05), reboksetiin (N06AX18), sertraliin (N06AB06), tianeptiin/tianeptinum (N06AX14), tranüültsüpromiin (N06AF04), trasodoon (N06AX05), tsitalopraam (N06AB10), venlafaksiin (N06AX16) ja vortioksetiin (N06AX26). Antidepressantide tarvitamine on töös kasutusel binaarse tunnusega (0 = ei ole kasutanud või 1 retsept, 1 = 2 või rohkem retsepti) ning tunnuse arvutamisel arvestati minimaalselt kahe eraldi registreeritud retsepti välja ostmise esinemist andmebaasis ning dementsusega isikutel vähemalt ühe retsepti esinemist üks aasta enne dementsuse diagnoosi.

### ***Antikolinergiliste antidepressantide kasutus***

Antikolinergilise aktiivsuse mõõtmiseks puudub universaalne standardiseeritud instrument, olemasolevad mõõdikud erinevad ravimite klassifitseerimise osas märkimisväärselt. Saji Salahudeen ja kolleegid (2015) hindasid ülevaateartiklis seitsme erineva skaala kasutust uuringutes ja leidsid, et Antikolinergilise Kognitiivse koormuse skaala (*Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB*, Boustani et al., 2008) on kõige levinum valideeritud eksperthinnangutel baseeruv instrument antikolinergiliste ravimite negatiivsete kõrvalmõjude hindamiseks. millest on antikolinergiliste ravimite klassifitseerimisel käesolevas töös lähtutud. Kolmepallise skaala skoor 1 viitab, et ravimil on võimalik antikolinergiline mõju, aga puudub kliiniliselt relevantne negatiivne kognitiivne mõju, ravimid skooridega 2-3 viitavad ravimitele, millel on tõenduspõhine kliiniliselt relevantne negatiivne kognitiivne mõju. Skaala järgi klassifitseeriti käesolevas töös antikolinergiliste antidepressantide gruppi (skoor 3) järgmised ravimid: amitriptüliin, klomipramiin, nortriptüliin ja paroksetiin. Antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine on töös kasutusel binaarse tunnusega (0 = ei ole kasutanud või 1 retsept, 1 = 2 või rohkem retsepti), kusjuures tunnuse arvutamisel arvestati minimaalselt kahe eraldi registreeritud retsepti välja ostmise esinemist andmebaasis ning dementsusega isikutel vähemalt ühe retsepti esinemist üks aasta enne dementsuse diagnoosi.

### ***Alzheimeri tõve geneetiline riskiskoor ( $GRS_{AT}$ )***

Geneetilist riskiskoori, mille kalkuleerimisel arvestatakse paljude üksikute geenivariantide kumulatiivse mõjuga, kasutatakse indiviidi geneetilise riski hindamiseks polügeense taustaga haiguste tekkimisel (Lewis & Vassos, 2020). Käesolevas töös kasutatud Alzheimeri tõve geneetiline riskiskoor on arvatud Eesti Geenivaramus ülegenoomsete genotüübiandmete põhjal, baseerudes Janseni jt (2019) Alzheimeri tõve ülegenoomse assotsiatsiooniuuringu koondstatistikutel (geenivariandi efekti suurus, riskialleel ning p-väärtus). Geneetilise riskiskoori arvutamisel kasutati LDpred tarkvara (Vilhjálmsson et al., 2015). Geneetilise riskiskoori valideerimise käigus testitakse erineva eeldatava põhjusliku üksiku nukleotiidi polümorfismide (*single nucleotide polymorphism, SNP*) arvatud riskiskooride prognoosimisvõimet (vahemikus 0.1%-100%). Parima prognoosivõime saavutas valideerimisel riskiskoor, mis eeldab 1% põhjuslikke SNP-e. Käesolevas töös on geneetiline riskiskoor

standardiseeritud kogu valimil Z-skoorideks, et võimaldada hõlpsamat tulemuste interpretatsiooni, ning selle järgi jaotatud kvartiilidesse madalamast kõrgemate riskiskoorideni, kus 25. protsentiil=-0,643, 50. protsentiil=-0,127 ja 75. protsentiil=0,515.

### ***Kovariaadid***

Kovariaadid valiti välja andmete kättesaadavuse ning eelneva teaduskirjanduse põhjal identifitseeritud dementsuse riskifaktorite baasil. Haridustase, suitsetamise staatuse, pikkuse ja kaalu andmed on kogutud Eesti Geenivaramu geenidoonorite terviseandmete küsimustikust vastamise hetkel. Kui isiku kohta oli registris mitu märget, kasutati andmeid viimasest sissekandest. Haridustase on mõõdetud ordinaalskaalal, kus 1 = madal (alghariduseta, algharidus, põhiharidus), 2 = keskmine (keskharidus, keskeriharidus), 3 = kõrge (rakenduslik kõrgharidus, bakalaureuse kraad, magistrikraad, doktorikraad). Suitsetamise staatus on mõõdetud järjestusskaalal, kus 0 = mitte kunagi või endine, 1 = praegune. Pikkuse ja kaaluandmete põhjal kalkuleeriti vastaja kehamassiindeks. Andmed kardiovaskulaarsete haiguste diagnooside kohta on kogutud Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste andmebaasist “Esmased raviarved” (diagnoos, diagnoosi kuupäev, diagnooside arv) 2004. aastast kuni viimase linkimiseni 2019. aasta seisuga. Kardiovaskulaarsete diagnooside valikul lähtuti varasemas kirjanduses välja toodud haiguste tõendatud seostele dementsusega, milleks on kõrgvererõhkaigused (RHK I10-15), krooniline südame isheemiatõbi (I25), kodade virvendus ja laperdus (I48), mitraalklapi mittereumaatilised haigusseisundid (I34), aordiklapi mittereumaatilised haigusseisundid (I35) ja südamepuudulikkus (I50) (de Bruijn & Ikram, 2014; Li et al., 2020; Paciaroni & Bogousslavsky, 2013). Kardiovaskulaarsete haiguste diagnoosi on töös kasutatud binaarse tunnusega (0 = diagnoos puudub, 1 = kardiovaskulaarsete haiguste diagnoos) ning tunnuse arvutamisel arvestati dementsusega isikutel diagnoosi esinemist üks aasta enne dementsuse diagnoosi. Geneetilised peakomponendid on arvutatud Eesti Geenivaramus ülegenoomsete andmete põhjal ning esimest viite peakomponenti kasutatakse  $GRS_{AT}$  mudelites tehniliste kovariaatidena kontrollimaks analüüse geneetilise päritolu suhtes.

### **Andmeanalüüs**

Andmete puhastamine, töötlemine ja analüüsid viidi läbi andmetöötlusprogrammiga IBM SPSS Statistics versiooniga 25.0 (IBM Corp 2017). Valimi karakteristikud uuriti

sagedustabelitega ja keskmiste ning proportsioonide erinevusi juhtude ja kontrollide gruppides Mann-Whitney U testi ja Pearson's  $\chi^2$  testiga. Mann-Whitney U test valiti, kuna andmed ei vastanud normaaljaotuslikkusele. Mitmemõõtmelised analüüsid viidi läbi logistilise regressiooniga, kus hinnati, kuidas ennustavad depressioon, antidepressantide ja antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine ning  $GRS_{AT}$  dementsuse suhtelist tõenäosust (*Odds Ratio*). Mudeleid kontrolliti kovariaatide suhtes, et vähendada segavate faktorite mõju uuritavale seosele. Kuna Alzheimeri tõve ja vaskulaarsel dementsusel on erinevad tekkepõhjused (Rizzi et al., 2014), viidi lisaanalüüsina läbi logistilised regressioonid, hindamaks, kas depressioon ennustab dementsust nii Alzheimeri tõve kui vaskulaarse dementsuse puhul. Kuigi dementsust kõige paremini seletava mudeli tuvastamine ei olnud käesoleva töö eesmärk, analüüsiti ja raporteeriti mudeli headuse sobivusnäitajad (ennustusvõime, Cox & Snell ja Nagelkerke  $R^2$ ). Kõigis analüüsides oli statistilise olulisuse tase  $p < 0,05$  ja usaldusnivoo 95%.

## Tulemused

### Valimi karakteristikud

Põhilised valimi karakteristikud ja gruppide keskmiste ja proportsioonide jaotuvuse statistiline olulisus on esitletud tabelis nr 1 (lk 17). Uuritavate riskifaktorite osas (depressioon, antidepressandid, antikolinergilised antidepressandid,  $GRS_{AT}$ ) leidis dementsusega grupi ja kontrollgrupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi – dementsusega grupis esines rohkem depressiooni, antidepressantide ja antikolinergiliste antidepressantide kasutamist, samuti oli kõrgem  $GRS_{AT}$  keskmine Z-skoor.

Dementsuse grupis oli 675 isikut vaskulaarse dementsuse diagnoosiga (65,8%), 224 isikut Alzheimeri tõve diagnoosiga (21,8%) ning 127 isikut kaasuva Alzheimeri tõve ja vaskulaarse dementsuse diagnoosiga (12,4%). Vanus dementsuse diagnoosimise ajal jäi vahemikku 60-100. Keskmine vanus dementsuse diagnoosi ajal oli 78,18 (SD = 8,10). Keskmine vanus esimese registreeritud depressiooni diagnoosi ajal 68,17 (SD = 9,94). Dementsusega isikutel esines depressioon keskmiselt 8,68 aastat enne dementsuse diagnoosi (SD = 5,61).



**Tabel 1***Valimi karakteristikud*

Karakteristikud	Dementsusega grupp (n=1026)		Kontrollgrupp (n=3078)		Kogu valim (n=4104)		U / $\chi^2$ * p
Sünniaasta (M)	1934,10		1934,68		1934,54		0,035
Sugu							
Naine	697	67,5	2091	67,5	2788	67,5	1
Mees	335	32,5	1005	32,5	1340	32,5	1
Haridus							<0,001
Madal	466	45,4%	1056	34,3%	1535	37,2	
Keskmine	393	38,3%	1288	41,8%	1657	40,1	
Kõrge	167	16,3%	734	23,8%	936	22,7	
Kehamassiindeks (M)	27,69		28,27		28,12		0,009
Kardiovask. haigused	918	89,5%	2904	94,3%	3876	93,9%	<0,001
Suitsetamise staatus							0,002
Praegune	106	10,3%	220	7,1%	326	7,9%	
GRS <sub>AT</sub> Z skoor (M)	0,253		-0,050		0,025		<0,001
Depressioon	202	19,7%	326	10,6%	528	12,9%	<0,001
Antidepressandid	301	29,3%	601	19,5%	902	22%	<0,001
Antikolinergilised antidepressandid	141	13,7%	233	7,6%	374	10,8%	<0,001

*Märkused.* \*Mann-Whitney U ja  $\chi^2$  testidega võrreldi dementsusega grupi ja kontrollgrupi keskmisi ja proportsioone.

## Juht-kontroll analüüsid

Hüpoteeside testimiseks läbi viidud erinevates depressiooni, antidepressantide ja antikolinergiliste antidepressantide kasutuse logistilise regressiooni mudelites leitud dementsuse suhteline tõenäosus koos 95% usaldusvahemikuga on esitatud tabelis nr 2 (lk 18) ja uurimisküsimusele vastamiseks läbi viidud logistilise regressiooni mudelites leitud dementsuse suhteline tõenäosus koos 95% usaldusvahemikuga on esitatud tabelis nr 3 (lk 21).

**Tabel 2**

*Dementsuse suhteline tõenäosus (OR) hüpoteeside testimiseks läbi viidud logistilise regressiooni mudelites*

Riskifaktorid	Mudel 1		Mudel 2		Mudel 3		Mudel 4	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Depressioon	2,66 (2,17-3,25)	<0,001					2,24 (1,80-2,80)	<0,001
Antidepressantide kasutus			1,81 (1,54-2,13)	<0,001				
Antikolinergiliste antidepressantide kasutus					2,01 (1,60-2,52)	<0,001	1,76 (1,31-2,36)	<0,001
Suitsetamine:	1,47 (1,11-1,95)	<0,001	1,47 (1,13-1,92)	0,004	1,37 (1,07-1,76)	0,013	1,48 (1,11-1,96)	0,007
KMI	0,97 (0,95-0,98)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,004	0,97 (0,96-0,99)	0,003	0,97 (0,95-0,98)	<0,001
Kardiovask. haigused	0,55 (0,40-0,74)	<0,001	0,47 (0,36-0,61)	<0,001	0,48 (0,37-0,63)	<0,001	0,55 (0,40-0,74)	<0,001
Haridustase	0,68 (0,60-0,76)	<0,001	0,62 (0,55-0,69)	<0,001	0,69 (0,62-0,76)	<0,001	0,68 (0,60-0,76)	<0,001

*Märkused.* Mudel 1 – depressioon, haridustase, KMI, kardiovaskulaarsed haigused, suitsetamise staatus. Mudel 2 – antidepressantide kasutus, haridustase, KMI, kardiovaskulaarsed haigused, suitsetamise staatus. Mudel 3 – antikolinergiliste antidepressantide kasutus, haridustase, KMI, kardiovaskulaarsed haigused, suitsetamise staatus. Mudel 4 – depressioon, antikolinergiliste antidepressantide kasutus, haridustase, KMI, kardiovaskulaarsed haigused, suitsetamise staatus

### ***H1: Depressiooni ja dementsuse riskisuhte mudel***

Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(5) = 158,31$ ;  $p < 0,001$ ), ennustas õigesti 77% juhtudest, seletas 47-71% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snelli ja Nagelkerge  $R^2$ ). Depressioon tõstis dementsuse diagnoosi suhtelist tõenäosust 166% võrreldes depressiooni puudumisega.

Dementsuse suhteline tõenäosus koos usaldusvahemikuga on esitatud tabelis nr 2 (lk 18).

Lisa-analüüsina viidi läbi logistilised regressioonid, et hinnata, kuidas depressioon ennustab dementsuse suhtelist tõenäosust Alzheimeri tõve ja vaskulaarse dementsuse puhul eraldi, mudelitesse lisati ka kõik kovariaadid. Alzheimeri tõve mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(5) = 63,86$ ;  $p < 0,001$ ), ennustas õigesti 92% juhtudest, seletas 19-44% Alzheimeri tõve variatiivsusest (Cox & Snelli ja Nagelkerge  $R^2$ ). Depressioon tõstis Alzheimeri tõve suhtelist tõenäosust 2,7 korda (OR = 2,75; 95% CI[2,08-3,63],  $p < 0,001$ ) võrreldes depressiooni puudumisega. Vaskulaarse dementsuse mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(5) = 121,61$ ;  $p < 0,001$ ), ennustas õigesti 82% juhtudest, seletas 36-59% vaskulaarse dementsuse variatiivsusest (Cox & Snelli ja Nagelkerge  $R^2$ ). Depressioon tõstis vaskulaarse dementsuse suhtelist tõenäosust 2,2 korda (OR = 2,17, 95% CI[1,75-2,71],  $p < 0,001$ ) võrreldes depressiooni puudumisega.

### ***H2: Antidepressantide kasutuse ja dementsuse riskisuhte mudel***

Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(5) = 145,50$ ;  $p < 0,001$ ), ennustas õigesti 75% juhtudest ja seletas 35-52% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerge  $R^2$ ). Antidepressantide tarvitamine tõstis võrreldes mitte kasutamiselega dementsuse suhtelist tõenäosust 81%.

Dementsuse suhteline tõenäosus koos usaldusvahemikuga on esitatud tabelis nr 2 (lk 18).

### ***H3: Antikolinergiliste antidepressantide kasutuse ja dementsuse riskisuhte mudel***

Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(5) = 131,67$ ;  $p < 0,001$ ), ennustas õigesti 75% juhtudest ja seletas 32-47% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerge  $R^2$ ). Antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine tõstis dementsuse diagnoosi suhtelist tõenäosust 101% võrreldes mitte kasutamiselega. Võrreldes kogu antidepressantide grupiga tõstis antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine dementsuse suhtelist tõenäosust ligikaudu 20% rohkem.

Dementsuse suhteline tõenäosus koos usaldusvahemikega on esitatud tabelis nr 2 (lk 18).

***H4: Depressiooni, antikolinergiliste antidepressantide kasutuse ja dementsuse riskisuhte mudel***

Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(6) = 172,12$ ;  $p < 0,001$ ), seletas 50-77% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerge  $R^2$ ) ja ennustas õigesti 77% juhtudest. Depressioon tõstis dementsuse suhtelist riski 124% võrreldes depressiooni puudumisega ja antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine tõstis dementsuse suhtelist 76% võrreldes mitte kasutamisega. Depressioon tõstis samas mudelis dementsuse suhtelist tõenäosust 48% enam kui antikolinergilised antidepressandid. Dementsuse suhteline tõenäosus koos usaldusvahemikuga on esitatud tabelis nr 2 (lk 18).

***K1: Alzheimeri tõve geneetilise riskiskoori, depressiooni ja dementsuse riskisuhte mudelid***

Esmalt kontrolliti logistilise regressiooniga, kas  $GRS_{AT}$  ennustab dementsuse esinemist kogu valimil. Mudelisse lisati geneetilise päritolu kontrollimiseks kovariaatidena geneetilised peakomponendid. Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(6) = 89,75$ ;  $p < 0,001$ ), seletas 22-32% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerke  $R^2$ ) ning ennustas õigesti 75% vaatlustest.  $GRS_{AT}$  tõstis dementsuse suhtelist tõenäosust 1,3 korda ( $OR = 1,27$ ; 95%  $CI[1,19-1,36]$ ,  $p < 0,001$ ). Edasi vaadati logistilise regressiooniga, kuidas  $GRS_{AT}$  kvartiilid ennustavad dementsust võrreldes kõige madalama riskiskoori kvartiiliga. Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(8) = 94,78,75$ ;  $p < 0,001$ ), seletas 23-34% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerke  $R^2$ ) ja ennustas õigesti 75% vaatlustest. Igasse järgnevasse kõrgemasse geneetilise riskiskooriga kvartiili kuulumine ennustas dementsuse suhtelise tõenäosuse kasvu võrreldes kõige madalama esimese kvartiiliga, aga statistiliselt oluliselt ainult kolmandas ja neljandas kvartiilis. Teises kvartiilis oli dementsuse suhteline tõenäosus 1,2 korda kõrgem ( $OR = 1,20$ ; 95%  $CI[0,97-1,49]$ ,  $p = 0,095$ ), kolmandas kvartiilis 1,3 korda kõrgem ( $OR = 1,34$ ; 95%  $CI[1,09-1,67]$ ,  $p = 0,006$ ) neljandas kvartiilis 2,1 korda kõrgem ( $OR = 2,13$ ; 95%  $CI[1,71-2,58]$ ,  $p < 0,001$ ).

Seejärel kontrolliti logistilise regressiooniga, kuidas  $GRS_{AT}$  ennustab dementsuse suhtelist tõenäosust depressiooniga isikute grupis. Mudelisse lisati geneetilise päritolu kontrollimiseks geneetilised peakomponendid ja ülejäänud kovariaadid. Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(10) = 31,11$ ;  $p = 0,001$ ), seletas 57-78% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerke  $R^2$ ),

ennustas õigesti 75% vaatlustest.  $GRS_{AT}$  tõstis dementsuse suhtelist tõenäosust 1,3 korda (OR = 1,30; 95% CI[1,10-1,54],  $p = 0,002$ ). Edasi vaadati logistilise regressiooniga, kuidas  $GRS_{AT}$  kvartiilid ennustavad depressiooniga isikutel dementsust võrreldes esimese kvartiiliga, kus olid kõige madalamate riskiskooridega isikud. Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(12) = 94,78,75$ ;  $p < 0,001$ ), seletas 61-83% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerke  $R^2$ ), ennustas õigesti 75% vaatlustest. 2.-4.-sse  $GRS_{AT}$  kvartiili kuulumine ennustas kõrgemat dementsuse suhtelist tõenäosust võrreldes esimese kvartiiliga, aga statistiliselt oluliselt ainult teises ja neljandas kvartiilis. Teises kvartiilis oli dementsuse suhteline tõenäosus võrreldes esimese kvartiiliga 80% korda kõrgem, kolmandas kvartiilis 68% kõrgem ja neljandas kvartiilis 152% kõrgem. Dementsuse suhteline tõenäosus koos usaldusvahemikuga on esitatud järgnevas tabelis nr 3 (lk 21).

### Tabel 3

*Dementsuse suhteline tõenäosus (OR) uurimisküsimusele vastamiseks läbi viidud logistilise regressiooni mudelites depressiooniga ja depressioonita valimil*

$GRS_{AT}$	Mudel 1		Mudel 2	
	Depressiooniga valim (n=528)		Depressioonita valim (n=2795)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
$GRS_{AT}$ 2. kvartiil	1,80 (1,04-3,13)	0,036	1,10 (0,83-1,45)	0,511
$GRS_{AT}$ 3. kvartiil	1,68 (0,97-2,93)	0,065	1,18 (0,89-1,55)	0,248
$GRS_{AT}$ 4. kvartiil	2,52 (1,48-4,30)	0,001	1,84 (1,41-2,39)	<0,001

*Märkused.*  $GRS_{AT}$  – Alzheimeri tõve geneetiline riskiskoor. Mudel 1 – geneetilised peakomponendid (5),  $GRS_{AT}$  kvartiilid (referentskategoria 1. kvartiil), haridustase, KMI, kardiovaskulaarsed haigused, suitsetamise staatus. Mudel 2 – geneetilised peakomponendid (5),  $GRS_{AT}$  kvartiilid (referentskategoria 1. kvartiil), haridustase, KMI, kardiovaskulaarsed haigused, suitsetamise staatus.

Depressioonita isikute grupis kontrolliti logistilise regressiooniga esmalt, kuidas  $GRS_{AT}$  ennustab dementsuse suhtelist tõenäosust. Mudelisse lisati geneetilise päritolu kontrollimiseks geneetilised peakomponendid ja ülejäänud kovariaadid. Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(10)=127,82$ ;  $p < 0,001$ ), seletas 33-52% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerke  $R^2$ ) ja ennustas õigesti 79% juhtudest.  $GRS_{AT}$  tõstis dementsuse suhtelist tõenäosust 1,2 korda (OR = 1,22; 95% CI[1,12-1,32],  $p < 0,001$ ). Edasi vaadati logistilise regressiooniga, kuidas  $GRS_{AT}$  2.-4. kvartiil ennustavad depressiooniga isikutel dementsust võrreldes esimese

kvartiiliga. Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(12)=132,33$ ;  $p < 0,001$ ), seletas 46-71% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerge  $R^2$ ) ja ennustas õigesti 79% juhtudest. Mudelis ennustas võrreldes kõige madalama  $GRS_{AT}$  igasse kõrgemasse kvartiili kuulumine dementsuse suhtelise tõenäosuse kasvu, aga statistiliselt oluliselt ainult neljandas kvartiilis. Teises kvartiilis oli dementsuse suhteline tõenäosus võrreldes esimese kvartiiliga 10% kõrgem, kolmandas kvartiilis 18% kõrgem, neljandas kvartiilis 84% kõrgem. Dementsuse suhteline tõenäosus koos usaldusvahemikuga on esitatud tabelis nr 3 (lk 21).

Selleks, et hinnata, kas depressiooni ja  $GRS_{AT}$  interaktsioon on dementsuse ennustamisel statistiliselt oluline, viidi kogu valimil läbi logistiline regressioon. Mudelisse lisati  $GRS_{AT}$ , depressioon,  $GRS_{AT}$  ja depressiooni interaktsioon, lisaks geneetilised peakomponendid, ja ülejäänud kovariaadid. Mudel oli statistiliselt oluline ( $\chi^2(11) = 212,54$ ;  $p < 0,001$ ), seletas 63-95% dementsuse variatiivsusest (Cox & Snell ja Nagelkerge  $R^2$ ) ja ennustas õigesti 77% juhtudest.  $GRS_{AT}$  ja depressiooni interaktsioon ei olnud mudelis statistiliselt oluline ( $p = 0,694$ ).

### Arutelu

Magistritöö eesmärgiks oli uurida retrospektiivsel juht-kontrolluuringu disainil, kuidas ennustavad hilisema ea depressioon, antidepressantide (sh antikolinergiliste antidepressantide) tarvitamine ja Alzheimeri tõve geneetiline riskiskoor dementsuse esinemist Eesti Geenivaramu valimil. Kuigi senises teaduskirjanduses on depressiooni, antidepressantide ja dementsuse vahelised seosed mitmetes uuringutes dokumenteeritud, ei leidu eriti palju uuringuid, kus võetaks arvesse geneetilise riskiskoori mõju.

Käesoleva uuringu tulemused pakuvad täiendavat tõendust depressiooni ja dementsuse seoste kohta ja tulemused on sarnased teaduskirjanduses seni leitule (Ezzati et al., 2019; Green et al., 2003; Ownby et al., 2006; Santabárbara et al., 2020). Täpsemalt leidis kinnitust esimene hüpotees, et indiviididel, kellel on registreeritud vähemalt kaks depressiooni diagnoosi, oli 2,7 korda kõrgem tõenäosus dementsuse esinemiseks võrreldes indiviididega, kellel ei olnud ühtegi depressiooni diagnoosi. Eraldi läbi viidud analüüs Alzheimeri tõve ja vaskulaarse dementsuse tõenäosuse hindamiseks osutas, et depressioon tõstis dementsuse suhtelist tõenäosust nii Alzheimeri tõve (2,7 korda) kui vaskulaarse dementsuse korral (2,2 korda). Nii Alzheimeri tõve kui vaskulaarse dementsuse kõrge suhteline tõenäosus võib viidata, et teatud osas on erinevatel

dementsuse diagnoosidel seoses depressiooniga sarnane kujunemistee. Seda on kirjeldanud Butters jt (2008), kes leidsid, et mõlema haiguse puhul on kujunemistee keskmises erinevatel põhjustel tekkinud frontostriataalne kahjustus, mis toob esmalt kaasa kerge kognitiivsete funktsioonide häire (RHK F06.7), mis depressiooniga interakteerudes progresseerub aja vältel dementsuseks. Dementsuse suhtelise tõenäosuse 58% kõrgem risk seoses depressiooniga võrreldes vaskulaarse dementsusega võib olla põhjendatav ka sellega, et just Alzheimeri tõve puhul on leitud, et haiguse kujunemine algab tõenäoliselt juba aastakümneid enne esimeste sümptomite avaldumist (Sperling et al., 2011) ja kõrgemad tulemused võivad osaliselt olla seletatavad depressiooni kui Alzheimeri tõve prodroomi hüpoteesiga.

Depressioon tõstis võrreldes teiste eraldi uuritud riskifaktoritega (antidepressandid, antikolinergilised antidepressandid,  $GRS_{AT}$ ) dementsuse suhtelist tõenäosust koos kovariaatidega (haridustase, suitsetamise staatus, KMI, kardiovaskulaarsed haigused) kohandatud mudelites kõige enam, mis viitab, et depressioon on töös uuritud dementsuse riskifaktoritest tugevaima potentsiaalse riskiseosega. Kinnitust leidis ka neljas hüpotees, et depressioon tõstab dementsuse suhtelist tõenäosust enam kui antikolinergiliste antidepressantide kasutus, täpsemalt 48% rohkem. See muudab rahvatervishoiu seisukohalt oluliseks vanema ea depressiivsete sümptomite regulaarse skriinimise ja varase depressiooni diagnoosimise ning sobilike sekkumiste välja töötamise ja rakendamise, et selle kaudu vähendada dementsuse riski ja võimalusel haiguse välja kujunemist edasi lükata, kuna see on käesolevalt parim viis levimuse vähendamiseks.

Teine hüpotees leidis samuti kinnitust – antidepressantide kasutus tõstis võrreldes mitte kasutamisega dementsuse suhtelist tõenäosust 1,8 korda, mis on sarnane Chan jt (2019) meta-analüüsis leitud tulemusele. Kessing jt (2009) leidsid, et kuigi isegi ühekordne tarvitamine tõstab dementsuse riski võrreldes mittekasutajatega, siis pikaajaline tarvitamine tõi kaasa riski mõnetise vähenemise. Käesolevas uuringus vaadeldi antidepressantide kasutust pika aja vältel minimaalselt kahe retsepti kontekstis ja sellised potentsiaalsed muutused jäid tuvastamata. Antidepressantide ja dementsuse riski uurimisel on suureks väljakutseks nii käesolevas töös kui varasemates uuringutes ravimite mõju lahti haakimine depressiooni potentsiaalsest segavast mõjust. Tulevikus tuleks dementsuse ja antidepressantide seose uurimiseks läbi viia prospektiivseid longituudseid uuringuid, kus tuleks vaadelda suurt hulka erineva depressiooni raskusastme ja trajektooriga indiviide nii antidepressantraviga kui ilma.

Eraldi leiti, et antikolinergilised antidepressandid tõstsid dementsuse suhtelist

tõenäosust kaks korda võrreldes mitte kasutamisega. Kinnitust leidis kolmas hüpotees, et antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine tõstis dementsuse suhtelist tõenäosust enam kui kõik antidepressandid koos, täpsemalt 20% rohkem. Tulemus on kõrgem kui Pieperi jt (2020) meta-analüüsis, kus keskmine riskisuhe antikolinergiliste ravimite ja dementsuse vahel oli 1,2. Samas hinnati mainitud meta-analüüsis üldiselt kõigi antikolinergiliste ravimite seoseid dementsusega, käesolevalt on piiratult uuringuid, mis vaatleks ravimite klasse suurte valimite eraldi. Chan jt (2019) leidsid, et näiteks tritsükliliste ja MAOI antidepressantidega oli dementsuse risk 1,66 korda kõrgem võrreldes mitte kasutamisega. Käesolevas uuringus püsis antikolinergiliste antidepressantidega seotud dementsuse suhteline tõenäosus märkimisväärselt kõrge ka pärast depressiooni lisamist samasse riskisuhte mudelisse (1,8 korda kõrgem võrreldes mitte kasutamisega), mis viitab, et tegemist on eraldi riskifaktoriga. Tulevikus tuleks uurida indiviidide kogu ravimite tarvitamist, et selgitada välja potentsiaalne antikolinergiliste ravimite kumuleeruv efekt, eriti kuna on leitud, et eakamad tarvitavad igapäevaselt mitut ravimit (Richardson et al., 2018) ning mitmed muud levinumad ravimid kardiovaskulaarsete, uroloogiliste jmt haigusseisundite ravimisel omavad kõrget antikolinergilist aktiivsust (Boustani et al., 2008) ning seejärel analüüsida erinevate ravimigruppidega seotud dementsuse suhtelist tõenäosust. Arvestades leitud tulemusi, tuleks siiski suhtuda ettevaatlikkusega vanemaealistel antikolinergiliste antidepressantide kasutamisse depressiooni ravis ning valida alternatiivsed ravimid või psühhoteraapia. Kuna uuringutes on leitud, et hoolimata soovitudest, kirjutatakse antikolinergilisi ravimeid vanemaealistele sageli välja (Rhee et al., 2018), viitab see vajadusele tõsta teadlikkust potentsiaalsete riskide osas.

Olulise panuse senisesse teaduskirjandusse lisab töös püstitatud uurimisküsimus vähe uuritud teemal depressiooni, Alzheimeri tõve geneetilise riskiskoori ja dementsuse riskisuhte kohta. Tulemustest selgus, et nii depressioonita kui depressiooniga grupis tõstis kolme kõrgemasse geneetilise riskiskoori kvartiili kuulumine dementsuse tõenäosust, aga mõnevõrra rohkem depressiooniga grupis. Seniste uuringute vastandlikest tulemustest toetab siinses töös leitu kaudselt pigem UK Biobanki valimil tehtud uuringu järeldusi, kus märgiti, et soodsam elustiil vähendas geneetilise riskiskoori mõju nii madalas, keskmises kui kõrge riskiskooriga gruppides ning modifitseeritavad ja modifitseerimatud geneetilised faktorid tõstavad riski nii eraldi kui kombineeritult (Lourida et al, 2019). Tulemused vajavad kinnitust järgnevate uuringutega, sest seosed ei ole otse üle kantavad, kuna UK Biobankil ei vaadeldud soodsama



elustiili all konkreetselt depressiooni puudumist nagu käesolevas uuringus. Siiski võib leitud tulemustel olla potentsiaalselt tähtis väljund personaalmeditsiini valdkonnale: niigi kõrgema  $GRS_{AT}$ -iga eakamad isikud, kellel esineb lisaks veel depressioon, võib olla märkimisväärselt kõrgem dementsuse risk võrreldes depressiooni puudumisega, mistõttu tuleks sellele reageerida kiire ja adekvaatse sekkumisega.

Uuringu peamiseks tugevuseks on suur valim ja pikaajaste registriandmete kasutamine, milles olid kättesaadavad spetsialistide poolt registreeritud diagnoosid ja info välja ostetud antidepressantide kohta, lisaks kombineeriti analüüsid dementsuse modifitseeritavaid faktoreid (depressioon, antidepressantide kasutamine, KMI, kardiovaskulaarsed haigused, suitsetamise staatus ja haridustase) modifitseerimatute riskifaktoritega (vanus, sugu, geneetiline riskiskoor) ja koondati need riskisuhete mudelitesse.

Ametlike diagnooside kasutamine on töö tugevuseks, sest paljudes valdkonna varasemates uuringutes on näiteks depressioon operatsionaliseeritud eneseraporteeritud sümptomite ühekordse hindamise kaudu, või arvestatud ainult ühte spetsialistide poolt uuringu käigus läbi viidud hindamisel pandud diagnoosi, mis võib tulemusi kallutada. Käesolevas uuringus on depressiooni olemasolule seatud ranged kriteeriumid – vähemalt kaks Haigekassa andmebaasis registreeritud diagnoosi. See on ühelt poolt põhjustatud faktist, et enamikul juhtudel on Eesti Haigekassa andmebaasis puudu depressiooni raskusastme määratlus, mispuhul näiteks ühekordse potentsiaalselt kergema raskusastmega depressiooni diagnoosid oleksid kunstlikult kaasa toonud kõrgema dementsuse suhtelise tõenäosuse. Kahe depressiooni diagnoosi arvestamine võib välistada ka andmebaasides esinevate potentsiaalselt väärade diagnooside kasutamise analüüsid.

Uuringu põhiliseks piiranguks on kõigile retrospektiivsetele juht-kontrolluuringutele omane potentsiaalne kallutus juhtude tuvastamisel (Morgenstern & Thomas, 1993). Kasutades dementsuse juhtude tuvastamiseks ametlikke RHK Alzheimeri tõve ja vaskulaarse dementsuse diagnoose, on võimalik, et dementsuse juhud valimis ei ole täielikud, sest diagnoosi saavad tavaliselt selgemalt väljendunud neuroloogiliste sümptomitega isikud (Lang et al., 2017) ning varasemas faasis dementsuse juhud jäävad tuvastamata (Arvanitakis et al., 2019). Ka depressiooni diagnoosid ei pruugi olla täielikud, kuna uuringutes on leitud, et terve hulk inimesi (sh korduva depressiooniga isikud) ei otsi sümptomite avaldumisel professionaalset abi ega saa ametlikku diagnoosi (Boerema et al., 2016).

Kuna Geenivaramuga liitumine põhineb vabatahtlikkusel, kus huvitatud isikud on reageerinud reklaamüritustelt, meediast, perearsti kabinetist, haiglatest vm saadud üleskutsesele, ei pruugi tulemused olla üldistatavad üldpopulatsioonile, sest biopangaga liituvate isikute hulgas võib olla kallutatus rohkem tervisest huvitatud ja -teadlikumate inimeste suunas. Leitsalu jt (2015) on toonud välja, et seda võib siiski kompenseerida märkimisväärse osa (20%) rahvastikust esindatus Geenivaramu kohordis.

Antud juht-kontrolluuringus leitud seoste ja suhtelise tõenäosuse põhjal ei ole võimalik vastata kausaalsetele küsimustele, milline on täpne mehhanism, kuidas depressioon või antidepressantide tarvitamine mõjutavad dementsuse tekkimist, aga uuring pakub Eesti valimil esimesi andmeid nende omavaheliste seoste kohta, mille baasilt tuleks kavandada edasisi uuringuid nende lähemaks uurimiseks.

Kokkuvõttes leiti magistritöös, et nii depressioon kui antidepressantide ja antikolinergiliste antidepressantide tarvitamine on seotud märkimisväärselt kõrgema dementsuse suhtelise tõenäosusega, kusjuures depressioon tõstis suhtelist tõenäosust eriti kõrgema Alzheimeri tõve riskiskooriga isikute grupis. Kuna depressioon on potentsiaalselt modifitseeritav dementsuse riskifaktor, muudab see rahvatervishoiu seisukohast oluliseks eakamate hulgas depressiooni skriinimise ja sobivate sekkumiste väljatöötamise ravi kvaliteedi parandamiseks, et haiguse võimaliku edasi lükkamisega vähendada dementsusega kaasnevaid kõrgeid isiklikke ja ühiskondlikke kulusid. Personaalmeditsiin loob võimaluse kõrgemate geneetiliste riskiskooride lisamise inimeste haiguslukku ning nende arvesse võtmist ravi planeerimisel. Lisaks võiksid arstid eakamate raviplaanides arvesse võtta kumuleeruvat antikolinergilist koormust ning vältida antikolinergiliste antidepressantide kasutamist depressiooni ravis.

### Kasutatud kirjandus

- Aalten, P., de Vugt, M. E., Jaspers, N., Jolles, J., & Verhey, F. R. J. (2005). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: Findings from the two-year longitudinal Maasbed study. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 20*(6).  
<https://doi.org/10.1002/gps.1316>
- Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., & Flicker, L. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational Psychiatry, 7*(5).  
<https://doi.org/10.1038/tp.2017.90>
- Alzheimer Europe. (2019). Dementia in Europe - Yearbook 2018. Comparison of national dementia strategies in Europe. In *Dementia in Europe*.
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association, 322*(16).  
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's and Dementia, 11*(6).  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Boerema, A. M., Kleiboer, A., Beekman, A. T. F., van Zoonen, K., Dijkshoorn, H., & Cuijpers, P. (2016). Determinants of help-seeking behavior in depression: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry, 16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0790-0>
- Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., & Fox, C. (2008). Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. In *Aging Health* (Vol. 4, Issue 3). <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
- Brommelhoff, J. A., Gatz, M., Johansson, B., McArdle, J. J., Fratiglioni, L., & Pedersen, N. L. (2009). Depression as a Risk Factor or Prodromal Feature for Dementia? Findings in a Population-Based Sample of Swedish Twins. *Psychology and Aging, 24*(2).  
<https://doi.org/10.1037/a0015713>
- Brzezińska, A., Bourke, J., Rivera-Hernández, R., Tsolaki, M., Woźniak, J., & Kaźmierski, J. (2020). Depression in Dementia or Dementia in Depression? Systematic Review of Studies and Hypotheses. *Current Alzheimer Research, 17*(1).

<https://doi.org/10.2174/1567205017666200217104114>

- Burke, S. L., Cadet, T., Alcide, A., O'Driscoll, J., & Maramaldi, P. (2018). Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease: the associative effect of depression, sleep disturbance, and anxiety. *Aging and Mental Health*, 22(12). <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1387760>
- Butters, M. A., Becker, J. T., Nebes, R. D., Zmuda, M. D., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds, C. F. (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(12). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1949>
- Butters, Meryl A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., DeKosky, S. T., & Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3). <https://doi.org/10.31887/dcons.2008.10.3/mabutters>
- Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 7, Issue 6). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
- Cantón-Habas, V., Rich-Ruiz, M., Romero-Saldaña, M., & Carrera-González, M. D. P. (2020). Depression as a risk factor for dementia and alzheimer's disease. *Biomedicines*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110457>
- Chan, J. Y. C., Yiu, K. K. L., Kwok, T. C. Y., Wong, S. Y. S., & Tsoi, K. K. F. (2019). Depression and Antidepressants as Potential Risk Factors in Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 18 Longitudinal Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(3), 279-286.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.12.004>
- Cherbuin, N., Kim, S., & Anstey, K. J. (2015). Dementia risk estimates associated with measures of depression: A systematic review and meta-analysis. In *BMJ Open* (Vol. 5, Issue 12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008853>
- de Bruijn, R. F. A. G., & Ikram, M. A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0130-5>
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., & Reynolds, C. F. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 202, Issue 5). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118307>
- Emrani, S., Lamar, M., Price, C. C., Wasserman, V., Matusz, E., Au, R., Swenson, R., Nagele, R.,

- Heilman, K. M., & Libon, D. J. (2020). Alzheimer's/Vascular Spectrum Dementia: Classification in Addition to Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(1).  
<https://doi.org/10.3233/JAD-190654>
- Enache, D., Winblad, B., & Aarsland, D. (2011). Depression in dementia: Epidemiology, mechanisms, and treatment. In *Current Opinion in Psychiatry* (Vol. 24, Issue 6).  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4>
- Ezzati, A., Katz, M. J., Derby, C. A., Zimmerman, M. E., & Lipton, R. B. (2019). Depressive Symptoms Predict Incident Dementia in a Community Sample of Older Adults: Results From the Einstein Aging Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 32(2).  
<https://doi.org/10.1177/0891988718824036>
- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., Fiske, A., & Pedersen, N. L. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(2). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
- Gerretsen, P., & Pollock, B. G. (2011). Drugs with anticholinergic properties: A current perspective on use and safety. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 10, Issue 5).  
<https://doi.org/10.1517/14740338.2011.579899>
- Goveas, J. S., Hogan, P. E., Kotchen, J. M., Smoller, J. W., Denburg, N. L., Manson, J. E., Tummala, A., Mysiw, W. J., Ockene, J. K., Woods, N. F., Espeland, M. A., & Wassertheil-Smoller, S. (2012). Depressive symptoms, antidepressant use, and future cognitive health in postmenopausal women: The women's health initiative memory study. *International Psychogeriatrics*, 24(8). <https://doi.org/10.1017/S1041610211002778>
- Gracia-García, P., De-La-Cámara, C., Santabárbara, J., Lopez-Anton, R., Quintanilla, M. A., Ventura, T., Marcos, G., Campayo, A., Saz, P., Lyketsos, C., & Lobo, A. (2015). Depression and incident alzheimer disease: The impact of disease severity. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2). <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.02.011>
- Green, R. C., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W. A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P. A., Friedland, R. P., Bachman, D., & Farrer, L. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: The MIRAGE Study. *Archives of Neurology*, 60(5). <https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.753>
- Ikeda, M., Fukuhara, R., Shigenobu, K., Hokoishi, K., Maki, N., Nebu, A., Komori, K., & Tanabe, H. (2004). Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly

- people in the community: Findings from the first Nakayama study. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Vol. 75, Issue 1).
- Jansen, I. E., Savage, J. E., Watanabe, K., Bryois, J., Williams, D. M., Steinberg, S., Sealock, J., Karlsson, I. K., Hägg, S., Athanasiu, L., Voyle, N., Proitsi, P., Witoelar, A., Stringer, S., Aarsland, D., Almdahl, I. S., Andersen, F., Bergh, S., Bettella, F., ... Posthuma, D. (2019). Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk (*Nature Genetics*, (2019), 51, 3, (404-413), 10.1038/s41588-018-0311-9). In *Nature Genetics* (Vol. 51, Issue 2, pp. 404–413). <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0573-x>
- Jorm, A. F., & Jolley, D. (1998). The incidence of dementia: A meta-analysis. *Neurology*, 51(3). <https://doi.org/10.1212/WNL.51.3.728>
- Kessing, L. V., Søndergård, L., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2009). Antidepressants and dementia. *Journal of Affective Disorders*, 117(1–2), 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.020>
- Kessing, L. V., & Andersen, P. K. (2004). Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(12). <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.031773>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. In *Archives of General Psychiatry* (Vol. 62, Issue 6). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Kiloh, L. G. (1961). Pseudo-Dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 37(4). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1961.tb07367.x>
- Lang, L., Clifford, A., Wei, L., Zhang, D., Leung, D., Augustine, G., Danat, I. M., Zhou, W., Copeland, J. R., Anstey, K. J., & Chen, R. (2017). Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: A systematic literature review and a meta-analysis. In *BMJ Open* (Vol. 7, Issue 2). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011146>
- Leitsalu, L., Haller, T., Esko, T., Tammesoo, M. L., Alavere, H., Snieder, H., Perola, M., Ng, P. C., Mägi, R., Milani, L., Fischer, K., & Metspalu, A. (2015). Cohort profile: Estonian biobank of the Estonian genome center, university of Tartu. *International Journal of*

- Epidemiology*, 44(4). <https://doi.org/10.1093/ije/dyt268>
- Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: From research tools to clinical instruments. In *Genome Medicine* (Vol. 12, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>
- Li, J., Wu, Y., Zhang, D., & Nie, J. (2020). Associations between heart failure and risk of dementia: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, 99(5). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018492>
- Licher, S., Ahmad, S., Karamujić-Čomić, H., Voortman, T., Leening, M. J. G., Ikram, M. A., & Ikram, M. K. (2019). Genetic predisposition, modifiable-risk-factor profile and long-term dementia risk in the general population. *Nature Medicine*, 25(9). <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0547-7>
- Licht-Strunk, E., van der Windt, D. A. W. M., van Marwijk, H. W. J., de Haan, M., & Beekman, A. T. F. (2007). The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A systematic review. In *Family Practice* (Vol. 24, Issue 2). <https://doi.org/10.1093/fampra/cml071>
- Llewellyn, D. J., Lourida, I., Hannon, E., Littlejohns, T. J., Langa, K. M., Hyppönen, E., & Kuźma, E. (2019). Association of Lifestyle and Genetic Risk with Incidence of Dementia. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 322(5). <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9879>
- Marden, J. R., Walter, S., Tchetgen Tchetgen, E. J., Kawachi, I., & Glymour, M. M. (2014). Validation of a polygenic risk score for dementia in black and white individuals. *Brain and Behavior*, 4(5). <https://doi.org/10.1002/brb3.248>
- Mirza, S. S., Wolters, F. J., Swanson, S. A., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Tiemeier, H., & Ikram, M. A. (2016). 10-Year Trajectories of Depressive Symptoms and Risk of Dementia: a Population-Based Study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 628–635. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00097-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00097-3)
- Moreno-Agostino, D., Wu, Y. T., Daskalopoulou, C., Hasan, M. T., Huisman, M., & Prina, M. (2021). Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 281). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>
- Morgenstern, H., & Thomas, D. (1993). Principles of study design in environmental

- epidemiology. In *Environmental Health Perspectives* (Vol. 101, Issue SUPPL. 4).  
<https://doi.org/10.1289/ehp.93101s423>
- Olfson, M., & Marcus, S. C. (2009). National patterns in antidepressant medication treatment. *Archives of General Psychiatry*, 66(8). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.81>
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(5). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.530>
- Paciaroni, M., & Bogousslavsky, J. (2013). Connecting cardiovascular disease and dementia: further evidence. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 2, Issue 6).  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000656>
- Patten, K. T., & Lein, P. J. (2019). Gene-environment interactions determine risk for dementia: the influence of lifestyle on genetic risk for dementia. *Annals of Translational Medicine*, 7(S8). <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.155>
- Pieper, N. T., Grossi, C. M., Chan, W., Loke, Y. K., Savva, G. M., Haroulis, C., Steel, N., Fox, C., Maidment, I. D., Arthur, A. J., Myint, P. K., Smith, T. O., Robinson, L., Matthews, F. E., Brayne, C., & Richardson, K. (2020). OUP accepted manuscript. *Age And Ageing*, 1–9.  
<https://doi.org/10.1093/ageing/afaa090>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*.  
<https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Ravimiamet. (2020). *Ravimiameti statistika aastaraamat*.  
[https://ravimiamet.ee/sites/default/files/ra\\_statistika\\_aastaraamat\\_2020.pdf](https://ravimiamet.ee/sites/default/files/ra_statistika_aastaraamat_2020.pdf)
- Rhee, T. G., Choi, Y. C., Ouellet, G. M., & Ross, J. S. (2018). National Prescribing Trends for High-Risk Anticholinergic Medications in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(7). <https://doi.org/10.1111/jgs.15357>
- Richardson, K., Fox, C., Maidment, I., Steel, N., Loke, Y. K., Arthur, A., Myint, P. K., Grossi, C. M., Mattishent, K., Bennett, K., Campbell, N. L., Boustani, M., Robinson, L., Brayne, C., Matthews, F. E., & Savva, G. M. (2018). Anticholinergic drugs and risk of dementia: Case-control study. *The BMJ*, 361, 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1315>
- Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014). Global epidemiology of dementia: Alzheimer's



- and vascular types. *BioMed Research International*, 2014.  
<https://doi.org/10.1155/2014/908915>
- Roy, R., Niccolini, F., Pagano, G., & Politis, M. (2016). Cholinergic imaging in dementia spectrum disorders. In *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (Vol. 43, Issue 7). <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3349-x>
- Santabárbara, J., Villagrasa, B., & Gracia-García, P. (2020). Does depression increase the risk of dementia? Updated meta-analysis of prospective studies. In *Actas Espanolas de Psiquiatria* (Vol. 48, Issue 4).
- Shilyansky, C., Williams, L. M., Gyurak, A., Harris, A., Usherwood, T., & Etkin, A. (2016). Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: A randomised longitudinal study. *The Lancet Psychiatry*, 3(5). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00012-2)
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3).  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Starkstein, S. E., Ingram, L., Garau, M. L., & Mizrahi, R. (2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(8).  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.052795>
- Steinberg, M., Shao, H., Zandi, P., Lyketsos, C. G., Welsh-Bohmer, K. A., Norton, M. C., Breitner, J. C. S., Steffens, D. C., Tschanz, J. A. T., Hayden, K., Brewer, C., Calvert, T., McCart, M., Newman, T., Pfister, R., Sassano, N., Werstack, J., Anthony, J., Bigler, E., ... Zandi, P. (2008). Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache county study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2).  
<https://doi.org/10.1002/gps.1858>
- Tanno, Y., Okuizumi, K., & Tsuji, S. (1998). mtDNA polymorphisms in Japanese sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 19(SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(98\)00028-1](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(98)00028-1)

- Then, C. K., Chi, N. F., Chung, K. H., Kuo, L., Liu, K. H., Hu, C. J., Shen, S. C., & Lin, Y. K. (2017). Risk analysis of use of different classes of antidepressants on subsequent dementia: A nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS ONE*, *12*(4).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175187>
- Tune, L. E. (2001). Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, *62*(SUPPL. 22).
- Vilhjálmsson, B. J., Yang, J., Finucane, H. K., Gusev, A., Lindström, S., Ripke, S., Genovese, G., Loh, P. R., Bhatia, G., Do, R., Hayeck, T., Won, H. H., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., ... Price, A. L. (2015). Modeling Linkage Disequilibrium Increases Accuracy of Polygenic Risk Scores. *American Journal of Human Genetics*, *97*(4). <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.09.001>
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., Cedazo-Minguez, A., Dubois, B., Edvardsson, D., Feldman, H., Fratiglioni, L., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Georges, J., Graff, C., Iqbal, K., Jessen, F., Johansson, G., Jönsson, L., ... Zetterberg, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. In *The Lancet Neurology* (Vol. 15, Issue 5). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4)
- Yang, D., Chen, M., & Russo-Neustadt, A. (2012). Antidepressants are neuroprotective against nutrient deprivation stress in rat hippocampal neurons. *European Journal of Neuroscience*, *36*(5). <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08187.x>

Mina, Triinu Ojalo,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose “Depressiooni ja antidepressantide kasutuse seosed dementsuse ja Alzheimeri tõve geneetilise riskiga”, mille juhendaja on Kelli Lehto,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi Dspace'i lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi Dspace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 24.05. 2021