

# **Depressive symptomer og helse relatert livskvalitet i tidlig fase av Parkinson sykdom**



**Universitetet  
i Stavanger**

**Institutt for helsefag**

**Master i helsevitenskap, valgfri fordypning**

**Masteroppgave (50 studiepoeng)**

**Masterkandidat: Veslemøy Hamre Frantzen**

**Veileder: Kristin Akerjordet**

**Biveilder: Aleksander Hagen Erga**

**Mai 2017**

# MASTERSTUDIUM I HELSEVITENSKAP

## MASTEROPPGAVE

**SEMESTER:**

Høst 2016/vår 2017

**FORFATTER/MASTERKANDIDAT:** Veslemøy Hamre Frantzen

**VEILEDER:** Kristin Akerjordet

**BIVEILEDER:** Aleksander Hagen Erga

**TITEL PÅ MASTEROPPGAVE:****Nordisk tittel:**

Depressive symptomer og helsereelatert livskvalitet i tidlig fase av Parkinson sykdom.

**Engelsk tittel:**

Depressive symptoms and health-related quality of life in early Parkinson`s disease.

**EMNEORD/STIKKORD:**

Parkinson sykdom, depressive symptomer, helsereelatert livskvalitet.

**ANTALL SIDER:** 87 sider (inkludert vedlegg)

**STAVANGER 23.05.2017**

## Sammendrag

Det anslås at ca. 8000 mennesker lever med Parkinson sykdom i Norge per i dag. Parkinson sykdom er en progredierende neurodegenerativ sykdom, og assosieres med motoriske symptomer som tremor, rigiditet og bradykinesi. Sykdomsbildet er komplekst og innebærer også ulike ikke-motoriske symptomer, deriblant autonome, nevropsykiatriske og kognitive plager. Nevropsykiatriske symptomer kan være depresjon, psykose, angst og tvangshandlinger, og en av de vanligste er depresjon. Tallene varierer, men så mange som 35 % av pasientene opplever å bli deprimert i løpet av sykdomsperioden. Depresjon kan få alvorlige konsekvenser for pasientens livskvalitet, graden av motoriske symptomer, tidspunkt for initiering av tiltak og graden av hjelp som settes inn, og er en kilde til økt pårørendebelastning.

Tidlig fase av Parkinson sykdom innebærer store livsendringer både praktisk, psykisk og fysisk. Samtidig er den tidlige sykdomsfasen forbundet med høyere forekomst av depresjon. Mye av forskningen gjort på depresjon ved Parkinson sykdom tar utgangspunkt i klinisk depresjon. Samtidig vil milde depressive symptomer som ikke imøtekommer den kliniske depresjonsdiagnosen kunne være av betydning for pasienter med Parkinson sykdom.

Oppgavens fokus er å belyse depressive symptomer i tidlig fase av PS, med utgangspunkt i en longitudinell prospektiv kohort studie (Park Vest studien). Depressive symptomer vil studeres i sammenheng med motoriske symptomer, funksjonsnivå relatert til motoriske symptomer samt mulig effekt på opplevd helse relatert livskvalitet over tid første året etter diagnosetidspunkt.

Resultatene viser at forekomst av depressive symptomer er høyere hos pasienter med Parkinson sykdom enn i normalbefolkningen, samt at depressive symptomer påvirker deres helse relaterte livskvalitet. Første året etter diagnosen er det en tendens til at pasienter som får depressive symptomer opplever reduksjon på enkelte helse relaterte livskvalitets dimensjoner, samt reduksjon av sitt daglige funksjonsnivå.

Resultatet tydeliggjør at det er viktig med kunnskap hos både helsepersonell, pasienter og pårørende slik at depressive symptomer gjenkjennes i et komplekst sykdomsbilde og adresseres. Det vil kunne være et bidrag til at pasienter med Parkinson sykdom få bedret sin livskvalitet. Bidrag til å bevare god livskvalitet ved kronisk sykdom en god investering både i individ- og samfunns perspektiv.

## Summary

It is estimated that approximately 8,000 people live with Parkinson's disease in Norway today. Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disease and are associated with motor symptoms such as tremor, rigidity and bradykinesia. The disease is complex and also involves non-motor symptoms, including autonomic, neuropsychiatric and cognitive symptoms. Neuropsychiatric symptoms may include depression, psychosis, anxiety and compulsive behavior. One of the most common neuropsychiatric disorders is depression. The numbers vary, but as many as 35 % of patients experience having depressive symptoms during the disease period. Depression may have serious consequences for the patient's quality of life, the degree of motor symptoms, the time of initiation of treatment and the level of assistance that are given, and is a source to increased caregiver`s burden.

Early phase of Parkinson's disease is a time characterized by major changes in life, practical, mentally and physical. At the same time, the early disease phase is associated with a higher prevalence of depression. Much of the research done on depression in Parkinson's disease is based on clinical depression. At the same time, depressive symptoms that fail to meet the criteria for a clinical depression diagnosis may be of importance to patients with Parkinson's disease.

The focus of the study is to illuminate depressive symptoms in the early phase of PS, based on a longitudinal prospective cohort study (Park Vest study). Depressive symptoms during the first year after diagnosis will be studied in conjunction with motor symptoms, functional level related to motor symptoms as well as possible effects on perceived health-related quality of life.

The results of the study show that the incidence of depressive symptoms is higher in patients with Parkinson's disease than in the normal population, and that depressive symptoms affect their health-related quality of life. During the first year after diagnosis, patients with depressive symptoms experience a reduction in some dimensions of health-related quality of life, as well as a reduction in their daily functioning.

The results elucidate the importance of knowledge in healthcare professionals, patients and relatives so that depressive symptoms are recognized and addressed. Thus, patients with Parkinson's disease can improve their quality of life. Contribution to maintaining good quality of life in chronic illness is a good investment both in an individual- and community perspective.

## Førord

Etter mange år med klinisk praksis som sykepleier innen akuttpsykiatrisk arbeid, har det vært en utfordring å entre den akademiske verden. Overgangen fra å ta avgjørelser på stedet til å tenke de lange tanker og forsøke å se de store perspektiver har vært utfordrende. Derfor føler jeg meg heldig som har hatt så mange flinke og oppmuntrende mennesker som har hjulpet meg på veien mot en ferdig mastergrad. Alle fortjener en takk!

Først og fremst må jeg rette takk til mine veiledere, Kristin Akerjordet og Aleksander Hagen Erga som tålmodig har ledet meg fra start til ferdig resultat. Med deres ulike faglige bakgrunn har de utfyllt hverandre tilnærmet perfekt.

Takk Kristin for at du tok imot meg med åpne armer og et smil da jeg uten avtale banket på døren din og spurte om du ville være min veileder. Det har preget resten av samarbeidet vårt. Jeg har opplevd å få stor tillit og frihet i arbeidet, samtidig som du alltid har vært tilgjengelig. Prosjektet har i perioder følt i overkant komplekst, og du har hjulpet meg i å se det store bildet og den røde tråden.

Takk Aleksander for ditt ulastelige humør og pedagogiske evner. Med kontor «rett ned i gangen» har det vært lett å svinge innom for å spille ball når prosessen har låst seg. Du har tålt store og små, gode og mindre gode spørsmål og alltid sendt meg litt roligere ut døren. Vi har også delt noen statistiske utfordringer, og uten din kompetanse hadde ikke dette vært gjennomførbart.

En stor takk må rettes til alle de pasienter og kontrollpersoner som har vært, og er en del av Park Vest prosjektet. Jeg er takknemlig og ydmyk for at de lar andre få et innblikk i deres liv og utfordringer.

Min tidligere erfaring med Parkinson relatert arbeid var begrenset, og disse to årene har vært en prosess med og steg for steg bygge kompetanse innen et nytt fagfelt. I det har fagmiljøet ved Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser vært viktig. Gjennom å få presentere prosjektet i plenum flere ganger har jeg fått mange innspill. Noe som kan være en røff opplevelse når en er «nybegynner», men har vist seg uvurderlig i prosessen. Ved NKB har alle vært en kilde til inspirasjon og kunnskap, og dører har vært åpne når jeg har hatt spørsmål.

Takk til medstudenter for gode samtaler, støtte og vennskap. Solveig og Stina- det har vært fint med selskap i den kvantitative verden.

Takk til Sissel- for et trygt og kjent ansikt ved studieoppstart, og for små oppmuntringer underveis!

Lise- dine råd og innspill inspirerte meg til å gjøre noen riktige valg tidlig i masterforløpet. Du åpnet også noen viktige dører, takk!

Takk til mine foreldre for oppmuntring og støtte, og for at jeg har kunnet ringe både når jeg har vært fornøyd med meg selv og når alt buttrer imot. Takk for å ha gitt meg verdier og interesser som har vært viktige underveis- mang en time er blitt brukt i naturen, hvor tankene har fått flyte fritt. Det har vært en viktig kilde til livskvalitet for meg.

Sist, men ikke minst- takk til min fantastiske, tålmodige familie. Jan tore for å ha latt meg bruke helger og kvelder på kontoret. For at du tålmodig har lest korrektur, og kommet med små IKT-tips i en travel hverdag. Sofie og Åsmund for å ha tålt at mamma tidvis har vært noe distré. Jeg vet de deler min glede over at oppgaven nå er levert!

Stavanger 22. mai 2017

Veslemøy Hamre Frantzen

## Innholdsfortegnelse

Sammendrag .....	2
Forord .....	4
1 Innledning.....	8
1.1 Bakgrunn for valg av tema.....	8
1.2 Tidligere forskning på området .....	9
1.2.1 Parkinson sykdom og depressive symptomer .....	9
1.2.2 Helserelatert livskvalitet.....	12
2 Hensikt, problemstilling og forskningsspørsmål .....	13
3 Teoretisk perspektiv .....	15
3.1 DEL 1 Klinisk teori- Parkinson sykdom.....	15
3.1.1 Behandlingsalternativer .....	17
3.2 Depresjon ved Parkinson sykdom .....	20
3.2.1 Behandlingsalternativer .....	22
3.2.2 Diagnostiske utfordringer.....	23
3.3 DEL 2: Helse og livskvalitet .....	25
3.3.1 Helserelatert livskvalitet.....	26
3.3.2 Hvordan måle livskvalitet/helserelatert livskvalitet.....	27
3.3.3 Livskvalitet og kronisk sykdom .....	29
3.3.4 Helserelatert livskvalitet hos mennesker med Parkinson sykdom.....	31
3.4 Oppsummering teori .....	34
4 Metode .....	35
4.1 Design .....	35
4.2 Forskningsetiske vurderinger .....	38
4.3 Utvalg.....	39
4.4 Valg av måleverktøy .....	39
4.4.1 Montgomery-Åsberg Deression Rating scale (MADRS).....	40
4.4.2 The Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS).....	41
4.4.3 36-Item Short Form Survey (SF-36) .....	43
4.4.4 Mini-Mental State Examination(MMSE) .....	45
4.5 Statistiske analyser .....	46
4.5.1 Faktoranalyse .....	47
4.5.2 Gruppeforskjeller og utvikling over tid.....	47
5 Resultat.....	50
5.1 Faktoranalyse .....	50

5.2	Baseline karakteristikker på pasienter og kontrollpersoner .....	51
5.3	Faktorer assosiert med depresjonsstatus ved diagnosetidspunkt.....	51
5.4	Prevalens av depressive symptomer over tid .....	53
5.5	Utviklingen i depressive symptomer, kliniske symptomer og helse relatert livskvalitet .....	54
6	Diskusjon .....	55
6.1	Forekomsten av depressive symptomer ved diagnosetidspunktet. ....	55
6.2	Lavere HRL skår hos pasientutvalget.....	57
6.3	Hvilke faktorer er assosiert med depressive symptomer på diagnosetidspunktet?.....	59
6.4	Utviklingen i depressive symptomer, kliniske symptomer og helse relatert livskvalitet .....	60
6.4.1	Pasienter som får depressive symptomer første året etter diagnosetidspunkt .....	62
6.5	Metodologiske vurderinger .....	65
7	Konklusjon .....	68
	Litteraturliste .....	71
	Vedlegg.....	78
	Vedlegg 1: Flytdiagram pasient- og kontrollutvalg.....	79
	Vedlegg 2: Tabell 6.....	80
	Vedlegg 3: Grafisk fremstilling av endring over tid.....	81
	Vedlegg 4: Søknad om tilgang til data.....	84
	Vedlegg 5: Godkjenning av masterprosjekt ved SUS.....	86
	Vedlegg 6: Forkortelser.....	87



# 1 Innledning

## 1.1 Bakgrunn for valg av tema

Fokuset for denne oppgaven er å studere i hvilken grad depressive symptomer er av betydning for kliniske aspekt og helse relatert livskvalitet hos pasienter i tidlig fase av Parkinson sykdom (PS). Som resultat av forlenget levealder og flere eldre vil forekomsten av aldersrelaterte sykdommer øke. Flere av disse lidelsene er komplekse og innebærer stor inngripen i menneskers liv. En av sykdommene som øker i frekvens med høyere levealder er Parkinson sykdom (PS). Spesielt gjelder det i land med høy levealder og hos mennesker over 60 år (Cummings & Masterman, 1999). Det forventes at sykdomstilfellene vil fordoble seg frem mot 2030 på grunn av økende levealder (Bach, Ziegler, Deuschl, Dodel, & Doblhammer-Reiter, 2011). PS har et todelt symptom bilde med både motoriske og ikke-motoriske symptomer. Ikke-motoriske symptomer kan være psykiatriske symptomer, tretthet, nedsatt energi og initiativ, nedsatt luktesans, søvnevansker, problemer med utføring og vannlatingsforstyrrelser (Nasjonale kompetansetjeneste for Bevegelsesforstyrrelser [NKB], 2010). Deler av de ikke-motoriske symptomene kan grupperes i nevropsykiatriske symptomer, og inkluderer depresjon, angst, kognitiv svekkelse, psykose, søvnforstyrrelser og atferdsforstyrrelser (Menza & Marsh, 2006). Nevropsykiatriske symptomer representerer en viktig utfordring i arbeidet med å optimalisere den hjelp som tilbys pasienter med PS. Depresjon er et av de hyppigst forekommende nevropsykiatriske symptom ved PS. Depresjon kan påvirke sykdomsforløpet til andre sykdommer, både somatiske og psykiatriske (Dahl & Grov, 2014).

Tilstedeværelse av melankoli for pasienter med PS ble første gang beskrevet av James Parkinson i 1817 (Parkinson, 2002). Han uttalte at; «A more melancholy object I never beheld.» (Menza & Marsh, 2006, s. 119). En gjennomgang av studier gjort på depresjon ved PS viser at over 35 % av pasientene opplever depressive symptomer i løpet av sykdomsperioden (Dag Aarsland, Pahlhagen, Ballard, Ehrt, & Svenningsson, 2012). Tallene på forekomst av depresjon ved PS varierer i stor grad da det benyttes ulike definisjoner på depresjon, - samt at depresjon har fellestrekk med PS spesifikke symptomer som redusert ansiktsmimikk, søvnløshet, psykomotoriske endringer og fatigue. I tillegg finner en gjerne depresjon samtidig med andre nevropsykiatriske symptomer som angst, psykose og kognitiv reduksjon, hvilket kompliserer vurderingen av pasientens depressive status (Menza & Marsh, 2006). Dette er faktorer som bidrar til at diagnostiseringen av depresjon ved PS er utfordrende.

Å bli diagnostisert med en alvorlig kronisk sykdom vil som regel ledsages av vesentlige endringer for pasienten, og vil kunne føre til endringer i deres helse relaterte livskvalitet (HRL). Depressiv status har, sammen med andre ikke motoriske symptomer, signifikant effekt på pasienters HRL både i tidlig fase av sykdommen og senere i forløpet (Duncan et al., 2013; Qin et al., 2009). Depresjon viser seg også å være et av de aspekt ved PS som i stor grad påvirker pårørendes livskvalitet og helse relaterte livskvalitet negativt (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, & Forjaz, 2012). Mye av forskningen gjort på depresjon ved PS tar utgangspunkt i klinisk depresjon, hvor symptomene skal tilfredsstillende samme krav for alvorlighet og styrke som ved en depresjonsdiagnose. Mange med Parkinson sykdom opplever å ha depressive symptomer under satte diagnostiske kriterier. Til tross for at nivået av depressive symptomer ikke møter et visst nivå satt for å kunne gi en diagnose, vil pasienten kunne oppleve disse som relevante. Depressive symptomer tidlig i sykdomsforløpet er også funnet å være en risiko for moderat til alvorlig depresjon senere i sykdomsforløpet til PS (Aarsland et al., 2012). På bakgrunn av dette er det interessant å undersøke forekomsten av depressive symptomer, og i hvilken grad de påvirker det kliniske sykdomsbildet, med fokus på motorisk status, ADL funksjon (hverdagsfunksjon) og helse relatert livskvalitet hos mennesker med Parkinson sykdom.

## **1.2 Tidligere forskning på området**

Innledningsvis i prosjektet ble det gjort en litteraturgjennomgang av tidligere publiserte studier på Parkinson sykdom (PS) og henholdsvis depressive symptomer og helse relatert livskvalitet i tidlig fase av sykdommen. Forskningsgjennomgangen oppsummeres todelt. Depressive symptomer studert i sammenheng med Parkinson sykdom i tidlig fase, deretter depressive symptomer studert i sammenheng med helse relatert livskvalitet hos mennesker med Parkinson sykdom i tidlig fase.

Litteratursøk ble gjennomført ved bruk av søkemotorer som Oria og Pubmed gjennom nettsidene til biblioteket ved Universitetet i Stavanger, samt gjennomgang av referanselister i oversiktsartikler på temaet. Sentrale søkeord i litteratursøket; Parkinson`s disease, depressive symptoms, early stage, health related quality of life og longitudinal.

### **1.2.1 Parkinson sykdom og depressive symptomer**

Parkinson sykdom har et stort og rikt forskningsfelt, hvor det er gjort mye og omfattende forskning. Studiene inkludert i litteraturgjennomgangen belyser depresjon i tidlig fase av sykdommen. Enkelte tar utgangspunkt i begrepet depresjon andre i depressive symptomer, men bruken og definisjonen av begrepene er ikke konsis på tvers av studiene. Det tas forbehold om at ikke alle relevante studier for tematikken er funnet og beskrevet i litteraturgjennomgangen. Under følger en oppsummering av funnene i de gjennomgåtte studiene.

De fleste studier gjort på depresjon ved PS, berører depresjon som del av et større sykdomsbilde (ikke- motoriske-, nevropsykiatriske- og kliniske karakteristikk), hvor fenomenet studeres i sammenheng med ulike PS spesifikke faktorer (medikasjon, PS subtyper, motorfunksjon, kognitiv fungering). Ikke-motoriske symptomer forekommer hyppig hos PS pasienter (Erro et al., 2013; Khoo et al., 2013). Ikke-motoriske symptomer inkluderer også de nevropsykiatriske symptomene, hvor depresjon trekkes frem som et av de vanligste (Aarsland et al., 2009; Bugalho, Da Silva, Cargaleiro, Serra & Neto, 2012). Selv om en av studiene gjennomgått ikke trekker frem depresjon som et viktig ikke- motorisk symptom, finner de nedstemthet (low mood) hos 37 % av pasientene i utvalget (Khoo et al., 2013). Det eksisterer generelt enighet om at depresjon er en viktig del av sykdomsbildet ved tidlig fase av PS (Bugalho et al., 2012; Kang et al., 2005; Ravina et al., 2007; Spalletta et al., 2014). Depressive symptomer minker gjerne i forekomst den første tiden av Parkinson sykdom, hvilket settes i sammenheng med oppstart av PS spesifikk behandling i form av dopaminagonister (Bugalho et al., 2012; Erro et al., 2013). Det er funnet at depressive symptomer kan ha negativ effekt på kognitiv fungeringen hos PS pasienter, også i tidlig fase (Bugalho et al., 2012). Depresjon forbindes også med redusert ADL funksjon og økt behov for symptomatologisk behandling for de motoriske symptomer (Ravina et al., 2007). Dessverre opplever en stor andel av pasienter med PS og depresjon at de ikke får behandling for sine depressive symptomer (Cummings & Masterman, 1999; Ravina et al., 2007).

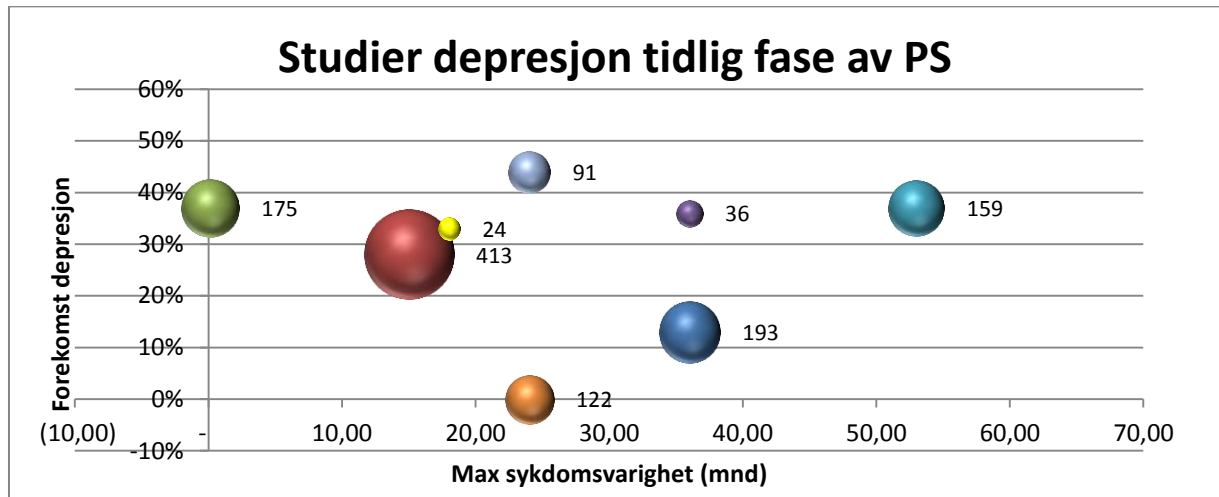
Litteraturgjennomgangen synliggjorde noen metodologiske punkter det var verdt å være oppmerksom på i egen forskning.

Forekomsten av depressive symptomer i litteraturgjennomgangen er sprikende. Ulik definisjon på tidlig fase kan være en forklaring, sammen med at det kan være et uttrykk for at det er et utfordrende fagfelt å studere på grunn av kompleksiteten.

Det opereres med svært ulike definisjoner på «tidlig fase» i de ulike studiene i litteraturgjennomgangen. Dette påpekes også i Pablo Martinez-Martins editorial (2014), hvor han understreker behovet for å inkludere en arbeidsdefinisjon på begrepet «tidlig fase» i fremtidige studier. Begrepet tidlig fase i studier gjort på depresjon i denne gjennomgangen strekker seg så langt som til fem år etter diagnosetidspunktet (Bugalho et al., 2012; Khoo et al., 2013).

Enkelte av studiene har bekvemlighetsutvalg med utvalgsstørrelser nede i 20-30 pasienter (Bugalho et al., 2012; Spalletta et al., 2014). Små utvalg øker risikoen for at sammenhenger ikke avdekkes på grunn av faren for type 2 feil, hvor signifikante gruppeforskjeller ikke fanges opp. Samtidig er bekvemlighetsutvalg gjort på de pasienter en har tilgjengelig på et gitt tidspunkt, hvilket *kan* bidra til at utvalget ikke er representativt for de fenomener en ønsker å studere. Få tidligere studier har

tilgang til kontrollutvalg som kan gi informasjon om funnene er noe en kan forvente å finne i normalpopulasjonen. Tre av studiene i litteraturgjennomgangen har tilgang til kontrollutvalg; en studerer depresjon ved et måletidspunkt (Aarsland et al., 2009), en bruker en definisjon av tidlig fase hvor medianen av sykdomsvarighet er 4,4 år (Khoo et al., 2013) og siste studie studerer depressive symptomer spesifikt assosiert med gangvansker (Lord, Galna, Coleman, Burn, & Rochester, 2013).



	Kang, G. A., Bronstein, J. M., Masterman, D. L., Redelings, M., Crum, J. A., & Ritz, B. (2005)
	Ravina, B., Camicioli, R., Como, P. G., Marsh, L., Jankovic, J., Weintraub, D., & Elm, J. (2007).
	Aarsland, D., Brønnick, K., Alves, G., Tysnes, O. B., Pedersen, K. F., Ehrt, U., & Larsen, J. P. (2009)
	Bugalho, P., Da Silva, J., Cargaleiro, I., Serra, M., & Neto, B. (2012)
	Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Coleman, S., O'Brien, J. T., Brooks, D. J., . . . Burn, D. J. (2013)
	Lord, S., Galna, B., Coleman, S., Burn, D., & Rochester, L. (2013).
	Erro, R., Picillo, M., Vitale, C., Amboni, M., Moccia, M., Longo, K., . . . Barone, P. (2013)
	Spalletta, G., Robinson, R. G., Cravello, L., Pontieri, F. E., Pierantozzi, M., Stefani, A., . . . Assogna, F. (2014)

Figur 1 Studier på depresjon i tidlig fase av Parkinson sykdom. Utvalgsstørrelsen er angitt ved hver studieboble.

Tidligere forskning på depresjon i tidlig fase av PS spriker både metodologisk og i funn av forekomst (se figur 1). Diskrepansen mellom de ulike studiene illustrerer at det er viktig å bruke en klart definert tidlig fase og et godt validert måleverktøy for depresjon sammen med en anbefalt cut-off som fanger opp depressive symptomer på nivå som er av betydning for pasienten. Samtidig er det en fordel å ha tilgang til sammenlignbare data fra et kontrollutvalg representativt for normalbefolkningen.

### 1.2.2 Helsereelatert livskvalitet

Helsereelatert livskvalitet (HRL) er et begrep som brukes om de aspekt ved et menneskes liv som ikke nødvendigvis knyttes direkte til sykdom spesifikt, men som en forventer kan bli påvirket av sykdom. Begrepet innbefatter i de fleste definisjoner den individuelle og subjektive opplevelsen og rommer aspekt som fysiske og psykologiske behov, funksjonsnivå, verdier og mål (Wahl & Hanestad, 2004).

Kunnskap om Parkinson sykdom og depresjon, sammen med at tidlig fase av sykdommen er preget av mange endringer for et menneske, gjør det naturlig å anta at det eksisterer sammenhenger mellom depressive symptomer, motoriske symptomer og HRL, men at disse er svært komplekse. Jeg har gjennomgått tre studier gjort på HRL hos pasienter i tidlig fase av sykdommen, hvor også depresjon/depressive symptomer er inkludert. Alle de tre studiene finner en sammenheng mellom ikke- motoriske symptomer og HRL (Duncan et al., 2013; Müller, Assmus, Herlofson, Larsen, & Tysnes, 2013; Qin et al., 2009). To av studiene ser på depresjon som en del av et større bilde, for eksempel ikke- motoriske eller nevropsykiatriske symptom (Duncan et al., 2013; Müller et al., 2013). Den tredje studien studerer spesifikt depressive symptomer i tidlig fase (Qin et al., 2009).

Den ene studien beskriver HRL ved bruk av 39-item Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-39), og konkluderer med at kognitive, nevropsykiatriske symptomer og søvnforstyrrelser er assosiert med redusert velvære. De finner også en klar forskjell i HRL mellom pasienter og kontrollpersoner (Duncan et al., 2013). Studien bruker sykdomsspesifikt verktøy, hvilket er mindre hensiktsmessig i undersøkelsen av kontrollutvalget. En generisk måling av HRL gir informasjon om den generelle helsetilstand og livskvalitet og ikke bare informasjon om spesifikke problemer knyttet til sykdomsdiagnosen.

En studie gjort på den relative betydningen av motoriske- og ikke-motoriske symptomer på HRL, viste at depresjon var en dominerende bidragsyter til redusert livskvalitet ved diagnosetidspunktet, før behandling var iverksatt, men at dette minsker etter tre år (Müller et al., 2013). Helsereelatert livskvalitet ble målt ved bruk av sumskårene på mental og fysisk helse, som ikke er funnet valide i målingen av helsereelatert livskvalitet ved PS (Hagell, Törnqvist, & Hobart, 2008).

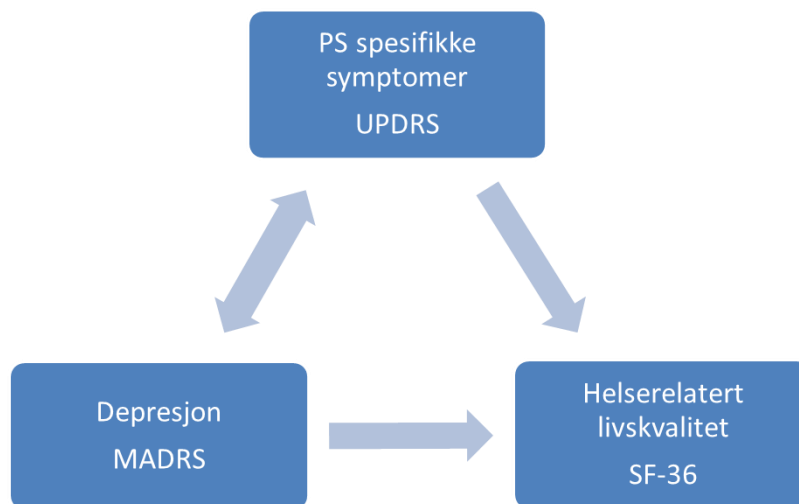
En studie gjort på depressive symptomers påvirkning på HRL i tidlig fase av sykdommen hos et stort utvalg pasienter (n= 391), finner en sammenheng mellom depressive symptomer og den totale livskvalitetsmålingen, inkludert flere av underdimensjonene som måles med 36-Item Short Form Survey (SF-36) (Qin et al., 2009). Definisjonen på tidlig fase i den studien er satt til kortere sykdomsvarighet enn 5 år. Studien har brukt Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD) til å måle depressive symptomer. CESD er imidlertid funnet å ha ikke tilfredsstillende

sensitivitet ved måling av depresjon hos ved Parkinson sykdom, og det er anbefalt ytterligere studier for å avklare om CESD er et relevant måleverktøy ved mild depresjon (Williams et al., 2012).

Tidligere forskning underbygger at det er relevant å studere helse relatert livskvalitet i relasjon til depressive symptomer hos pasienter med Parkinson sykdom. Samtidig tydeliggjør de viktigheten av å bruke valide mål og måleverktøy i studier på HRL hos PS pasienter.

## 2 Hensikt, problemstilling og forskningsspørsmål

Hensikten med denne studien er å belyse depressive symptomer i tidlig fase av PS, og svare på om depressive symptomer er av betydning for de kliniske aspekt og pasientenes helse relaterte livskvalitet, slik depresjon har vist seg å være. Forskningsgjennomgangen viser at sykdomsbildet til depresjon ved Parkinson sykdom er komplekst, men en kan trekke opp noen påvirkningsretninger (se figur 2).



Figur 2 Påvirkningsretninger ved depresjon i tidlig fase av Parkinson sykdom

Depresjon er av betydning for pasientenes helse relaterte livskvalitet, samtidig som en mener det påvirker det kliniske bildet innen motoriske symptomer og ADL funksjon. Samtidig tyder forskning på at også *depressive symptomer* er av relevans for pasientene (Qin et al., 2009; Ravina et al., 2007).

Et ledd i å studere depressive symptomer, relatert til viktigheten av å bruke et måleverktøy valid til bruk ved Parkinson sykdom, blir å undersøke hvorvidt MADRS har tilfredsstillende psykometriske egenskaper.

Overordnet problemstilling for studien er; er *depressive symptomer* av betydning for helse relatert livskvalitet og kliniske aspekt, som ADL funksjon og motoriske symptomer, hos pasienter med Parkinson sykdom i tidlig fase?

Med utgangspunkt i overordnet problemstilling vil oppgaven belyse temaet ved å besvare følgende forskningsspørsmål;

*Hva er forekomsten av depressive symptomer ved diagnosetidspunkt hos et utvalg pasienter med Parkinson sykdom og en alder- og kjønns matchet kontrollgruppe?*

*Hvilke faktorer er assosiert med depressive symptomer på diagnosetidspunktet med fokus på motoriske symptomer, ADL funksjon og helse relatert livskvalitet?*

*Hvordan er utviklingen av depressive symptomer hos pasientutvalget, første året etter diagnosetidspunkt, studert i sammenheng med motoriske symptomer, ADL funksjon og helse relatert livskvalitet?*

Den tidlige fasen av sykdommen er en kompleks tid hvor mange faktorer spiller inn på pasientens helseopplevelse. Med et teoretisk rammeverk med fokus på helhetlig tilnærming til helse hos individet, ønsker denne studien å belyse depressive symptomer i tidlig fase. Studien gjøres på helseopplysninger innhentet i Park vest studien, en populasjonsbasert multisenter studie, med tilgang til pasient- og kontrollutvalg. Muligheten til å studere depressive symptomer i en klart definert tidlig fase av Parkinson sykdom i et populasjonsbasert pasientutvalg med informasjon på klinisk status- og helse relatert livskvalitet over tid, samt muligheten til å sammenligne med en kontrollgruppe friske eldre er spennende. Tidlig fase defineres i denne studien fra diagnosetidspunkt, før behandlingstiltak er igangsatt, til et år etter diagnosetidspunktet hvor behandlingen er startet.

Målet med studien er å avdekke ny kunnskap som kan gi implikasjoner for den forståelsen helsepersonell har om depressive plager i tidlig fase av PS. En viktig oppgave i helsetjenesten ved økende forekomst av kronisk sykdom er å bidra til at den rammede kan mestre- og leve best mulig med sykdommen. Ytterligere kunnskap om depressive symptomers betydning for mennesker med PS kan forhåpentligvis bidra til at depressive symptomer adresseres før de blir mer alvorlige og utfordrende å behandle.

### 3 Teoretisk perspektiv

I et samfunnsperspektiv er det viktig å legge til rette for at flest mulig eldre får en fin alderdom med god helse og godt funksjonsnivå, slik at den enkelte kan klare seg med minst mulig hjelp og oppleve god livskvalitet. Folkehelse rapporten (Nasjonalt Folkehelseinstitutt, 2014) beskriver arbeidet med å bevare god helse hos eldre som en av de viktigste oppgavene både i et samfunnsøkonomisk- og individuelt perspektiv. Rapporten trekker frem fire nøkkelfaktorer for helse i eldre år;

- Høy kognitiv aktivitet
- Høy fysisk aktivitet
- Et aktivt sosialt liv
- Et godt kosthold

Parkinson sykdom med og uten depressive symptomer forventes, gjennom sine symptomer, å påvirke disse faktorene og dermed også true forutsetningene for god helse hos eldre.

Jeg ønsker i denne oppgaven å bruke en holistisk tilnærming til helse som bakteppe for arbeidet. Teoretisk utgangspunkt er perspektiver på helse, livskvalitet og kronisk sykdom. Gitt det sammensatte sykdomsbildet ved Parkinson sykdom og depresjon er det viktig med et klinisk teoretisk grunnlag for oppgaven. Teoretisk perspektiv presenteres derfor i to deler;

Del 1: Klinisk teori innen Parkinson sykdom og depresjon ved Parkinson sykdom.

Del 2: Teori på livskvalitetsbegrepet satt i sammenheng med det å leve med kronisk sykdom.

#### 3.1 DEL 1 Klinisk teori- Parkinson sykdom

I år er det 200 år siden James Parkinson (1755-1824) først beskrev det kliniske bildet til et utvalg mennesker han hadde observert i bybildet. I 1817 publiserte han «An essay on the shaking palsy» hvor han beskriver sykdommen som senere skulle oppkalles etter ham. Viktige kjernesymptomer beskrevet var hviletremor, unormal holdning og gange. Jean Martin Charcot tok opp tråden senere samme århundre og beskrev bradykinesi i tillegg til rigiditet, nedsatt styrke og skjelvinger. Charcot foreslo også at sykdommen skulle få navn etter Parkinson (Goetz, 2011). Siden den gang har vår kunnskap om Parkinson sykdom (PS) økt, men det er i dag fortsatt ukjente områder på Parkinsonkartet.



Det er enighet om at forekomst og utbredelse av PS øker med høyere alder, selv om det, sannsynligvis relatert til ulike metodologisk tilnærming, opereres med ulike tall. Nasjonalt folkehelseinstitutt (2014) viser til at ca. 1 % av befolkningen i alderen 50-70 år vil rammes av PS. Dette tallet øker til ca. 3 % i alderen over 85 år. Park Vest studien viste en årlig insidens på 13,7 per 100 000, med høyest insidens i aldersgruppen 70-80 år (Alves et al., 2009). Blant pasienter med PS er det en overvekt av menn, og en regner at menn får PS omkring 1,5 ganger oftere enn kvinner (Alves et al., 2009; Taylor, Cook, & Counsell, 2007).

En av hjernens funksjoner er å samordne og kontrollere kroppens bevegelser gjennom et komplisert samarbeid mellom flere transmittersubstanser, hjernens sentre og deres forbindelser. Parkinson sykdom er en kronisk, progressiv nevrodegenerativ sykdom. Sykdommen medfører aggregasjon og avleiring av alpha-synuklein i intercellulære Lewy-legemer, og nevropatologiske kjennetegn er tilstedeværelse av Lewy-legemer og uttalt tap av dopaminerge nevroner i Substantia Nigra (Alves, Forsaa, Pedersen, Gjerstad, & Larsen, 2008). Etter hvert som sykdommen utvikler seg, reduseres hjernens evne til å lagre dopamin, og stadig flere dopaminproduserende celler går tapt. Sykdommen starter ofte med beskjedne symptomer som vil utvikle seg gradvis over tid, både i alvorlighetsgrad og antall symptomer. Hvor fort sykdommen utvikler seg og hvilke symptomer som opptrer er individuelt. Noen har relativt få plager av sykdommen, og med hjelp av medikamenter et godt funksjonsnivå livet ut. For andre blir symptomene omfattende og medfører raskt betydelig tap av funksjonsnivå både kognitivt og motorisk.

Det foregår mye forskning på årsaken til Parkinsons sykdom, men foreløpig har ingen løst «gåten». Årsakssammenhengene er uklare, men mest sannsynlig er det en kombinasjon av genetiske faktorer avhengig av alder, samt kumulative miljøfaktorer som er årsaken til sykdommen (Menza & Marsh, 2006).

Diagnostisering av PS kan ta lang tid relatert til et komplekst sykdomsbilde med både motoriske og ikke-motoriske symptomer. Diagnosen kan ikke stilles ved blodprøve eller røntgenundersøkelse, men ved klinisk undersøkelse av en nevrolog eller lege. Diagnosen stilles vanligvis etter at de motoriske symptomene er manifest, og diagnostiske kriterier ved *klinisk sikker* PS er hviletremor i tillegg til minst to av følgende symptomer; akinesi, rigiditet eller posturale endringer (NKB, 2010). I tillegg skal symptomene være asymmetriske og pasienten skal oppleve god eller meget god effekt av dopaminerge medisiner. Diagnosen bekreftes vanligvis ved å måle effekt av medisiner mot symptomer på sykdommen (NKB, 2010).

### **Braaks hypotese**

I 2003 introduserte nevrologer en teori om at patologiske endringer typiske for Parkinson sykdom (PS) utvikler seg oppover i hjernestammen til høyere nivå, hvilket vil kunne gi et «forutsigbart» forløp av sykdommen; også kjent som Braaks hypotese (Braak et al., 2003). Dette innebærer, dersom korrekt, at man vil kunne ha en utvikling av sykdommen hvor de motoriske symptomene oppstår sekundært til andre symptomer, som gjerne er lettere å overse, som nedsatt luktesans, søvnevansker og problemer med vannlating og avføring. De patologiske endringene består i synukleinopati i de ikke-dopaminerge strukturene. Basert på sine studier foreslo Braak og kollegaene (2003) seks stadier av hjernepatologi, hvor de motoriske symptomene først oppstår på stadiet 3, når blant annet substantia nigra er rammet. Stadiet 1 og 2 beskrives som presymptomatiske og innebærer for eksempel nedsatt luktesans og forstoppelse. Stadie 5 og 6, hvor neocortex er rammet, innebærer for eksempel forverring i funksjonsevner og kognitiv fungering. Dette sammenfaller med det mer nyanserte bildet man har fått av sykdommen de siste 20 årene, hvor de ikke-motoriske symptomene har fått mer fokus. Ikke-motoriske symptomer oppstår ofte som beskrevet over i forkant av de motoriske forstyrrelsene og forverres utover i forløpet.

Braaks hypotese har siden lansering preget forskningen på PS. Men det har også kommet kritikk av hypotesen, blant annet av Burke, Dauer & Vansattel (2008). Denne baserer seg på at det ikke er funnet nevrologiske symptomer forenlig med PS hos individer som har hjerne synucleinopati tilsvarende Braak stadiet 4 til 6 post mortem. Sammenhengen mellom Braak stadiene og det kliniske bildet ved PS er derav ikke så klar som først antatt. Kritikere understreker at det er behov for videre studier for å kunne avklare en eventuell sikker sammenheng mellom synukleinopati og PS (Bruke et al. 2008).

#### **3.1.1 Behandlingsalternativer**

Behandlingsalternativene til Parkinson sykdom (PS) er flere, men sentrerer seg primært rundt symptomlette og forsøk på å bremse utviklingen av sykdommen. Det finnes per i dag ingen kjent behandling som helbreder sykdommen.

Tidspunkt for når symptomatisk behandling bør starte er det ikke klare retningslinjer for, og bør vurderes individuelt på grunnlag av pasientens livssituasjon. Så lenge sykdommen ikke innebærer et vesentlig sosialt funksjonstap, anbefaler en å vente med oppstart av medikamenter (NKB, 2010). Det er viktig at optimal diagnostikk og ikke- medikamentell behandling er på plass før en starter med medikamentell behandling.

Behandlingsalternativene supplerer hverandre og adresserer ulike aspekter ved sykdommen ut ifra hvor i forløpet pasienten er og hvordan sykdomsbildet er, og det skilles på medikamentell behandling og ikke- medikamentell behandling (NKB, 2010).

### *Ikke- medikamentell behandling:*

Målet er gjennom helhetlig tenkning å hjelpe pasienten og hans/hennes pårørende til å leve så godt som mulig med sykdommen. Følgende ikke- medikamentell behandling er i dag i bruk til pasienter med PS, hentet fra anbefalingen fra Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser i deres veileder for diagnostisering og behandling ved Parkinson sykdom (2010).

Informasjon til pasient og pårørende er viktig under helse sykdomsforløpet. Mange pasienter og pårørende etterlyser mer informasjon, og da gjerne på hva sykdommen innebærer for livet videre like mye som konkret informasjon om selve sykdommen. Uvitenhet gir grunnlag for fantasier og angst, og vil kunne gi pasienten en følelse av lite kontroll i eget liv. Det er viktig at informasjonen om diagnosen tilpasses den enkelte, og at helsepersonell er oppmerksomme på at pasienten kan ha behov for annen informasjon enn det klinikerens vektlegger (NKB, 2010). Tilstrekkelig informasjon tilpasset den enkelte vil bidra til å danne et grunnlag for mestring av egen sykdomssituasjon. Informasjonen bør gis både muntlig og skriftlig, i dialog med pasienten og eventuelt pårørende.

Fysioterapi har som mål å vedlikeholde eller forbedre funksjonsnivået, samt redusere komplikasjoner hos mennesker rammet av PS. Allerede i tidlig fase vil fysioterapi være et viktig tiltak for å forebygge inaktivitet og fremoverbøyd holdning, samtidig som en bygger kondisjon (Keus, Bloem, Hendriks, Bredero-Cohen, & Munneke, 2007; McGinley et al., 2012). Fysisk aktivitet i form av spaserturer, sammen med tilpasset fysioterapi og hjemme-treningsprogrammer er eksempler på tiltak.

Relatert til at musklene i hals og svelg kan rammes ved PS vil pasientene kunne oppleve for eksempel svak stemme, utydelig/urytmisk tale, tygge- og svelgevansker. Dette er symptomer som i stor grad vil kunne påvirke pasientens selvbylde, det sosiale liv og familiedynamikk (Miller, Noble, Jones, & Burn, 2006). Logopedi er viktig i behandlingen av disse symptomene og kan foregå i grupper eller individuelt. Pasientene kan lære konkrete teknikker eller ha utbytte av erfaringsutveksling (NKB, 2010).

Ergoterapi er viktig ovenfor mennesker med PS da de vil kunne oppleve utfordringer med å gjennomføre daglige gjøremål. Målet er at pasienten gjennom ulike tilpassede tiltak blir bedre i stand til å kunne delta i dagliglivets aktiviteter og være selvhjulpent i aktiviteter knyttet til hjem, arbeid og fritid (NKB, 2010).

Mennesker med PS kan oppleve ulike utfordringer knyttet til ernæring. Feil- og underernæring kan oppstå på grunn av sykdommen og bivirkninger av medisinene (Sheard, Ash, Silburn, & Kerr, 2011). Spesielt levodopa kan gi redusert appetitt, kvalme og nedsatt luktesans. Forstoppelse er en konsekvens av nedsatt tarmfunksjon. Svelgevansker kan gi krav til næringens konsistens. I tillegg konkurrerer levodopa med aminosyrer fra maten om opptaket til hjernen, og proteinrik kost vil kunne påvirke effekten av medikamentet (Marczewska et al., 2006). En tilpasning til proteinfattig kost vil kunne gi underernæring som allerede er en risiko ved PS. Det vil derfor kunne være nyttig med råd og veiledning fra ernæringsfysiologer til pasienter med Parkinson sykdom.

### ***Medikamentell behandling:***

Medikamentell behandling i tidlig fase er anbefalt til sykdomsmodulerende medikamenter av typen MAO-B hemmer og symptomatisk behandling i form av anti-Parkinson medikamenter av typen levodopa og dopaminagonister (Ferreira et al., 2013). Levodopa omdannes til dopamin i hjernen og fungerer som kroppens naturlige dopamin og binder seg til dopaminreseptorene i hjernen. Dopaminagonister etterligner det naturlige dopaminstoffet som produseres i hjernen, og binder seg til spesifikke dopaminreseptorer i hjernen. I følge behandlingsanbefalingen til Nasjonal Kompetansetjeneste for Bevegelsesforstyrrelser i deres veileder for diagnostisering og behandling ved Parkinson sykdom (2010) bør levodopa velges til pasienter over 70 år og dopaminagonister til yngre pasienter. Dette begrunnes med de mulige bivirkningene medikamentene medfører.

### ***Avansert behandling:***

Avansert behandling er et alternativ for dem som er svært symptomplaget og ikke oppnår tilfredsstillende effekt av medikamentell behandling. Avansert behandling kan være dyp hjernestimulering (DBS), apomorfin gitt ved subkutan infusjon eller duodenal infusjon av levodopa (Ferreira et al., 2013). De siste to alternativene er vanligvis aktuelle ved uforutsigbare motoriske fluktuasjoner, og indikasjonene skal vurderes ved innleggelse i nevrologisk avdeling. Dyp hjernestimulering er et kirurgisk alternativ, og skal på grunn av risikoen for komplikasjoner være et alternativ kun for pasienter med svært plagsomme symptomer som *ikke* lar seg kontrollere med medikamenter, som invalidiserende tremor og alvorlige motoriske fluktuasjoner (Ferreira et al., 2013). Ved DBS legges tynne stimuleringselektroder inn i hjernen og kobles til en pacemaker under huden på brystet. Elektrisk stimulering antas å hemme den normale hjerneaktiviteten og avhjelpe med symptomene (NKB, 2010). Grunnlaget for å starte opp avansert behandling baserer seg på en klinisk vurdering gjort av ansvarlig nevrologisk behandler. Det finnes per i dag ikke klare retningslinjer for når avansert behandling skal tilbys eller hvilken type som bør foretrekkes (Odin et al., 2015; Volkmann et al., 2013).

På grunn av det komplekse sykdomsbildet ved PS, vil flere funksjonsområder kunne rammes. Dette innebærer at flere faggrupper innen helsetjenesten må involveres i behandlingen, og et tverrfaglig samarbeid vil være essensielt. Erfaring viser dessverre at det kan være vanskelig å få til gode samarbeidsrutiner mellom faggruppene. Godt tverrfaglig samarbeid forutsetter både forpliktelse og fleksibilitet i helsetjenesten. Et hjelpemiddel ved behov for langvarige og koordinerte helsetjenester er *individuell plan*. Rett til individuell plan er en lovfestet rettighet for pasientene, jfr §2-5 i Pasient- og brukerrettighetsloven (2001). Samtidig er kommune- og spesialisthelsetjenesten pliktet å utarbeide individuell plan og samarbeide med andre tjenesteytere om planen, jfr §2-5 i Lov om spesialisthelsetjenesten m.m. (2001) og §7-1 i helse- og omsorgstjenesteloven (2016). Kommunen har eventuelt ansvar for å sette i gang og koordinere planen, imens spesialisthelsetjenesten skal varsle kommunen når det er behov for individuell plan. Uavhengig om en pasient med PS er i behov for *langvarige og koordinerte tjenester* i tidlig fase, er det viktig at helsepersonell har et tverrfaglig perspektiv gitt det sammensatte sykdomsbildet.

### 3.2 Depresjon ved Parkinson sykdom

Depresjon er en av de hyppigst forekommende nevropsykiatriske komplikasjonene ved Parkinson sykdom (Aarsland et al., 2012). Depressive symptomer påvirker et menneskes liv på mange plan og er en belastning for pårørende. Forskning viser for eksempel at depressive symptomer har betydning for funksjonsnivået hos eldre sammenlignbart med hva man ser ved kroniske somatiske lidelser som for eksempel diabetes og hjerte-/lungesykdommer (Cole & Dendukuri, 2003)

Det er av betydning at depresjon vurderes Parkinson spesifikt da en ser egne særtrekk ved det depressive bildet hos disse pasientene. Opplevelse av skyld og verdiløshet sammen med suicidal tanker er mindre fremtredende, mens tristhet og uro gjerne er mer fremtredende (Cummings & Masterman, 1999; Ehrt, Brønneck, Leentjens, Larsen, & Aarsland, 2006).

Forekomsten av depresjon ved Parkinson (PSd) varierer i ulike studier (Aarsland et al., 2012). Grunnene til dette kan være mange, som metodologiske valg, hvordan PSd defineres, hvilke diagnostiske kriterier som er brukt og det studerte utvalgets natur. En forskningsgjennomgang på forekomst av depresjon ved PS, viste at populasjonsbaserte studier fant lavere forekomst både innen klinisk depresjon og klinisk relevante depressive symptomer (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland, & Leentjens, 2008). Videre fant de at studier som brukte strukturerte intervjuer gav høyere forekomst av depresjon.

Det er ikke funnet noen klar sammenheng mellom forekomst og/eller grad av symptomer ved PSd og selve sykdomsutviklingen ved PS. Depressive plager kan være tilstede i hele sykdomsforløpet

(Cummings & Masterman, 1999). Det er også vist at depresjon forekommer før de motoriske symptomene påvises, men det er usikkert om dette kan forklares som en prodromal tilstand ved PS eller som en risikofaktor (Aarsland et al., 2012).

Depresjon har vist seg å være komorbid med andre ikke-motoriske symptomer som blant annet psykose, angst og kognitiv fungering (Weintraub, Holtzheimer, & McDonald, 2006). Psykotiske symptomer er mest vanlig i de senere fasene av PS, men forekommer også i tidlig fase (Marsh, 2006; Morgante et al., 2012). Eksempler på psykotiske symptomer er illusjoner, visuelle, auditive og taktile hallusinasjoner, samt vrangforestillinger (Marsh, 2006). Dopaminerg behandling kan være en bidragsyter til psykotiske symptomer i form av hallusinasjoner (Felleskatalogen, 2016; Morgante et al., 2012). Depresjon er funnet å være en underliggende faktor ved psykose hos Parkinson pasienter i tidlig fase av sykdommen (Morgante et al., 2012). Angst og depresjon oppstår ofte sammen, også hos pasienter med PS (Menza & Dobkin, 2006). En studie fra 2010 fant depresjon og angst hos de samme pasientene, men de viste seg å korrelere med ulike kliniske og terapeutiske egenskaper hos disse pasientene (Nègre-Pagès et al., 2010). Kognitiv svekkelse er en vanlig ikke-motorisk komplikasjon ved PS, som sannsynligvis forverres av samtidig depresjon (Weintraub et al., 2006). Sammenhengen mellom depresjon og kognitiv svekkelse er det konsensus om, men samtidig spriker funnene innen forskningen på denne sammenhengen i *tidlig fase* av PS. En studie på kognitiv fungering og nevropsykiatriske symptomer fra 2015 fant ikke assosiasjon mellom kognitiv fungering og depresjon i tidlig fase av sykdommen (Weintraub et al., 2015). Samtidig ble depresjon funnet å være en prediktor for kognitiv svekkelse i en studie på demografiske, motoriske og ikke-motoriske aspekts påvirkning på kognitiv fungering (Hu et al., 2014).

Depresjon ved Parkinson sykdom kan antas å ha et komplekst forklaringsbilde, med både psykologiske, genetiske og nevrobiologiske forklaringsfaktorer. En todeling som går igjen innen forskningen er den nevrobiologiske og reaktive. De første teoriene, inkludert James Parkinson egen, var at depressive symptomer kom som en reaksjon på det å ha en alvorlig sykdom og graden av symptomplager (Parkinson, 2002). Det er funnet at forekomsten og graden av depressive plager ikke nødvendigvis følger graden av symptomer eller funksjonsnedsettelse (Cummings & Masterman, 1999). I tillegg viser studier at mennesker med PS hadde høyere forekomst av depresjon enn andre sykdomsgrupper med lik funksjonsnedsettelse (Cole & Dendukuri, 2003). Dette har ført til at også nevrobiologiske forklaringer har blitt utforsket, og en har trukket frem sykdomsspesifikke dysfunksjoner i systemene for serotonin, noradrenalin og dopamin som bidragsytere til den høye forekomsten. Det er gjort mange studier som forsøker å skille forklaringsfaktorene fra hverandre, men det mistenkes at de er mange og komplekse. En forskningsoversikt fra 2011 viser til at depresjon kan oppstå i alle faser av sykdommen, og at det ikke kan dras noen klar konklusjon på årsaken til

depresjon ved PS med utgangspunkt i eksisterende forskning (Kano et al., 2011). Det er godt mulig vi må tåle at depresjon ved PS er et fenomen vi ikke kan forstå fullt ut, gitt det individuelle og komplekse sykdomsbildet ved PS.

### 3.2.1 Behandlingsalternativer

Behandlingsalternativer ved depresjon hos pasienter med Parkinson sykdom vil være støttebehandling, medikamentell behandling, elektrosjokkbehandling og psykoterapi (Menza & Marsh, 2006). De vanligste er medikamentell behandling, støttebehandling og/eller psykoterapi.

Valg av medikamentell behandling er utfordrende relatert til mulige interaksjoner og virkning. Serotoninreopptakshemmere (SSRI) er fortsatt det fortrukne medikamentelle valget for mange behandlere. Citalopram er det best utprøvde medikamentet av denne typen, med tanke på interaksjoner med parkinsonmedikasjon (NKB, 2010). Effekten av SSRI er svært usikker, og en kunnskapsoppsummering og meta- analyse antyder at SSRI ikke har bedre effekt enn placebo til denne pasientgruppen (Skapinakis et al., 2010). Aarsland et al. (2012) beskriver medikamenter med serotonerg og noradrenerg effekt som et behandlingsalternativ, men påpeker at studier viser varierende effekt av disse. Den mulige involveringen av dopamin i nevropatologien ved PSd, gir grunn til å mistenke at Parkinson spesifikk dopaminerg behandling kan ha antidepressiv effekt (Barone et al., 2010; Spalletta et al., 2014). Det eksisterer for lite forskning til at en kan konkludere på dette (Aarsland et al., 2012). Selv om sikkerheten og effekten av ulike medikamentelle behandlinger ikke er etablert hos PS pasienter, må eventuell risiko vurderes opp mot risikoen som følger en ubehandlet depressiv episode (Weintraub et al., 2006).

Psykoterapi, da spesielt kognitiv atferdsterapi, trekkes frem som et supplement, spesielt hos pasienter uten kognitiv reduksjon eller psykose (Aarsland et al., 2012; Dobkin et al., 2011). Det er gjort begrenset med forskning på effekten av psykoterapi ved depresjon hos PS pasienter, men en studie gjort på interpersonal psykoterapi tyder på effekt ved depresjon hos PS pasienter (Rubino, Young, & Dobkin, 2013). En kunnskapsoppsummering på effekten av kognitiv atferdsterapi ved ikke-motoriske symptomer ved PS konkluderte med at kognitiv atferdsterapi kunne ha en moderat og vedvarende effekt (Koychev & Okai, 2017). Pasienter kan vegre seg for å bruke flere medisiner i bekymring for bivirkninger, og da kan psykoterapi være et godt alternativ. Psykoterapi bør gis av helsepersonell som har opplæring i og erfaring med denne typen behandling (Koychev & Okai, 2017).

ECT (Electroconvulsive therapy) er et behandlingsalternativ ved alvorlig depresjon hvor annen behandling ikke gir effekt. ECT har vist seg å ha effekt både på motoriske og depressive symptomer, men varigheten av effekten er usikker (Aarsland et al., 2012; Weintraub et al., 2006).

### 3.2.2 Diagnostiske utfordringer

Depresjon kan vurderes på grunnlag av klinisk erfaring hos helsepersonell, men det anbefales å supplere de diagnostiske undersøkelsene med standardiserte spørreskjema (NKB, 2010). De vanligste diagnosesystemene for psykiske lidelser er the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) og ICD-10: psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser: kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer. Definisjonen på depresjon presentert i DSM-IV brukes i denne oppgaven, da den er mest utbredt i den internasjonale forskningen. Depresjon defineres i DSM-IV som en tilstand preget av symptomer som nedstemthet, redusert energinivå og aktivitetsnivå, redusert evne til å føle glede og interesse, søvnforstyrrelse, konsentrasjon og appetitt. Andre symptomer på depresjon kan være forestillinger om skyld og verdiløshet, uro og tanker om at livet ikke kan fortsette (American Psychiatric Association, 2005). Det skilles på ulike typer depresjon; varighet, alvorlighetsgrad på symptomene, konsekvenser for individet, samt pasientens historikk bestemmer diagnosen (American Psychiatric Association, 2005). Det eksisterer ikke Parkinson spesifikke diagnosekriterier for depresjon i eksisterende diagnosesystem. Tvert imot inneholder DSM-IV et kriterium under diagnostisering av depresjons sykdom som sier at en depresjonsdiagnose ikke kan settes dersom de depressive plagene «...are due to a general medical condition» (American Psychiatric Association, 2005, s.163). Ettersom det er uklart om de depressive plagene er forårsaket av den somatiske sykdommen hos Parkinson pasienter, vil en streng etterlevelse av diagnostiske kriterier angitt i DSM-IV ikke være hensiktsmessig. Det er av den grunn gitt forslag/innspill til endringer i DSM-IV hvor en inkluderer egne diagnostiske kriterier, som skal bidra til mer korrekt diagnostisering av depresjon ved PS (Marsh, McDonald, Cummings, & Ravina, 2006).

Samtidig er depresjon underdiagnostisert hos pasienter med Parkinson sykdom (PS) (Shulman, Taback, Rabinstein, & Weiner, 2002). Dette forklares med at symptomene på depressive symptomer sammenfaller med de Parkinson spesifikke symptomer, for eksempel nedsatt initiativ, forstyrret søvnmønster, appetitt og apati. Synlig tristhet kan også misforstås som nedsatt ansiktsmimikk (hypomimia) hvilket er en del av sykdomsbildet til PS. Dette kan føre til at depressive symptomer klinisk vurderes til å være Parkinson symptomer. Sammenfallende symptomer kan også bidra til en overdiagnostisering av depressive plager (Aarsland et al., 2012). Samtidig vil pasientene kunne underrapportere symptomer fordi de oppfatter det å være trist som naturlig gitt sykdomssituasjonen, og tror at disse problemene ikke kan behandles.

Når det mistenkes depressive plager hos pasienter med PS anbefales det at helsepersonell gjennomfører en grundig fysisk undersøkelse, samt en kartlegging av sykehistorien (Weintraub et al., 2006). Anbefalinger sier at i diagnostiseringen av depresjon hos pasienter med PS bør helsepersonell



fokusere på symptomer på nedstemthet og tap av glede og interesse, og undersøkelsen bør så langt det lar seg gjøre suppleres med informasjon fra pårørende (Weintraub et al., 2006).

I denne studien har jeg valgt å ta utgangspunkt i begrepet depressive symptomer fremfor depresjon. Dette for å fange de milde depressive plagene som vil være av betydning for pasientens opplevelse av livskvalitet. Samtidig er mild depresjon en risikofaktor for moderat til alvorlig depresjon senere i sykdomsforløpet hos pasienter med PS (Aarsland et al., 2012). Ravina et al. (2007) viser til at selv milde depressive forstyrrelser er assosiert med redusert funksjonsnivå, økt pårørende belastning og redusert livskvalitet. Dette understreker viktigheten av å bidra med kunnskap om betydningen de milde depressive plagene kan ha for pasienter med PS.

### 3.3 DEL 2: Helse og livskvalitet

Helsebegrepet favner vidt og har de siste 50-100 årene i økende grad blitt betraktet som et begrep som inneholder de fleste aspekt ved livet. Det eksisterer ulike retninger innen helseteori, for eksempel den biomedisinske, holistiske, folkelige og politiske (Gjernes, 2004). Helse kan ikke lenger defineres som fravær av sykdom, hvilket har ført til at det også stilles store krav til helsebegrepet (Mæland, 2009). Dette blir tydeliggjort i WHO sin helse definisjon fra 1948 som definerer helse som komplett fysisk, mental og sosial velvære:

«Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.» (World Health Organization, 1948)

WHO sin helsedefinisjon følger et omdiskutert holistisk ideal, som kan oppleves altomfattende og urealistisk. Med holisme menes en forståelse av hele mennesket der både kroppslige, psykologiske og sosiale faktorer er av betydning for helsen. Det skilles i litteraturen mellom ulike grader av holisme (Gjernes, 2004; Mæland, 2009). WHO sin helsedefinisjon legger seg på det ene ytterpunktet med en maksimalistisk holistisk helsedefinisjon. Satt på spissen innebærer definisjonen til WHO at mennesker som har en alvorlig kronisk sykdom ikke kan sies å ha god helse. Spør du personer med Parkinson sykdom (PS) om de har god eller dårlig helse, vil de ikke nødvendigvis svare at de har dårlig helse. Helse favner både godt og vondt, motgang og medgang, altså helse og uhelse. Nordenfeldt argumenterer for et mer begrenset holistisk helsebegrep, hvor helsebegrepet løses fra lykke og andre forhold som gir velvære, og helse er forenlig med grader av sykdom (Nordenfeldt, 1995). Dette synliggjør han også i sine teorier på kronisk sykdom og livskvalitet, hvor han peker på kronisk sykdoms direkte og indirekte virkning på livskvaliteten til den rammede. Dermed blir kunnskap om alle aspekt som kan påvirke en persons livskvalitet av betydning slik at en kan påvirke disse i retning økt livskvalitet. Dette er relevante teorier for helsepersonell som arbeider med mennesker med Parkinson sykdom.

Innen helsefagfeltet har det vært glidende overganger mellom helse og livskvalitet, og begrepene helse, livskvalitet og helserelatert livskvalitet har blitt brukt om hverandre. Ettersom disse begrepene kan være vanskelig å skille fra andre, er det derfor viktig å tydeliggjøre det teoretiske begrepsgrunnlaget når disse studeres (Wahl & Hanestad, 2004).

I forbindelse med at livskvalitetsbegrepet har entret den medisinskfaglige forskningen har det meldt seg et behov for måleverktøy. I dag eksisterer det både generiske- og sykdomsspesifikke måleverktøy innen temaet. Denne konkretiseringen av flytende fenomener har imøtekommet mange

metodologiske utfordringer og gitt empiriske funn, men en skal ha noen føre var punkter med seg i forskning på livskvalitet.

Oppgaven vil i del 2 redegjøre for begrepet helserelatert livskvalitet i en forlengelse av livskvalitet, samt beskrive hvordan en kan måle fenomenet og hva en bør være oppmerksom på i dette arbeidet. Videre vil oppgaven belyse hvorfor begrepet er et relevant mål hos mennesker med Parkinson sykdom (PS).

### 3.3.1 Helsereelatert livskvalitet

Kan helse i et holistisk perspektiv forstås som livskvalitet? Det lar seg ikke gjøre og sette likhetstegn mellom helse og livskvalitet. Mæland beskriver livskvalitetsbegrepet som større og mer sammensatt enn helsebegrepet (2009). WHO sin helsedefinisjon gir stor overlapping mellom begrepene, men som nevnt innledningsvis er dette en «utopisk» definisjon som ekskluderer for eksempel kronisk syke. Livskvalitetsbegrepet favner videre og flere aspekter enn helse, men står i posisjon til å la seg påvirke av helsetilstanden til en person. Dersom helse og livskvalitet ilegges lik betydning vil en motsi seg selv i påstanden om at en kan ha nedsatt helse og oppleve god livskvalitet. Disse to begrepene bør defineres hver for seg, men en kan enes om at de overlapper hverandre (Næss, Eriksen & Moum, 2011).

Livskvalitetsforskere ilegger begrepet et innhold hvor gode følelser og positive vurderinger av eget liv er relevante (Mæland, 2009). Følelser og vurderinger av eget liv styres av mange aspekt; om en lever et aktivt og meningsfylt liv, sosial samhørighet, selvfølelse og emosjoner. Følelser og kognitive vurderinger er også en del av Nordenfelts teori på livskvalitet, hvor han trekker frem at livskvalitet defineres i et menneskes ønsker for livet og hvordan disse imøtekommes. Det vil si at det skjer en kognitiv vurdering av omverdenen og et følelsesmessig svar på dette (Nordenfelt, 1995). Dette sammenfaller med idéen om at også helse er subjektivt og kontekstavhengig, og fører oss til begrepet helserelatert livskvalitet (HRL).

Helserelatert livskvalitet er et begrep som setter livskvalitetsbegrepet inn i en helsefaglig sammenheng. Hensikten med introduksjonen av begrepet var å skille ut de aspekter som var relevante for det medisinskfaglige feltet og helsetjenesten (Wahl & Hanestad, 2004). Begrepene *helsereelatert livskvalitet* og *livskvalitet* brukes nok til en hvis grad om hverandre, selv om de ikke tilsvarer hverandre. Økonomi, miljø, moralske verdier, sosiale forhold som bolig og jobb og religion er eksempler på aspekt som ikke inkluderes i begrepet helserelatert livskvalitet. Mæland (2009) beskriver helserelatert livskvalitet som det området hvor begrepene helse og livskvalitet overlapper hverandre, men han understreker samtidig at det ikke eksisterer en generell enighet om *hva* helserelatert livskvalitet er. Det eksisterer, som for livskvalitet, ulike definisjoner på begrepet, og

man har ikke klart å skape en felles plattform i arbeidet med disse begrepene (Wahl & Hanestad, 2004). Det gjør det viktig å ta et «definisjonsstandpunkt» i arbeidet med begrepet helsereelatert livskvalitet.

Martinez-Martin presenterer i sin forskningsoversikt (2016) «The European Medicines Agency» sin definisjon på HRL; «The patients subjective perception of the impact of his disease and its treatment(s) on his daily life, physical, psychological and social functioning and wellbeing.»

Denne studien ønsker å belyse i hvilken grad HRL påvirkes av milde depressive plager hos mennesker med PS, for å tydeliggjøre viktigheten av å fange opp disse plagene. Med det menes hvordan menneskers opplevelser relatert til helsestatus, inkludert fysiske, psykiske og sosiale aspekter, påvirker deres opplevelse av livskvalitet. «The European Medicines Agency» sin definisjon er konsis og innehar både psykiske- og fysiske-, sosiale- og funksjonelle aspekt, samtidig som den inkluderer det subjektive, og vil danne begrepsgrunnlaget for HRL i denne oppgaven.

### **3.3.2 Hvordan måle livskvalitet/helsereelatert livskvalitet**

Til tross for kritikk av diffuse definisjoner har begrepene livskvalitet og helsereelatert livskvalitet i økende grad blitt en del av hverdagen til helsepersonell, og det helsepolitiske språket, og brukes som både vurderingsgrunnlag og målsetting. Evidensbasert praksis er gullstandarden i dokumentasjon av de tiltak som iverksettes for å imøtekomme for eksempel politiske krav. Livskvalitetsforskning vil i så henseende kunne være med å danne grunnlag for evidensbasert praksis (Wahl & Hanestad, 2004).

Målet med forskning på livskvalitet kan være mange; sammenligning av behandling med livskvalitet som utfallsvariabel, forståelse for hvordan sykdommer virker inn på den rammede og evaluere konkrete tiltak (Martinez-Martin, 2016). Dette kan gi seg utslag i at en bedre får frem pasienters situasjon og den subjektive opplevelsen ved at pasientene inkluderes og i større grad deltar. Det kan danne grunnlag for retningslinjer politisk og klinisk, samt gi helsetjenesten opplysninger som kan bidra i prioriteringsarbeidet (Wahl & Hanestad, 2004).

Det eksisterer ulike måter å undersøke livskvalitet på. Variasjonen består i undersøkelsens innhold; hvor omfattende de er og hvilke aspekt ved livskvalitet de belyser, samt om de er generiske eller sykdomsspesifikke (Næss et al., 2011; Wahl & Hanestad, 2004). Det vanligste alternativet i dag er spørsmålsbatterier som undersøker flere aspekt ved livskvalitet og gjerne også intensiteten og hyppigheten (Næss et al., 2011).

Ved skjematisk måling av livskvalitet forsøker en å måle tilstedeværelsen av flere psykologiske fenomen på tvers av personer, eller over tid hos én og samme person. Dette kan gjerne kritiseres med bakgrunn i et fenomenologisk perspektiv, hvor en hevder at komplekse menneskelige,

subjektive opplevelser ikke kan måles ved bruk av standardiserte vitenskapelige metoder (Næss et al., 2011).

Begrepet helsereelatert livskvalitet går lenger i å måle somatisk helse, eller aspekt som står under påvirkning av helsereelaterte faktorer, slik som fysisk funksjon, energi og rollefungering (Wahl & Hanestad, 2004). Dette gjør begrepet relevant i arbeidet med å identifisere helseproblemer, innhente utfyllende informasjon i den kliniske undersøkelsen og som mål på effekt av helseendringer over tid med tanke på livskvalitet, hvilket er mulige konsekvenser av forskning gjort med HRL som utfallsvariabel. Videre vil dette kunne gi indikasjoner på hvilke områder en bør prioritere tiltak ovenfor spesifikke diagnoser (Martinez-Martin, 2016). 36-Item Short Form Survey (SF-36) er et eksempel på skjema som undersøker aspekt som knyttes til livskvalitet og i hvilken grad de påvirkes av helsereelaterte faktorer. En fordel med generiske HRL måleverktøy, kontra sykdomsspesifikke, er muligheten for å sammenligne pasientgrupper med normalbefolkningen.

### *Klinisk relevant?*

I standardiserte undersøkelser av helsereelatert livskvalitet benytter en ofte statistiske analyser, for å for eksempel studere gruppeforskjeller eller endring over tid. Er forskjellen mellom grupper stor nok blir forskjellen regnet som *statistisk* signifikant. Men hvor stor endring utgjør egentlig en *klinisk* relevant endring i helsereelatert livskvalitet (HRL)? Osoba et al. (2005) mener en endring på rundt 10 % vil utgjøre en relevant endring i opplevd HRL, og representerer en fornuftig cut-off når en vil klassifisere pasienter i grupper for «bedret», «stabil» eller «forverret». Wahl og Hanestad (2004) støtter dette og beskriver en endring på 5-10 % på livskvalitetsskalaer som klinisk viktig endring. En endring på 10 % er blitt vurdert som cut off skår spesifikt for SF-36 (Osoba et al., 2005). Det er likevel viktig å huske at hva som er klinisk relevant på mange måter er en subjektiv vurdering. Pasienter vil kunne vurdere endringer i et livskvalitetsaspekt som viktigere enn de andre. Det kan også hende at en lavere grad av endring enn den som er satt som cut-off i forskningsøyemed, er klinisk relevant for pasienten på enkelte områder. Klinisk signifikans er også et sentralt begrep i diskusjonen rund livskvalitetsforskningens kliniske nytteverdi, da det har vært vanskelig å dra direkte implikasjoner fra forskning til praksis (Wahl & Hanestad, 2004).

### *Responsendring*

Begrepet responsendring viser til forandringen i en persons indre referanser eller verdier som vedkommende hadde før vedkommende opplevde en endring i sin helsestatus (Ahmed & Ring, 2008; Sprangers & Schwartz, 1999). Responsendring kan også innebære en endring i forståelsen av livskvalitet. Dette er et fenomen som en har blitt mer oppmerksom på i forbindelse med måling av livskvalitet og helsereelatert livskvalitet. Generiske selvtutfyllingskjema kan gi ulikt resultat på to

måletidspunkt ved at personen gir forskjellig svar. Dette trenger ikke bare være uttrykk for at deres helse har endret seg men at de har endret sin oppfatning av hva helse betyr for dem. Dette vil kunne ha konsekvenser for resultater i longitudinelle studier. Resultatene kan gi inntrykk av at en intervensjon har hatt effekt på helsen når det egentlig handler om at personen har endret sine personlige referanser. I ytterste konsekvens kan resultatet fra samme undersøkelser gjort på to måletidspunkt ikke sammenlignes. Målinger gjort innen kognitive og subjektive områder (for eksempel smerte, tretthet og interpersonlige forhold) er mest sårbare for responsendring (Wahl & Hanestad, 2004). Det er fortsatt ikke avklart om responsendring bør tillegges stor vekt eller om det er et lite fenomen. Men intuitivt antar en i dag at dette er et fenomen som er til stede og som vil kunne påvirke pasienters oppfattelse av egen helse og livskvalitet over tid (Ahmed & Ring, 2008).

### 3.3.3 Livskvalitet og kronisk sykdom

Nordenfelt (1995) definerer en persons helse som;

«A er fullstendig sunn hvis og bare hvis A er i en slik kroppslig og mental tilstand at A har muligheter, under gitte standardforhold, til å realisere alle sine vitale mål.» (Oversettelse fra Trude Gjernes artikkel Helsemodeller og forebyggende arbeid, s. 151 (2004))

Vitale mål definerer han som tilstander som er forutsetninger for minimal grad av velvære over tid hos en person. Disse vitale målene defineres av personen selv, hvilket gjør helse subjektivt og kontekstavhengig (Gjernes, 2004).

Nordenfelts definisjon overlapper med en dreining innen helseforskningen i retning bort fra det utopiske holistiske idealet til WHO, i retning et mer realistisk holistisk ideal hvor tilpasning og mestring er viktig. Denne dreiningen skjer sammen med en endring i de premisser i samfunnet som en slik helsedefinisjon bygger på, som høyere levealder og flere som lever lengre med kroniske sykdommer (Huber et al., 2011). Helserelatert livskvalitet er et begrep som brukes i forbindelse med kronisk sykdom, og trekkes gjerne frem som et mål for behandlingen. Lennart Nordenfelt tilbyr i sin artikkel «On Chronic Illness and Quality of Life: A Conceptual Framework» (1995) et konseptuelt rammeverk i arbeidet med kronisk sykdom og livskvalitet.

Han trekker frem to aspekter ved begrepet kronisk sykdom, lang varighet og det irreversible. Samtidig differensierer han mellom de engelske ordene «disease» og «illness», og ønsker med det å få frem at det kan eksistere en kronisk tilstand (for eksempel funksjonsnedsettelse), som konsekvens av en sykdom som nå er helbredet. For å unngå sammenblanding av begreper vil *kronisk sykdom* bli brukt i fortsettelsen av denne oppgaven. Livskvalitet definerer Nordenfelt, som beskrevet over, som

et menneskes ønsker for livet og hvordan disse imøtekommes, en kognitiv vurdering av omverdenen og et følelsesmessig svar på denne vurderingen.

I sin artikkel presenterer han en liste over lidelser (sufferings) som kan medfølge en kronisk sykdom, se tabell 1. I disse skiller han mellom lidelser som er en direkte konsekvens av sykdommen og lidelser som er mer sekundære konsekvenser av sykdommen; direkte - og indirekte lidelse. Han presenterer lidelsene i en gitt rekkefølge men presiserer at disse ikke nødvendigvis oppstår i en kronologisk rekkefølge. Samtidig medfører denne inndelingen i direkte og indirekte lidelse at en kan lindre den ene ved å lindre den andre- å ta det onde ved roten (Nordenfelt, 1995).

Tabell 1 Kilder til lidelse ved kronisk sykdom (Nordenfelt, 1995)

<b>Kilder til lidelse ved kronisk sykdom:</b>	<b>Eksempler:</b>
Lidelse forårsaket direkte av sykdommen	
Bekymring for kontakten med helsetjenesten	
Usikkerhet knyttet til sykdommen og prognosen	Er sykdommen farlig.  Utfordringer ved å planlegge for fremtiden.
Å få en alvorlig diagnose	Konsekvenser av å få en dødsdom eller en fremtid med smerter og/eller funksjonstap. Stigma.
Behandling	Direkte fysiske eller psykiske konsekvenser. Mangel på felles forståelse mellom pasient og helsepersonell. Brudd med ens integritet eller verdighet.
Forsøk på å leve livet som andre	Kamp med egen kropp og sinn- opplevelse av ydmykelse og sosial «mislykkethet».
Måtte gjøre rekonstruksjoner i eget liv; relatert til behovet for å skape nye vitale mål	Hindringer i denne prosessen.
Tanker rundt egen sykdoms konsekvenser for familie, venner og kollegaer	
Negative reaksjoner fra omgivelsene	Mulig sosial isolasjon.
Psykiske reaksjoner på egen situasjon	Depresjon.

Oversikten har mange lidelser av den kognitive- emosjonelle typen, hvilket Nordenfelt selv påpeker gir helsepersonell en mulighet til å lindre ved hjelp av arbeidsverktøy utover den symptomatologiske behandlingen. Kronisk sykdom gir helsepersonell lite handlingsrom i henhold til behandling, men kanskje desto større spillerom i henhold til lindring av de kognitive lidelsene. Han presenterer fem konkrete tiltak helsepersonell kan ha med seg i dette arbeidet;

1. Etterstreb å forstå naturen av pasientens problem- er det av medisinsk eller psykologisk art.
2. Hjelp pasienten med å inkorporere diagnosen i sitt livsperspektiv og de vitale mål.
3. Gi pasienten korrekt informasjon og ikke kamoufler alvorlighetsgraden av sykdommen. Men det skal vektlegges å gi håp og tilby positive strategier for mestring.
4. Bidra til at pasienten kan finne korte- og langsiktige mestringsstrategier og revitalisere sine vitale mål. Eksplorer sammen med pasienten muligheten for å finne andre områder i livet som kan bidra til livskvalitet. For eksempel kan mentale aktiviteter være kilde til glede når funksjonsnedsettelse hindrer fysisk aktivitet.
5. Informer omgivelsene til pasienten om sykdommen. Dette vil kunne bidra til at de i større grad mestrer pasientens situasjon og videre forhindre isolasjon av den rammede. (1995, s.298)

PS er en kronisk sykdom som gir seg utslag i mange kilder til lidelse. Nordenfelt (1995) bruker i sin artikkel begrepet livskvalitet, men hans teori er etter min mening overførbart til begrepet helsereelatert livskvalitet. Videre vil helsereelatert livskvalitet bli knyttet opp til PS konkret. I dette vil en se at det går en klar tråd ifra de lidelser knyttet til kronisk sykdom som Nordenfelt beskriver, og de stressfaktorer som forskningen trekker frem knyttet til det å leve med Parkinson sykdom.

### **3.3.4 Helsereelatert livskvalitet hos mennesker med Parkinson sykdom**

Å leve med en kronisk sykdom som Parkinson sykdom (PS) vil gi seg utslag på mange områder ved livet som medfører helseutfordringer. Det eksisterer ingen behandlingsmulighet for å kurere PS, kun behandling for å bremse og lindre symptomene, og mange opplever bivirkninger av sine medisiner i form av dyskinesier og uforutsigbare fluktusjoner. I så henseende blir det relevant å ha helsereelatert livskvalitet (HRL) som mål for behandlingen pasientene får, både med tanke på ønsket og uønsket effekt.

Intuitivt vil en tenke at det er kombinasjonen av ulike stressfaktorer ved PS som har samlet effekt på en pasients HRL. Med tanke på det komplekse og individuelle sykdomsbildet til pasienter med PS, er det viktig å ha med i betraktningen den betydning en enkelt eller flere faktorer ved sykdommen kan ha for vedkommende med tanke på livskvalitet, se tabell 2 (Martinez-Martin, 2016).



Tabell 2 Stressfaktorer ved PS, oversatt og bearbeidet (Martinez- Martin, 2016).

<b>Kilder til stress ved Parkinson sykdom</b>	
Motoriske symptomer	Bevegelsesvansker Nedsatt fart «Freezing» Dyskinesier og fluktuasjoner
Ikke- motoriske symptomer	Forstoppelse Sikling Dysfagi Utmattelse Smerter Seksualutfordringer Søvnforstyrrelser Pustevansker
Psykiske plager	Depresjon Angst Hukommelsesvansker Konsentrasjonsvansker Hallusinasjoner Vrangforestillinger Forvirringsepisoder Impulskontrollforstyrrelser
Funksjonsnedsettelse	Gangvansker og nedsatt fart Fall Vansker med manuelt arbeid Nedsatt ADL funksjon Kommunikasjonsvansker Ikke mulighet til å kjøre bil
Sosiale utfordringer	Begrensninger i sosiale aktiviteter Sosial forlegenhet Isolasjon og ensomhet Stigmatisering
Andre	Tap av hobbyer Tap av fritidsaktiviteter Begrensninger i arbeidsforhold Økonomiske utfordringer

Martinez-Martin (2016) trekker frem betydningen av å avdekke determinanter, faktorer som vil kunne gi seg utslag i endring i opplevelsen av HRL hos mennesker med PS. Disse kan være faktorer som ikke utgjør noen forskjell i selve hovedsykdommen, men som likevel er utslagsgivende på livskvaliteten. Eksempelvis kan en spør om behandlingen av depressive symptomer, hvor Parkinson spesifikke symptomer ikke er under påvirkning, gi en bedring i HRL?

Relatert til det komplekse og individuelle sykdomsbildet ved PS kan en spørre seg om en mer individualisert tilnærming fremfor den standardiserte, ville vært mer hensiktsmessig. En individuell

vurdering av HRL relevante faktorer ville være hensiktsmessig hos den enkelte pasient for å kunne avdekke eventuelle kausale sammenhenger (Martinez-Martin, 2016). Kvalitative og semistrukturerte intervjuer ville være gode hjelpemidler i så henseende. En utfordring i forskningsøyemed ville bli den økte kompleksiteten i analysene, som gir en begrensning i mengden data en kan analysere. Samtidig vil det gi begrensninger i sammenligning av resultater. Dette innebærer at innen forskning er de standardiserte verktøyene å foretrekke (Martinez-Martin, 2016). Ideelt er en kombinasjon av metodene den beste tilnærmingen, da de utfyller hverandre. I arbeid med eller forskning på PS, hvor HRL er et mål på effekt eller et mål i seg selv, er det likevel viktig å ha de komplekse og individuelle sammenhenger som preger sykdomsbildet til den enkelte pasient i bakhodet.

### *Pårørende*

Nordenfeldts (1995) beskrivelser av kilder til lidelser ved kronisk sykdom og Martinez-Martin (2016) sin oversikt på kilder til stress ved PS har pasientfokus, og fanger ikke den pårørende som står ved den rammede og møter alle de utfordringer hos pasienten beskrevet i tabellene. De færreste pasienter står alene med sykdommen, men har pårørende som lever sammen med dem og sykdommen. Pårørende er ikke et tema som undersøkes eksplisitt i denne oppgaven, men deres rolle og belastning er viktig å anerkjenne når en arbeider med kronisk syke.

Pårørende står for hovedandelen av hjelp og omsorg som gis pasienter med PS. Det er i Norge ikke kartlagt hvor mange som står som omsorgspersoner for mennesker med PS, og i hvilken grad de bistår pasientene i det daglige. En pekepinn er at ca. 50 % av alle med sykdommen får hjelp fra det offentlige, hvilket gjør det sannsynlig at disse med flere er i behov for bistand av pårørende i det daglige (Norges Parkinsonforbund, 2011). Selv om dette er omsorg og hjelp de gjerne gir, kommer den ikke uten konsekvenser for den pårørende selv. Søvnløse netter, emosjonell utmattelse og finansielle utfordringer er noen av konsekvensene som følger det å være pårørende til noen med Parkinson sykdom. Depresjon trekkes frem som en viktig bidragsyter til pårørendebelastning hos pasienter med PS, da symptomer som tap av glede, energi, initiativ og selvfølelse vil kunne påvirke nære omsorgspersoner i stor grad (Menza & Marsh, 2006). Depresjon er funnet å være en viktig bidragsyter til både pårørendebelastning og redusert helserelatert livskvalitet (HRL) hos den pårørende ved PS (Leiknes, Tysnes, Aarsland, & Larsen, 2010; Martinez-Martin et al., 2012). Samtidig er de pårørende en kilde til informasjon om pasientens sykdom. Selv om pasienten er ekspert på egen sykdomssituasjon, står den pårørende i posisjon til å se endringer relevante for helsepersonell i behandlingen. For eksempel kan informasjon fra pårørende være viktig i å fange opp depressive symptomer. Tap av vitalitet og glede er endringer hos pasienten som pårørende gjerne fanger opp tidlig (Weintraub et al., 2006).

### 3.4 Oppsummering teori

Det sammensatte, heterogene sykdomsbildet ved Parkinson sykdom og depresjon gjør det viktig å ha et holistisk perspektiv med seg i forskning på fenomenet. Helserelatert livskvalitet trekkes frem som et relevant mål for behandlingen ved kronisk sykdom, og det er viktig å avdekke de faktorer som påvirker HRL i positiv retning. Sammen med den generelle effekt depresjon kan ha på de faktorer som menes å være nøkkelfaktorer for god helse hos eldre, tydeliggjør dette i hvilken grad ny eller mer nyansert innsikt er viktig.

Samtidig er det viktig å ha med seg en anerkjennelse av at en studerer komplekse fenomener med standardiserte verktøy. Ved tolkninger og konklusjoner i arbeidet skal en ha respekt for at ikke alt kan favnes, og at enhver innsikt ikke er total.

## 4 Metode

Metodekapittelet presenterer studiens design og metodologiske overveielser sammen med valg av statistiske analyser. De metodologiske valg gjort gjennom studien vil bli begrunnet, med mål om at studien skal kunne etterprøves. Generelle aspekt ved studiens reliabilitet og validitet tas opp i diskusjonskapittelet, imens de konkrete måleverktoyenes reliabilitet og validitet diskuteres her i metodekapittelet. Måle- og analyseutfordringer diskuteres fortløpende i diskusjonskapittelet.

### 4.1 Design

Gjennomgang av tidligere forskning synliggjorde noen utfordringer i studier på depressive symptomer i tidlig fase av Parkinson sykdom (PS);

- Bruken av små bekvemmelighetsutvalg.
- Bruken av måleverktøy eller sumskårer som ikke er validert for bruk på pasienter med PS spesifikt.
- Ikke tilgang til kontrollutvalg og muligheten til å sammenligne med normalbefolkningen.
- Definisjon av tidlig fase med lang utstrekning.

Denne studien har utgangspunkt i en større longitudinell prospektiv populasjonsbasert studie ved navn Park Vest studien, og tar utgangspunkt i kliniske- og helse relaterte livskvalitetsdata fra undersøkelsene gjort ved diagnosetidspunkt og ett års kontroll i Park Vest studien (G. Alves et al., 2009). Målet med valg av tidsintervall er å fange ekte tidlig fase av sykdommen. Tidlig fase kan eksempelvis defineres på grunnlag av: kort sykdomsvarighet, diagnosetidspunkt, symptomstatus basert på en forhåndsbestemt måleskala, oppstart av medikamentell behandling eller tidspunkt for første manifestasjon av kjernesymptomer (Martinez-Martin, 2014). Denne studien tar utgangspunkt i diagnosetidspunktet, hvor pasienten er diagnostisert på grunnlag av Gelb-kriterier, og ikke er startet på medikamentell behandling, og strekker seg til ett års kontrollen (Alves et al., 2009).

Videre anvendes måleverktøy for depresjon som er validert for bruk på mennesker med PS. Studien gjøres på et populasjonsbasert utvalg pasienter samt et kjønns- og alders matchet kontrollutvalg.

Fordelen med dette designet, er at en har konkrete målinger gjort med valide måleverktøy av et fenomen som er utfordrende å studere. En får kvantifiserbare data som gjør det mulig å studere sammenhenger som ellers kunne vært vanskelige å fange. Dette er også samtidig en svakhet med studien, da en forsøker å fange komplekse fenomen med forenklete måleverktøy, slik spørreskjema kan være. En annen fordel er at bruken av strukturerte spørreskjema gir kvantifiserbare data som

gjør undersøkelsene repliserbare (Polit & Beck, 2012). En utfordring med korrelasjonsstudier er at det er vanskelig å isolere klare årsakssammenhenger, årsak-virkning (Polit & Beck, 2012). Spesielt med det komplekse bildet i tidlig fase av PS, sammen med de faktorene som gjør diagnostisering og behandling av depresjon utfordrende. Dette gjør studien også sårbar med tanke på bias; vurderinger som på systematisk måte avviker fra det som stemmer overens med virkeligheten på grunn av konfunderende faktorer som skaper en tilsynelatende sammenheng (Bjørndal & Hofoss, 2004).

### *Park Vest studien.*

Park Vest studien er en populasjonsbasert, longitudinell prospektiv studie som har fulgt en gruppe pasienter med Parkinsons sykdom i 10 år fra diagnosetidspunkt, og kartlagt funksjonsevne og forekomsten av motoriske og ikke-motoriske problemer. Studien løper fortsatt og er utvidet med nye 10 år. 212 pasienter og 205 kontrollpersoner samtykket og ble inkludert i studien (Alves et al., 2009).

Alle nydiagnostiserte pasienter med Parkinsons sykdom i Sogn og Fjordane, Hordaland, Rogaland og Aust-Agder skulle inkluderes over en to års periode, fra og med 01.11.04 til og med 31.08.06. Undersøkelsen er en multisenterstudie med i alt 14 sykepleiere og 12 nevrologer i studiegruppen og utgår fra de nevrologiske avdelingene ved de deltagende sentrene i Bergen, Stavanger, Førde, Arendal og Haugesund.

Målet for prosjektet er todelt; *epidemiologisk forskning* (utvikling av- og risikofaktorer for utvikling av motorisk og ikke-motoriske symptomer, utvikling av hjelpebehov og livskvalitet) og *translasjonsforskning* (biologiske markørers betydning for diagnostikk, heterogenitet og progresjon over tid).

Ved hjelp av pasientadministrative systemer og informasjon til fastlegene i området, samt en elektronisk screening i fastlegejournalssystem, fikk en tilgang til de pasienter som ble diagnostisert med Parkinson sykdom i det gitte geografiske området. Pasienter inkludert i prosjektet ble diagnostisert basert på publiserte internasjonale kriterier (Gelb-kriteriene) (Alves et al., 2009; Gelb, Oliver, & Gilman, 1999)

Kontrollpopulasjonen ble rekruttert blant ektefeller og venner av de inkluderte pasientene, samt fra foreninger for eldre. Krav til kontrollutvalget var at de ikke skulle ha Parkinsons sykdom og de skulle være i stand til å gjennomføre baseline undersøkelsene. Kontrollene ble ikke ekskludert på grunn av annen sykdom.

Etter et første diagnostisk screeningbesøk ble alle inkluderte pasienter og kontrollpersoner undersøkt ved det besøket som i dette prosjektet blir kalt diagnosetidspunktet (BL). Dette besøket inneholder en rekke undersøkelser hos nevrolog og studiesykepleier og pasientene besvarte flere

selvutfyllingsskjemaer. I tillegg ble det gjort spinalvæskeundersøkelse hos de som ga et separat samtykke til dette. Det ble også gjort blodprøver og cerebral MR-undersøkelse med tanke på volumetri. Denne omfattende undersøkelsen gjentas 1 år, 3 år, 5 år, 7 år, 9 år og 11 år etter første hoved besøk (BL) både hos pasienter og kontroller. For pasientene er det også mindre omfattende kontroller gjennomført av lege minst hvert halvår. Kontrollpersonene gjennomfører bare hoved besøkene som skjer hvert andre år.

Tilknyttet hver inkluderte pasient og kontrollperson er det også en pårørende. Undersøkelsen som gjennomføres hvert annet år, inneholder også en pårørendedel. Denne inkluderer spørreskjema som besvares over telefon, samt selvutfyllingsskjema som sendes hjem til den enkelte. Spørsmålene berører aspekt knyttet til pasientens sykdomssituasjon og i hvilken grad den pårørende opplever disse som belastende.

Formell brukermedvirkning er ikke anvendt i planlegging og gjennomføring av Park vest studien. Ved Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser gjennomføres to årlige brukerforum der representanter (pasienter og/eller pårørende) deltar på vegene av Norges Parkinsonforbund. Prosjektet er et av temaene som tas opp fortløpende i brukerforumet. Inkluderte pasienter og kontrollpersoner i prosjektet mottar nyhetsbrev to ganger i året med opplysninger om arbeidet og forskningen knyttet til prosjektet.

Ansvarlige for Park Vest prosjektet er professor Guido Alves ved Universitetssykehuset i Stavanger og professor Ole Bjørn Tysnes ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen.

## 4.2 Forskningsetiske vurderinger

All forskning på helseopplysninger kan innebære etiske problemstillinger. Helseopplysningene innhentet i Park Vest studien innebærer omfattende undersøkelser av pasienter, kontrollpersoner og pårørende. Det foreligger skriftlig og informert samtykke fra alle deltagere, og det er innhentet nytt samtykke etter 10 år. Deltagerne i studien står fritt til enhver tid å trekke seg. Det kan argumenteres for at undersøkelsesens omfang kan oppleves belastende, men samtidig følges studiens deltagere tett og får en faglig svært god oppfølging. Det er mer nærliggende å tenke at pårørende kan oppleve det belastende å delta i studien. Intervjuene berører til dels følsomme og personlige spørsmål, og kan gi en opplevelse av at en «utleverer» sine nære. Dette vil kunne bli i økende grad aktuelt utover i sykdomsforløpet når pasientens sykdomssituasjon gjerne forverrer seg. Samtidig er det de samme personene som besørger pårørendekontakten i prosjektet, og kanskje kan det oppleves som en ventil og en kilde til forståelse og gode råd for de pårørende.

Denne studien bruker eksisterende data og innebærer ikke direkte pasientkontakt.

Forskningsprosjektet må være forhåndsgodkjent av den regionale komitéen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) i henhold til Helseforskningsloven § 9 (2009). Dette prosjektet arbeider under de REK godkjenninger som foreligger tilknyttet Park Vest studien (Ref. 2010/1700). Alle data til bruk i studien er anonymisert ved at personidentifiserbare kjennetegn er fjernet. Det anses ikke nødvendig med søknad til personvernombudet. Datamaterialet oppbevares på forskningsserver godkjent til formålet. Søknad om tilgang til og bruk av data er godkjent av daværende vitenskapelig ansvarlige for Park Vest studien; Jan Petter Larsen ved Stavanger Universitetssykehus og Ole Bjørn Tysnes ved Haukeland Universitetssykehus. Det er søkt om tilgang til de data man anser relevante for studien (se vedlegg 4). Endringer i prosjektets innhold, med utvidet datatilgang (livskvalitetsdata), er godkjent per mail av nåværende vitenskapelig ansvarlig for Park Vest; Guido Alves ved Stavanger Universitetssykehus og Ole Bjørn Tysnes ved Haukeland universitetssykehus. Utvidet datatilgang ble godkjent under eksisterende søknad.

Arbeidet blir gjennomført i henhold til Helseforskningslovens § 5 krav om å ivareta etiske, medisinske, helsefaglige, vitenskapelige og personvernmessige forhold (2009).

Basert på nødvendige tillatelser og forskningsprotokoll ble oppstart av masterprosjektet godkjent ved Forskningsavdelingen ved SUS (se vedlegg 5).

### 4.3 Utvalg

I denne studien anvendes data fra pasienter og kontrollpersoner, hvor kontrollpersoner er inkludert i de innledende deskriptive analyser, men ekskluderes i de videre analysene. Studiet utvalget er gjort med utgangspunkt i Park Vest studien. Av opprinnelig 212 inkluderte pasienter, ble 18 rediagnostiserte og 6 døde eller trakk seg fra studien første året. 205 kontrollpersoner ble inkludert, hvorav 11 trakk seg første året og to har fått påvist Parkinson sykdom senere i forløpet, og er tatt ut av kontrollutvalget. Biostatistikker har gjennomført matching av pasient- og kontrollutvalg før utsendelse av data til analyse. Se flytdiagram over pasient- og kontrollutvalg (vedlegg1).

Det forventes at det er pasienter og kontrollpersoner som står på antidepressiva medikasjon ved undersøkelse på baseline og 1 års kontroll. Indikasjonene for bruk av antidepressiva er ikke nødvendigvis depresjon, men kan være foreskrevet av andre årsaker som angst og fobi, tvangslidelser og smerter. Informasjon om indikasjoner for bruk av antidepressiv medikasjon har vi dessverre ikke tilgang til i datamaterialet, da indikasjoner for medikamenter ikke er opplyst. Uavhengig av årsaken til bruk av antidepressiva, vil bruken kunne påvirke de depressive symptomene, og dermed representere et bias i resultatene. Det er blitt brukt tid å vurdere ulike løsninger. Bevegelsen av antidepressiva bruk fra BL til 1 års kontroll er i tillegg kompleks. Både pasienter og kontrollpersoner starter og slutter på antidepressiva underveis mens andre forblir under behandling det første året av sykdommen. Løsningen har blitt å ta ut de som på et eller annet tidspunkt i den studerte tidsperioden bruker antidepressiva. Avgjørelsen vil påvirke den populasjonsbaserte kvaliteten i de innledende analysene, samt kunne påvirke i hvor stor grad pasient- og kontrollutvalget er matchet.

### 4.4 Valg av måleverktøy

Måleverktøyene brukt i Park Vest prosjektet er anerkjente verktøy vurdert til å kunne gi relevant informasjon på områdene man ønsker å belyse. Måleverktøyene vil bli presentert sammen med relevant forskning på deres bruk ved Parkinson sykdom (PS) spesifikt. Analytiske valg gjort i forbindelse med bruken av de enkelte verktøyene vil også beskrives og begrunnes.

Ved bruk av måleverktøy er det et viktig poeng at de måler den egenskapen vi ønsker å innhente opplysninger om. Bruk av verktøy med et spørsmål, vil vanskelig kunne gi et fullstendig bilde av et fenomen. Derfor brukes det måleverktøy, som gjennom flere variabler (spørsmål), skal kunne gi informasjon om et fenomen (Polit & Beck, 2012). I den sammenheng snakker en gjerne om intern konsistens som et mål på i hvilken grad variablene fanger samme fenomen (Wahl & Hanestad, 2004). Vanligste evalueringsmål på intern konsistens er Cronbach`s alpha, som er et mål på hvor nært et



sett av variabler er knyttet til hverandre. Cronbach`s alpha oppgis mellom 0,00 og 1, hvilket forteller i hvilken grad enkeltvariablene i et verktøy korrelerer med hverandre (Polit & Beck, 2012). Cronbach`s alpha er ikke en statistisk test, men en koeffisient for pålitelighet. Ønsket verdi er mellom 0,70 og 1, men en verdi over 0,90 kan være en indikasjon på at verktøyet inneholder overflødige spørsmål (Wahl & Hanestad, 2004). Cronbachs alpha vil bli oppgitt under de enkelte verktøyene brukt i denne studien, basert på tidligere forskning.

#### 4.4.1 Montgomery-Åsberg Deression Rating scale (MADRS)

MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) anvendes som mål på depressive symptomer, og ble utviklet av Stuart A. Montgomery og Marie Åsberg og publisert i 1979. Målet var å utvikle et verktøy som var sensibelt for behandlingseffekt (Montgomery & Asberg, 1979). Dette er en skala med 10 spørsmål som er validert med tanke på å skille deprimerte fra ikke-deprimerte blant pasienter med Parkinson sykdom (Leentjens, Verhey, Lousberg, Spitsbergen, & Wilmink, 2000). Jo høyere skår, jo større grad av depressive plager. Ved bruk av ulik cut- off er MADRS validert både som screening- og diagnoseverktøy (Leentjens et al. 2000). MADRS er også er vurdert til å være sensibelt for endring over tid, hvilket er viktig i dette prosjektet hvor endring i forekomst av depressive symptomer studeres første året etter diagnosen (Montgomery & Asberg, 1979). En kunnskapsoppsummering på depresjonsskalaer til bruk ved PS konkluderer med at MADRS har god face-validitet, kriterievaliditet, høy inter-rater reliabilitet og intern konsistens (Torbey, Pachana, & Dissanayaka, 2015). Williams et al. (2012) oppgir at MADRS har adekvat intern konsitens (Cronbach`s alpha= 0,83).

Som beskrevet ønsker en å bruke en cut-off som gir en mulighet til å fange opp depressive symptomer av en slik art at de ikke lar pasienten være upåvirket. Depresjon ved PS er utfordrende å diagnostisere, og derfor er det viktig å velge en cut-off som er validert i tidligere forskning. Det er i forskningen gjort validering av ulike cut-off, men en anerkjent MADRS cut-off score for klinisk relevant depresjon hos pasienter med PS er 14/15 (Leentjens et al., 2000). Denne oppgaven ønsker å studere depressive symptomer utover det som regnes som klinisk relevant depresjon, da forskning viser at også milde depressive plager har betydning for flere aspekt ved en pasients tilstand og sykdomsforløp. Følgende cut-off er valgt til å gruppere utvalget;

Gruppering på cut-off score validert for mild/moderat depresjon: *depressive symptomer*  $\geq 10$  (mild/moderat/alvorlig) og *ikke depressive symptomer*  $< 10$  (Silberman et al., 2006).

I studien til Silberman et al. (2006) argumenteres det for å bruke en cut-off på 10 for å fange opp depresjon (de bruker begrepet depresjon fremfor depressive symptomer). Sammenlignet med den cut-off mest brukt for klinisk depresjon ved PS på 14/15, anbefalt av Leentjens et al. (2000), er det

liten forskjell i diagnostisk spesifisitet (Silberman et al., 2006). Argumentasjonen inkluderer høyde for at 2/10 spørsmål i MADRS berører symptomer som sammenfaller med PS spesifikke symptomer, hvilket kan gi en overrapportering av depressive symptomer.

Som beskrevet i teorikapittelet vil det være sammenfallende symptomer mellom depresjon og PS, spesielt med tanke på fatigue og apati (Aarsland et al., 2012; Ehrt et al., 2006). Det vil derfor være viktig å undersøke i hvor stor grad de ulike spørsmålene i MADRS forklarer variansen i datamaterialet i studier gjort på depresjon ved PS. Dette for å avklare i hvilken grad PS spesifikke somatiske symptomer kan forklare utslagene på depresjonsverktøy som MADRS.

Skåring av MADRS i Park Vest studien er utført av sykepleiere trent i anvendelsen av verktøyet og som har erfaring fra arbeid med Parkinson pasienter.

#### **4.4.2 The Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS)**

Målingene av motoriske symptomer gjøres ved bruk av the Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS), en skala for PS spesifikke symptomer som vurderer graden av funksjonsnedsettelse på fire subskalaer; mentale symptomer (I), ADL funksjon (basert på historisk informasjon) (II), motor funksjon (basert på klinisk undersøkelse) (III), og medikamentelle komplikasjoner (IV). Totalskåren på de enkelte subskalaene reflekterer graden av symptomer, høy skår tilsvarer høy symptomgrad. UPDRS er et anerkjent og mye brukt måleverktøy for å følge den longitudinale utviklingen til sykdommen og vurdere alvorlighetsgraden innen de beskrevne områdene. I kliniske studier er det et av de mest brukte verktøyene for dokumentasjon av symptomplager ved PS (Ramaker, Marinus, Stiggelbout, & Van Hilten, 2002). Det er gjort mye forskning på graden av validitet og reliabilitet ved bruken av UPDRS. En kunnskapsoppsummering av Ramaker et al. (2002) viser at UPDRS demonstrerer høy intern konsistens og inter-rater pålitelighet og en stabil faktor struktur, og Cronbach`s alpha oppgis å være funnet tilfredsstillende (verdi ikke oppgitt) gitt de kriterier beskrevet innledningsvis (Wahl & Hanestad, 2004). Det er vist god test-retest reliabilitet ved bruken av UPDRS i et utvalg pasienter i *tidlig fase* av PS (Siderowf et al., 2002). I 2003 anbefalte «The Movement Disorder Society Task Force for Rating Scales for Parkinson's Disease» en ny versjon av UPDRS relatert til at en hadde funnet at UPDRS hadde uklarheter i den skrevne teksten, utilstrekkelige instruksjoner for de som skårer, noen metriske feil samt fravær av screeningsspørsmål på flere ikke-motoriske aspekter ved PD (Movement Disorder Society Task force on Rating Scales for Parkinson`s Disease, 2003). Denne studien bruker den opprinnelige versjonen.

##### **UPDRS subskala 1**

UPDRS subskala I undersøker *mentale aspekt* gjennom vurdering av følgende områder;

1. Intellektuell svekkelse
2. Tankeforstyrrelser
3. Depresjon
4. Motivasjon /tiltak

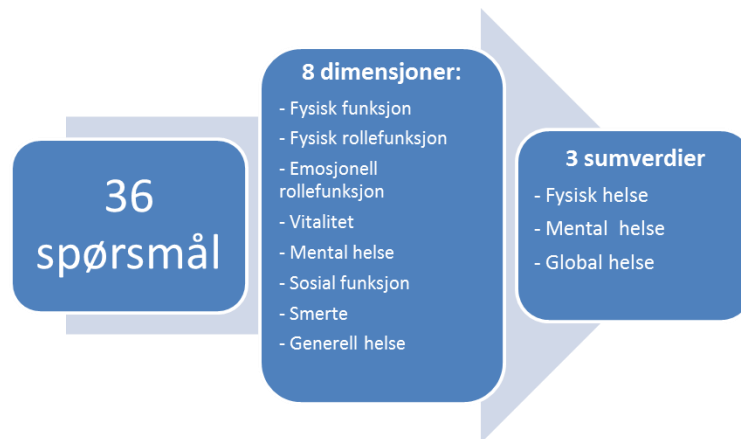
I en studie hvor korrelasjonen mellom UPDRS subskala I og depresjon studeres vil en kunne forvente en sterk og kunstig korrelasjon mellom subskala 1 og MADRS score, med tanke på de andre aspektene som studeres i denne subskåren (depresjon og motivasjon/tiltak). På bakgrunn av dette valgte vi i analysene å bruke en sumscore på subskår I laget av spørsmål 1 og 2 (intellektuell svekkelse og tankeforstyrrelser).

UPDRS scoringen gjøres i Park Vest studien i sin helhet av nevrologer, med erfaring innen Parkinson spesifikt arbeid.

#### 4.4.3 36-Item Short Form Survey (SF-36)

«RAND corporation» utviklet i forbindelse med sin «Medical Outcomes Study (MOS)» et spørreskjema til bruk i klinisk praksis og forskning, helsepolitiske vurderinger og generelle befolkningsundersøkelser. Verktøyet skulle være enkelt å administrere og kunne besvares på relativt kort tid (5-10 min), og var tenkt til bruk på ulike alders grupper over 14 år (Wahl & Hanestad, 2004; Ware & Sherbourne, 1992).

SF-36 er det mest brukte generiske livskvalitetsskjemaet både i Norge og internasjonalt (Mæland, 2009; Wahl & Hanestad, 2004). Skjemaet er oversatt til norsk og den norske oversettelsen er funnet å ha tilfredsstillende måle-egenskaper (Kopjar, 1996; Loge, Kaasa, Hjermeid, & Kvien, 1998). Det er et selvutfyllingsskjema som består av 36 spørsmål som kan grupperes i 8 dimensjoner som igjen kan summeres i tre sumscorer (se fig.3). Målet er å belyse sykdoms samlede virkning på helse og livskvalitet.



Figur 3 SF-36 Dimensjoner og sum

Hver av de 8 dimensjonene som undersøkes har en skala som går fra 0-100, hvor 0 indikerer dårligst- og 100 best tenkelig. Se tabell 4 for oversikt over SF-36.

Tabell 3 Oversikt SF36, oversatt og bearbeidet (Warek, Kosinski og Gandek, 2003) Mangler EN!

Helsedimensjon	Spørsmål	Lavest mulig skår	Høyest mulig skår
<b>Fysisk funksjon</b>	3a-3j	Svært begrenset utførelse av fysiske aktiviteter, som å vaske seg og kle på seg, på grunn av helsen.	Utfører alle typer aktivitet uten begrensninger på grunn av helsen.
<b>Fysisk rollefunksjon</b>	4a-4d	Problemer med å arbeide eller utføre daglige gjøremål relatert til sin fysiske helse.	Ingen problemer med å arbeide eller gjennomføre daglige gjøremål.
<b>Smerter</b>	7,8	Sterke og begrensende smerter.	Ingen smerter eller begrensninger relatert til smerte.
<b>Generell helse</b>	1, 11a-11d	Vurderer egen helse som dårlig og mener den vil forverres.	Vurderer egen helse som utmerket.
<b>Vitalitet</b>	9a, 9e, 9g, 9i	Føler seg trett og utmattet hele tiden.	Føler seg full av tiltakslyst og energi.
<b>Sosial funksjon</b>	6, 10	Fysiske eller emosjonelle problemer begrenser den sosiale omgang i stor grad.	Normal sosial omgang uten fysiske eller emosjonelle problemer.
<b>Emosjonell rollefunksjon</b>	5a-5c	Problemer med å arbeide eller utføre daglige gjøremål relatert til emosjonelle problemer.	Ingen problemer med å arbeide eller gjennomføre daglige gjøremål.
<b>Mental helse</b>	9b-9d, 9f, 9h	Føler seg nervøs og deprimert det meste av tiden.	Føler seg glad og rolig det meste av tiden.
Helseendring (ekstraspørsmål)	2	Mener helsen er bedre nå enn for et år siden.	Mener helsen er mye dårligere nå enn for et år siden.

Forskning viser at bruken av sumskår på de åtte dimensjonene er valide, men sumscorene på mental- og fysisk helse er ikke valide indikatorer på PS pasienters mentale og fysiske helse (Banks & Martin, 2009; Hagell et al., 2008). Intern reliabilitet i SF-36 vurderes som god og Cronbach`s alpha varierer fra 0,78 til 0,94 på de åtte dimensjonene (Hagell et al., 2008). Denne studien har derfor valgt å inkludere

de åtte dimensjonene i våre analyser. Dette vil kunne bidra til et mer nyansert bilde av helserelatert livskvalitet i sammenheng med depressiv status hos pasienter med PS.

Face validity er i hvilken grad et skjema gir inntrykk av å måle hva det er intendert å måle (Polit & Beck, 2012). SF-36 fremstår å ha god face validity når en sammenligner de utfordringer en ser knyttet til PS presentert i teorikapittelet og hva som måles i SF-36. Skjemaet favner det fysiske, psykiske og sosiale, hvilket er aspekt ved utfordringene knyttet til Parkinson sykdom (PS) (Martinez-Martin, 2016).

Park Vest studien bruker SF-36 som et selvutfyllingsskjema, hvor pasient/kontrollperson har anledning til å stille spørsmål til en sykepleier dersom noe er uklart.

#### **4.4.4 Mini-Mental State Examination(MMSE)**

MMSE brukes i denne studien som en dokumentasjon på kognitiv status i de demografiske dataene i pasient- og kontrollpersonutvalgene. Da demens er en del symptom bildet ved PS, om vanligvis noe senere, er det viktig å få frem at våre resultater ikke forventes påvirket av kognitiv svekkelse.

MMSE er et av de mest brukte måleverktøyene for å avdekke nedsatt kognitive fungering hos eldre (Costa et al., 2012). Det er oppbygd av 20 spørsmål/ oppgaver som måler kognitive evner på en 30 poengs skala. Høy skåre reflekterer høy kognitiv fungering. Områder som undersøkes er; orienteringsevne, registreringsevne og korttidsminne, oppmerksomhet og konsentrasjon, muntlig og skriftlig språk. Park Vest studien bruker den norske oversettelsen Mini Mental Status test. Fordelen med MMSE er at den er sensitiv for kognitiv endring over tid, hvilket er viktig da vi studerer fenomener over tid. En ulempe er dog at forskning viser at MMSE er relativt ikke-sensitiv for milde kognitive endringer (Chou et al., 2010). Studier gjort på verktøyets validitet og reliabilitet i bruk på pasienter med Parkinson sykdom spesifikt, ble ikke funnet. Men en tverrsnittstudie fra 2012 gjort på eldre, med en gjennomsnittsalder på 70,4 år, gav en Cronbach`s alpha verdi på 0,61 (Costa et al., 2012).

MMSE undersøkelsen gjennomføres i Park Vest studien av en sykepleier med trening i anvendelse av MMSE skjemaet.

## 4.5 Statistiske analyser

Analyser er gjort ved bruk av IBM SPSS Statistics version 22. Analysene er gjort i samarbeid med biveileder Aleksander Hagen Erga.

Denne studiens analyser kan deles i fire deler: (1) undersøke hvorvidt MADRS har tilfredstillende psykometriske egenskaper, (2) undersøkelse av gruppeforskjeller og frekvens av depressive symptomer mellom pasienter og kontrollpersoner, (3) undersøkelse av forskjeller mellom pasienter med og uten depressive symptomer ved baseline, og sist (4) forskjeller mellom pasienter gruppert etter utvikling i depressive symptomer.

I del én undersøker jeg hvorvidt MADRS har tilfredstillende psykometriske egenskaper i denne kohorten, ved å gjennomføre en faktoranalyse. I del to sammenlignes depressive symptomer, demografiske variabler, kliniske data (mentale symptomer, ADL funksjon, motoriske symptomer, bivirkninger av medikasjon) og HRL i to kjønns- og alders matchede utvalg pasienter og kontrollpersoner ved baseline. I tillegg undersøkes forskjeller i forekomst av depressive symptomer mellom pasienter og kontrollpersoner ved baseline og 1 års kontroll. Hensikten er å avklare om det er signifikant forskjell i forekomst mellom pasienter og kontrollpersoner, hvilket eventuelt bekrefter om forekomsten i pasientgruppen ikke kan tilskrives hva en kan forvente i normalbefolkningen.

I tredje del grupperes pasientutvalget på grunnlag av depressiv status på baseline. Gruppene defineres ut fra en MADRS cut-off skår satt med utgangspunkt i at den er validert i eksisterende forskning, se kapittel 6.4.1 *Montgomery-Åsberg Deression Rating scale (MADRS)* for beskrivelse av cut-off med begrunnelse. Gruppeforskjeller mellom de med- og uten depressive symptomer på baseline studeres med fokus på kliniske data (mentale symptomer, ADL funksjon, motoriske symptomer, bivirkninger av medikasjon) og HRL. Hensikten er å studere om depressive symptomer gir seg utslag på HRL mål og Parkinson spesifikke symptomer.

Fjerde og siste del er analyse av assosiasjoner mellom depressiv status og henholdsvis kliniske data (mentale symptomer, ADL funksjon, motoriske symptomer, bivirkninger av medikasjon) og HRL over tid. Pasientene ble gruppert på bakgrunn av utviklingen i depressive symptomer i følgende kategorier; (1) *aldri deprimert* dersom de aldri scoret  $\geq 10$ , (2) *Depresjonslette* dersom de scoret  $\geq 10$  på baseline og  $< 10$  ved 1 års kontroll, (3) *forekommende depresjon* dersom de scoret  $< 10$  på baseline og  $\geq 10$  ved 1 års kontroll og (4) *vedvarende depresjon* dersom de scoret  $\geq 10$  både ved baseline og 1 års kontroll. Videre studeres gjennomsnittlig endring over tid *innad* gruppene, samt forskjell i gjennomsnittlig endring over tid *mellom* gruppene på de aktuelle variablene. Målet med denne

løsningen er å studere de samme individene på de samme variablene over tid, og om det finnes en sammenheng mellom endring over tid i de avhengige variablene og status på depressive symptomer.

#### 4.5.1 Faktoranalyse

Som beskrevet i teorikapittelet vil det være sammenfallende symptomer mellom depresjon og PS, spesielt med tanke på fatigue og apati (Aarsland et al., 2012; Ehrt et al., 2006). Det vil derfor være viktig å undersøke i hvor stor grad de ulike spørsmålene i MADRS forklarer variansen i datamaterialet. Målet med å gjennomføre en faktoranalyse er å avklare om de depresjonsspesifikke symptomene undersøkt i MADRS utgjorde en egen faktor, og i hvilken grad de eventuelt forklarer den observerte variansen i datamaterialet på MADRS.

Faktoranalyse er en data-reduksjons metode som har som mål å få frem sammenhengene mellom flere variabler innen samme tema, og på den måten skape samlekategorier eller komponenter hvor flere spørsmål inngår i en komponent (Polit & Beck, 2012). Det finnes to typer faktoranalyse; eksplorerende og konfirmerende. Eksplorerende faktoranalyse gjennomføres med data som utgangspunkt og uten en forhåndsbestemt teori. Konfirmerende faktoranalyse gjennomføres med en teori eller bestemte forventninger som utgangspunkt, og undersøker om en bestemt struktur i data foreligger (Polit & Beck, 2012). For å utforske hvilke samlekategorier en faktoranalyse ville avdekke i denne studiens datamateriale, valgte jeg å gjennomføre en eksplorerende faktoranalyse.

Jeg valgte i faktoranalysen å inkludere tester som gir svar på om materialet er egnet for en faktoranalyse (Pallant, 2010). Kaiser-Meyer-Olkin Measure of sampling Adequacy et mål for andelen varians blant variablene som kan forklares av felles varians. Resultater mellom 0,6 og 1 antyder at materialet er egnet for faktoranalyse. Resultatet i denne analysen på 0,72 er tilfredsstillende. Bartlett's Test of Sphericity tester antagelsen om at variasjoner er like på tvers av individer, og skal være signifikant ( $p \leq 0,05$ ). Resultatet fra denne analysen viser seg signifikant ( $p = 0,001$ ). Dette indikerer at materialet er egnet for faktoranalyse (Pallant, 2010; Polit & Beck, 2012).

#### 4.5.2 Gruppeforskjeller og utvikling over tid

Når en studerer gruppeforskjeller ønsker en å vite hvor stor sjanse det er for at de observerte forskjellene er et resultat av tilfeldig variasjon. Signifikansverdien (p-verdien) angir hvor stor % sjanse det er for at gruppeforskjeller kan forklares av tilfeldigheter. Innen forskningen er en p-verdi på 0,05 (5 %) satt som et kompromiss mellom skeptikeren og entusiastene (Bjørndal & Hofoss, 2004). En p-verdi lavere enn 0,05 innebærer at det er mindre enn 5 % sjanse for at nullhypotesen stemmer. Nullhypotesen påstår at det ikke eksisterer en forskjell mellom for eksempel to grupper. Signifikanstesting er en utfordring av nullhypotesen ved at en regner ut hvor stor sannsynlighet det er for finne en så stor forskjell som den observerte. Denne sannsynligheten angis som



signifikansverdien (p-verdien) som forteller hvor stor sjanse det er for finne en slik forskjell som den observerte selv om det *ikke* eksisterer en gruppeforskjell. Jo lavere verdi jo mindre sjanse for å finne denne forskjellen ved tilfeldighet når den *ikke* er der (Polit & Beck, 2012). Innen medisinsk forskning, eller hvor en kan få store konsekvenser av eventuelle konklusjoner, velger en gjerne lavere signifikans verdi på 0,001 (Bjørndal & Hofoss, 2004). P- verdier  $\leq 0,05$  vurderes i denne studien som signifikant.

Det opptrer alltid en risiko for å begå type 1- og type 2-feil i tolkningen av statistiske analyser (Polit & Beck, 2012). Den vanligste bekymringen er å tro på noe som kan forklares av utvalgstilfeldighet, type 1-feil. Type 2-feil er å være overforsiktig og ikke konkludere når det faktisk eksisterer en sammenheng. Risikoen for begge typer feil opptrer alltid samtidig (Bjørndal & Hofoss, 2004). Faren for begge typer feil avhenger imidlertid av størrelsen på utvalget du undersøker. Jo større utvalg, jo mindre risiko for begge typer feil (Bjørndal & Hofoss, 2004).

Mange statistiske teknikker forutsetter at utvalgsdistribusjonen er normalfordelt. Testing på om utvalgsdistribusjonen er parametriske eller ikke parametriske er gjort ved bruk av histogram, Q-Q plot, Kolmogorow-Smirnov test og Shapiro-Wilk test (Pallant, 2010).

I analysene til *tabell 5: Baseline karakteristika hos pasienter og kontrollpersoner, og PS pasienter med og uten depressive symptomer* er gruppeforskjeller studert, henholdsvis mellom pasienter og kontrollpersoner og videre mellom pasienter med- og uten depressive symptomer. Gjennomsnittlig skår og standard avvik ble brukt i analyse av signifikante gruppeforskjeller på alder og utdanning (t-test på grunn av parametriske distribusjon og kontinuerlige data), kjønn (Chi kvadrat test på grunn av kategoriske data) og kliniske- og HRL data (Mann-Whitney på grunn av ikke-parametriske distribusjon og kontinuerlige data) (Polit & Beck, 2012).

I analysene til *Tabell 6. Gjennomsnittlig endring i skår i henhold til utviklingen i depressive symptomer i pasientutvalget* ble pasientene gruppert i henhold til utviklingen i depressive symptomer i følgende kategorier; (1) *aldri deprimert* dersom de aldri scoret  $\geq 10$ , (2) *depresjonslette* dersom de scoret  $\geq 10$  på baseline og  $< 10$  ved 1 års kontroll, (3) *forekommende depresjon* dersom de scoret  $< 10$  på baseline og  $\geq 10$  ved 1 års kontroll og (4) *vedvarende depresjon* dersom de scoret  $\geq 10$  både ved baseline og 1 års kontroll.

For å teste om gruppenes endring over tid innen kliniske – og HRL data skiller seg signifikant fra hverandre er det brukt ANOVA for repeterte målinger. ANOVA analyser forutsetter parametriske data. Dersom gruppene er tilnærmet like store er variansanalysen robust og krever bare en tilnærmet normalfordeling (Bjørndal & Hofoss, 2004). Våre gruppeutvalg er ulike i størrelse og ikke

tilstrekkelig parametriske, noe som begrenser gyldigheten til resultatene fra ANOVA analysen. På grunn av disse begrensningene vil tolkningen av resultatene på gruppeforskjeller i endring over tid gjøres forsiktig. Analyseresultatet vil ikke danne grunnlag for konklusjoner, men oppgaven vil diskutere resultatet med støtte i den grafiske fremstillingen av endring over tid (se vedlegg 3).

For å teste om det skjer en signifikant endring innad i gruppene over tid på kliniske – og HRL data er det gjort Wilcoxon Signed- Rank Test (signifikant endring i gjennomsnittlig skår er merket i tabell 6). Wilcoxon Signed- Rank Test er valgt fordi vi har to måletidspunkt, samt at utvalgsdistribusjonen er ikke-parametrisk (Pallant, 2010).

## 5 Resultat

Analyseresultatene vil bli presentert kronologisk basert på problemformuleringene, og innledes med en presentasjon av resultatet fra faktoranalysen. *Tabell 5: Baseline karakteristika hos pasienter og kontrollpersoner, og PS pasienter med og uten depressive symptomer* er inkorporert i teksten fortløpende, imens *Tabell 6. Endring i skår i henhold til utviklingen i depressive symptomer i pasientutvalget* følger som vedlegg (se vedlegg 2).

### 5.1 Faktoranalyse

Den eksplorerende faktoranalysen gir tre faktorer med eigenvalue over 1 som gir følgende gruppering av spørsmålene i MADRS (se tabell 3).

Tabell 3 Faktorer MADRS

<b>Faktor 1</b>	<b>Faktor 2</b>	<b>Faktor 3</b>
Tristhet	Redusert appetitt	Redusert nattesøvn
Synlig tristhet		Konsentrasjonsvansker
Suicidale tanker		Initiativløshet
Indre spenning		Svekkede følelsesmessige reaksjoner

Av den totale forklarte varians på 55,62 %, står komponent 1 for 32,35 %, komponent 2 for 11,98 % og komponent 3 for 11,29 % (se tabell 4). Dette vurderer vi å være et resultat som forteller oss at MADRS resultatene i denne gruppen ikke i hovedvekt kan forklares av PS spesifikke somatiske symptomer som fatigue og apati, men depresjonsspesifikke symptomer som opplevd tristhet, spenninger og suicidalproblematikk.

Tabell 4 Resultat faktoranalyse MADRS

<b>Faktor</b>	<b>Eigenvalue</b>	<b>% forklart varians</b>	<b>Kumulativ % forklart varians</b>
<b>1</b>	3,235	32,35	32,35
<b>2</b>	1,198	11,98	44,33
<b>3</b>	1,129	11,29	55,62

## 5.2 Baseline karakteristikker på pasienter og kontrollpersoner

Demografiske data er presentert i tabell 5. Gjennomsnittlig alder på diagnosetidspunktet er ca. 67 år i både pasient- og kontrollutvalget ( $t=0,4$ ,  $p=0,667$ ). En finner en overvekt av menn i både pasient (62,2 %) og kontrollutvalget (60,7 %) ( $\chi^2=0,1$ ,  $p=0,782$ ). Høyere forekomst av Parkinson sykdom (PS) hos menn, gjør dette forventet (Alves et al., 2009; Taylor et al., 2007). Det er en signifikant gruppeforskjell mellom pasienter og kontrollpersoner på ADL funksjon ( $Z=-14,8$ ,  $p=0,001$ ), som angir dårligere ADL funksjon i pasientutvalget. Videre er det signifikant forskjell mellom pasient- og kontrollutvalget på variablene utdanning ( $t=-1,9$ ,  $p=0,050$ ) og MMSE skår ( $Z=-2,1$ ,  $p=0,038$ ). Gjennomsnittlig totalskår på depresjon hos pasientutvalget ved diagnosetidspunkt var 3,75, hvilket forteller oss at mange av pasientene hadde verdien 0 på MADRS totalskår.

Depressive symptomer forekommer hos 12,6 % ( $N=18$ ) av pasientene sammenlignet med 0 % ( $N=0$ ) hos kontrollgruppen. Hvilket gir en odds ratio (OR) på 44,4 for pasientene. Oddsen beskriver forholdstallet mellom sannsynligheten for at noe skjer og sannsynligheten for at det ikke skjer - i dette tilfellet oddsen for at pasientene rammes av depressive symptomer over en MADRS cut-off på 10 (Bjørndal & Hofoss, 2004). Forekomsten av klinisk depresjon (MADRS skår over 14/15) er lav både i pasientutvalget ( $N=2$ ) og kontrollutvalget ( $N=0$ ). Pasientene hadde signifikant lavere score enn kontrollgruppen på alle åtte dimensjonene i SF-36 (Fysisk funksjon ( $Z=-7,1$ ,  $p=0,001$ ), Fysisk rollefunksjon ( $Z=-9,1$ ,  $p=0,001$ ), smerte ( $Z=-3,1$ ,  $p=0,002$ ), generell helse ( $Z=-9,6$ ,  $p=0,001$ ), vitalitet ( $Z=-8,9$ ,  $p=0,001$ ), sosial funksjon ( $Z=-8,3$ ,  $p=0,001$ ), emosjonell rollefunksjon ( $Z=-5,6$ ,  $p=0,001$ ), mental helse ( $Z=-7,1$ ,  $p=0,001$ )), hvilket innebærer lavere grad av opplevd HRL hos pasientene.

## 5.3 Faktorer assosiert med depresjonsstatus ved diagnosetidspunkt

Tabell 5 viser gruppeforskjeller mellom pasienter med- og uten depressive symptomer over en MADRS cut-off  $\geq 10$ . Ved sammenligning finner man at de med MADRS score  $\geq 10$  har signifikant lavere skår innen alle åtte dimensjonene i SF-36 (fysisk funksjon ( $Z=-2,3$ ,  $p=0,023$ ), Fysisk rollefunksjon ( $Z=-3,1$ ,  $p=0,002$ ), smerte ( $Z=-2,3$ ,  $p=0,023$ ), generell helse ( $Z=-3,4$ ,  $p=0,001$ ), vitalitet ( $Z=-4,1$ ,  $p<0,001$ ), sosial funksjon ( $Z=-3,2$ ,  $p=0,002$ ), emosjonell rollefunksjon ( $Z=-3,9$ ,  $p<0,001$ ), mental helse ( $Z=-4,9$ ,  $p<0,001$ )), Gruppene viser også en signifikant forskjell på UPDRS 1 ( $Z=-3,6$ ,  $p<0,001$ ), hvor pasienter med depressive symptomer har høyere skåre. Det forekommer ingen forskjeller mellom pasienter med og uten depressive symptomer på områdene ADL funksjon, motoriske symptomer og komplikasjoner av behandling.

**Tabell 5. Baseline karakteristika hos pasienter og kontrollpersoner, og PS pasienter med og uten depressive symptomer**

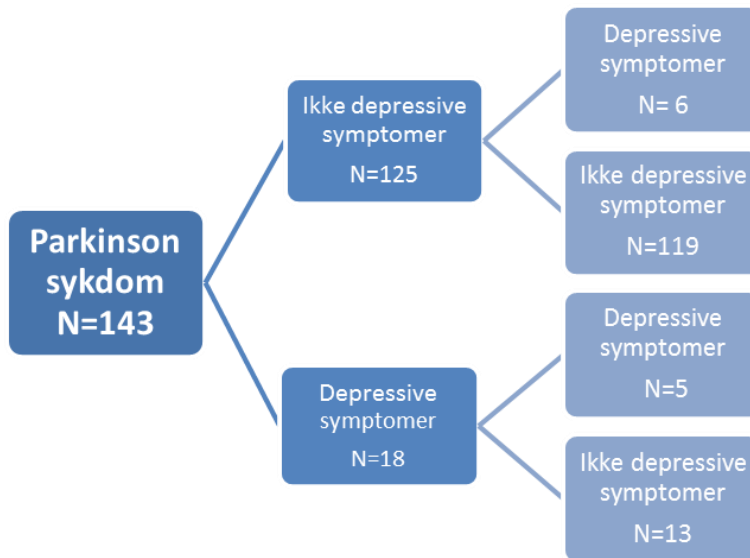
	Pasienter vs. kontrollpersoner <sup>a</sup>			Pasienter i henhold til depresjonsstatus <sup>a</sup>		
	Pasienter (N=143)	Kontroll Personer (N=150)	P-verdi	Ikke depresjon (N=125)	Depresjon (N=18)	P-verdi
<i>Demografiske variabler</i>						
Alder ved testtidspunkt	67,4 (9,5)	66,9 (9,2)	0,667	67,5 (9,8)	66,7 (7,6)	0,748
Menn, n (%)	89 (62,2)	91 (60,7)	0,782	95 (60,5)	18 (60,0)	
Utdannelse	11,5 (3,3)	12,3 (3,6)	<b>0,050</b>	11,5 (3,3)	11,7 (3,2)	0,775
<i>Kliniske variabler</i>						
MMSE skår	28,0 (2,4)	28,6 (1,5)	<b>0,038</b>	28,0 (2,4)	27,3 (2,3)	0,073
UPDRS I <sup>§</sup>	1,4 (1,3)	-	-	1,2 (1,2)	2,4 (1,4)	<b>0,001</b>
UPDRS II	8,2 (4,1)	0,5 (1,1)	<b>0,001</b>	8,1 (4,1)	9,1 (4,1)	0,364
UPDRS III	21,6 (9,7)	-	-	21,2 (9,8)	24,3 (9,0)	0,126
UPDRS IV	0,5 (1,1)	-	-	0,5 (1,1)	0,8 (1,3)	0,162
MADRS ≥10, n (%)	18 (12,6)	0 (0)	<b>0,001</b>	-	-	-
<i>SF-36 subskalaer</i>						
Fysisk funksjon	69,5 (22,5)	85,1 (18,3)	<b>0,001</b>	71,0 (22,5)	59,4 (20,6)	<b>0,023</b>
Fysisk rollefunksjon	40,6 (41,7)	84,2 (28,9)	<b>0,001</b>	44,8 (42,3)	11,1 (21,4)	<b>0,002</b>
Smerte	69,3 (28,5)	79,8 (22,7)	<b>0,002</b>	71,6 (26,9)	53,1 (34,6)	<b>0,023</b>
Generell helse	55,4 (18,8)	79,1 (18,3)	<b>0,001</b>	57,5 (18,2)	40,9 (16,9)	<b>0,001</b>
Vitalitet	48,2 (19,8)	69,3 (16,3)	<b>0,001</b>	50,7 (19,1)	31,1 (15,9)	<b>0,001</b>
Sosial funksjon	74,0 (25,6)	94,3 (11,5)	<b>0,001</b>	76,5 (24,8)	56,9 (25,1)	<b>0,002</b>
Emosjonell rollefunksjon	64,8 (42,4)	90,0 (24,0)	<b>0,001</b>	70,4 (39,3)	25,9 (43,6)	<b>0,001</b>
Mental helse	72,4 (19,1)	86,2 (11,6)	<b>0,001</b>	75,7 (16,6)	49,6 (19,9)	<b>0,001</b>

PS=Parkinson sykdom; MMSE=Mini-Mental Status Examination; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SF-36=Short Form 36. Data er gjennomsnitt (SD) med mindre annet er presisert. **Fet** indikerer signifikant p-verdi. <sup>§</sup> UPDRS I skår er ekskludert item 3 (depresjon) og item 4 (apati).

<sup>a</sup> = Pasienter og kontrollpersoner som bruker antidepressiva på baseline eller 1 år er tatt ut av analysene.

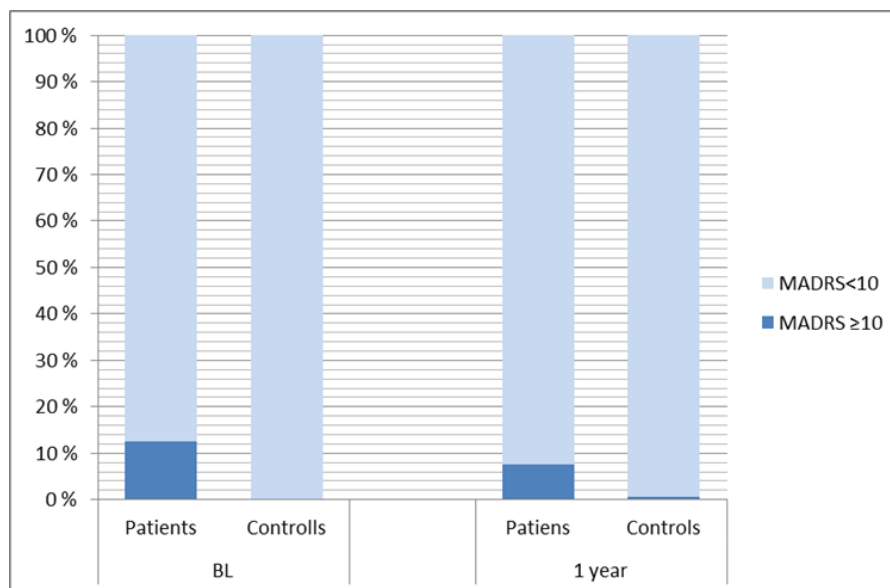
## 5.4 Prevalens av depressive symptomer over tid

I løpet av tidsrommet mellom diagnosetidspunkt og ett års kontrollen endrer forekomsten av depressive symptomer seg, samtidig er det bevegelse i pasientutvalget. Noen har vedvarende depressive symptomer eller fravær av depressive symptomer, mens andre opplever en bedring eller forverring i sin depressive tilstand (se figur 5).



Figur 4 Flyttdiagram depressive symptomer over tid i pasientutvalget.

Forekomsten av depressive symptomer reduseres med ca. 3,5 % over tid fra diagnosetidspunkt (N=18) til 1 års kontroll (N=11) i pasient utvalget. I kontrollutvalget øker forekomsten av depressive symptomer med et tilfelle fra diagnosetidspunkt (N=0) til 1 års kontroll (N=1) (se figur 4).



Figur 5 Forekomst av depressive symptomer hos pasienter og kontrollpersoner ved diagnosetidspunkt og 1 års kontroll.

## 5.5 Utviklingen i depressive symptomer, kliniske symptomer og helserelatert livskvalitet

Tabell 6 (se vedlegg 2) viser gjennomsnittlig endring i score fra diagnosetidspunkt til 1 års kontroll innen PS spesifikke symptomer og helserelatert livskvalitet, samt om det er signifikante gruppeforskjeller i endring over tid.

ANOVA for repeterte målinger viser signifikant gruppeforskjell i endring over tid på variablene UPDRS1 ( $F(3, 139) 3,31, p=0,022$ ) og SF-36 vitalitet ( $F(3,139) 6,040, p=0,001$ ).

Pasienter som er uten depressive symptomer gjennom hele studieperioden ( $N=119$ ) har en signifikant reduksjon i UPDRS II ( $Z=-2,5, p=0,012$ ), III ( $Z=-4,7, p<0,001$ ), IV ( $Z0-3,4, p=0,001$ ) fra baseline til 1 års kontroll, hvilket innebærer reduksjon i symptomer, og en signifikant økning innen subskalaene vitalitet ( $Z=-3,1, p=0,002$ ), sosial fungering ( $Z=-2,4, p=0,015$ ) og mental helse ( $Z=-3,5, p=0,001$ ) i SF-36, hvilket innebærer økt opplevelse av livskvalitet. Pasienter som opplever en reduksjon i sine depressive symptomer ( $N=13$ ) har en signifikant reduksjon i UPDRS II ( $Z=-2,2, p=0,027$ ) og III ( $Z0-2,4, p=0,017$ ) fra diagnosetidspunkt til 1 års kontroll, og signifikant økning innen subskalaene rollebegrensninger relatert til fysisk helse ( $Z=-2,0, p=0,043$ ), smerte ( $Z=-2,2, p=0,025$ ) og vitalitet ( $Z=-3,1, p=0,002$ ) i SF-36. Pasienter som opplevde å få depressive symptomer eller hadde vedvarende symptomer på depresjon hadde ingen signifikant endring i UPDRS eller SF-36 score over tid. De som fikk depressive symptomer skiller seg derimot fra de resterende gruppene i *retningen* på endring over tid på ADL funksjon og HRL dimensjonene smerte, generell helse og vitalitet (se tabell 6 og grafisk fremstilling i henholdsvis vedlegg 2 og 3).

## 6 Diskusjon

Fokuset for denne studien var å avklare hvorvidt MADRS er valid mål på depresjon i dette studieutvalget og videre belyse depressive symptomer i tidlig fase av Parkinson sykdom (PS), og svare på om depressive symptomer er av betydning for kliniske aspekt og pasientenes helserelaterte livskvalitet (HRL). Funnene bekrefter MADRS verktøyets validitet i måling av depressive symptomer i studieutvalget. Videre viser funnene at forekomsten av depressive symptomer er høyere hos pasienter med PS enn i normalbefolkningen og reduseres første året, samt at depressive symptomer påvirker helserelatert livskvalitet hos pasienter med PS. Første året etter diagnosen opplever gruppene for *ikke deprimert* og *depresjonslette* en bedring av ADL funksjon og motoriske symptomer, og en bedring på enkelte av HRL dimensjonene. Samtidig skiller pasientene som får depressive symptomer seg fra de resterende gruppene ved at de opplever *reduksjon* på enkelte HRL dimensjoner (smerte, generell helse og vitalitet), samt *reduksjon* av sin ADL funksjon.

Resultatene vil bli diskutert i lys av oppgavens problemstilling, relevant teori og tidligere forskning, og følgende punkter er tatt med inn i diskusjonen; forekomsten av depressive symptomer er høyere hos pasienter med Parkinson sykdom enn i normalbefolkningen, samt at depressive symptomer påvirker helserelatert livskvalitet hos pasienter med PS. Første året etter diagnosen er det en tendens til at pasienter som får depressive symptomer opplever reduksjon på enkelte HRL dimensjoner (smerte, generell helse og vitalitet), samt reduksjon av sin ADL funksjon.

### 6.1 Forekomsten av depressive symptomer ved diagnosetidspunktet.

Innledningsvis vil jeg bemerke at der ble funnet en signifikant gruppeforskjell mellom pasienter og kontroller på utdanning og MMSE skår. Gruppeforskjellen på kognitiv fungering er forventet relatert til assosiasjonen mellom PS og kognitiv reduksjon (Menza & Marsh, 2006). Gruppeforskjellen på utdanning i antall år, kan relateres til at kontrollutvalget blant annet ble rekruttert ved å sende forespørsel til klubber for eldre, for eksempel Lionsklubber, hvor medlemmene gjerne tilhører yrkesgrupper med mange års utdanning. Gruppeforskjellene er ikke så stor at en forventer det vil påvirke analyseresultatene.

Denne studien finner høyere forekomst av depressive symptomer hos pasientene enn hos kontrollpersonene. Dette funnet er forventet, ettersom det samsvarer med eksisterende forskning. Flere studier som har inkludert et kontrollutvalg har tidligere vist signifikant gruppeforskjell i forekomst av depresjon/ depressive symptomer mellom pasienter og kontrollpersoner (Aarsland et al., 2009; Khoo et al., 2013; Lord et al., 2013).

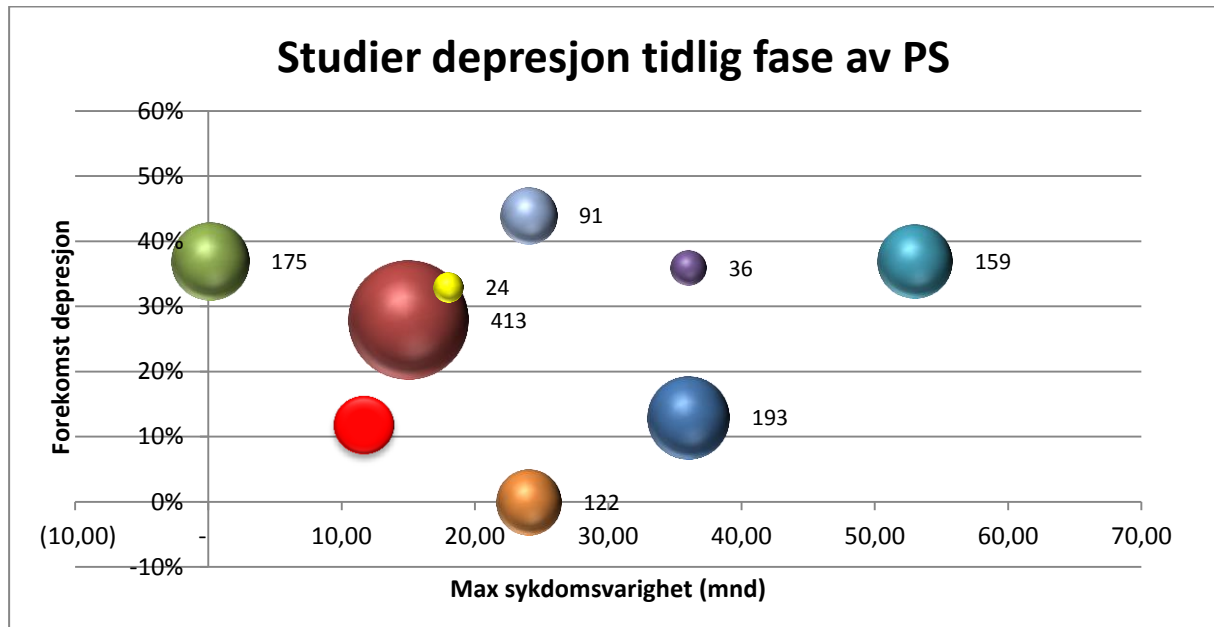


Selv om prevalensen (12,6 %) er høyere blant pasienter enn kontroller, er forekomsten relativt lav ved baseline. Forekomsten går også ned første året, og er på 9 % ett år etter diagnosetidspunktet. Denne utviklingen av depressive symptomer første tiden av sykdommen støtter funn i tidligere studier. Spaletta et al. (2014) finner at forekomsten av mindre depressive plager minker fra 33,3% til 16,7 % i løpet av oppfølgingsperioden på 18 måneder. Erro et al. (2012) finner en nesten halvering i forekomst av nedstemthet (målt med Non-Motor Symptoms Questionnaire) hos pasientene i løpet av en to-års oppfølgingsperiode, hvilket var en av få ikke-motoriske symptomer som endret seg signifikant i positiv retning. Begge studiene argumenterer for at medikamentell behandling sannsynligvis bidrar til den positive endringen. Samtidig skjer det flere endringer den første tiden av sykdommen; opplevd effekt av medisiner (hvilket inkluderer bivirkninger), avklaring av diagnose, ikke medikamentelle tiltak som fysioterapi/ergoterapi, informasjon og oppfølging. Disse vil kunne være bidragsyttere i den bedring (eventuelt forverring) som skjer i den første tiden av sykdommen. Dessverre viser forskning at denne bedringen ikke vedvarer utover første året, og at depressive symptomer i tidlig fase er risikofaktor for utvikling av moderat til alvorlig depresjon senere i sykdomsforløpet (Aarsland et al., 2012).

Mens det finnes flere studier på prevalensen av depresjon ved PS, så er det færre studier som beskriver *depressive symptomer* i tidlig fase. Også blant disse studiene finner man varierende prevalenstall. En populasjonsbasert studie på ikke-motoriske symptomer gjort i England fant nedsatt stemningsleie, målt med GDS-15 (Geriatric Depression Score-15), hos 37,1 % av pasientene (Khoo et al., 2013). Dette støttes av en studie på psykiatriske symptomer i et lite utvalg pasienter med PS gjort av Bogalho et al. (2012), hvor de finner patologisk depresjon hos 36,1 % av pasientene. En forklaring for diskrepansen mellom studier, kan være at en opererer med lengre tidsramme på tidlig fase, henholdsvis 4,4 og 3,08 år i de nevnte studiene. Samtidig inkluderes depressive symptomer ofte som del av et større symptom-bilde, for eksempel nevropsykiatriske- eller ikke motoriske symptomer. En studie gjort på materiale fra Park Vest prosjektet finner tilstedeværelse av depressive symptomer hos 34,3 % av pasientene ved diagnosetidspunkt. I den studien er informasjon om depressive symptomer samlet inn ved bruk av NPI (the Neuropsychiatric Inventory), som undersøker 12 ulike nevropsykiatriske symptomer rapportert av pasientens pårørende (Aarsland et al., 2009). Måleverktøy brukt i studien til Aarsland et al. kartlegger depresjon ved bruk av et ja/nei spørsmål, noe som kan forklare at de finner en så høy forekomst av depressive symptomer. Ulike funn på forekomst kan relateres til ulik metodologisk tilnærming, utvalgets egenart, definisjoner og anvendt cut-off (Reijnders et al., 2008).

Prevalensestimaterne fra denne studien er noe lavere enn tidligere forskning (se figur 6). Denne diskrepansen kan skyldes både operasjonaliseringen av tidlig fase og definisjon på depressive

symptomer. Denne studien har imidlertid etterstrebet å bruke en klar definisjon på tidlig fase, samt forsøkt å basere definisjonen av begrepet depressive symptomer på hva som anses relevant for de som rammes, i tillegg til å være validert i tidligere forskning. Samtidig har tidligere forfattere påpekt at populasjonsbaserte studier ofte finner lavere forekomst av depresjon enn ikke-populasjonsbaserte studier (Reijnders et al., 2008).



Figur 6 Studier på depresjon i tidlig fase av Parkinson sykdom

Avgjørelsen om å ta ut alle som bruker antidepressiv medikasjon i tiden fra diagnosetidspunkt til ett års kontroll, forventes å kunne påvirke den populasjonsbaserte kvaliteten til studien. Forekomsten av depresjon ved diagnosetidspunktet kan fremstå kunstig lavt relatert til at de som blir satt på antidepressiva i løpet av første året tas ut av utvalget. Samtidig kan det også argumenteres for at bruk av antidepressiva vil kunne påvirke forekomsten, ved at den fremstår kunstig lav. Det siste er viktig da antidepressiv medikasjon gis på flere indikasjoner, deriblant søvnvansker, angst og tvangslidelser. Flere av disse symptomene er frekvente blant pasienter med PS.

PS er en kompleks sykdom og komorbid depresjon bidrar ytterligere til dette. I studier gjort på komplekse fenomener av denne typen vil en ikke kunne finne et fasitsvar på forventet forekomst, men konklusjonen er at forekomsten er høyere enn hva forventet i normalbefolkningen.

## 6.2 Lavere HRL skår hos pasientutvalget

Denne studien finner at pasientene har signifikant lavere skår enn kontrollutvalget på alle HRL dimensjonene. Målet på HRL brukt i denne studien (SF-36) måler 8 dimensjoner som har paralleller i

både Nordenfelts (1995) oversikt på kilder til lidelse ved kronisk sykdom og Martinez-Martin (2016) sin tabell på stressfaktorer ved PS. Felles for disse tre oversiktene er hvordan de skiller mellom funksjonelle utfordringer direkte forårsaket av sykdommen, psykiske belastninger og sosiale konsekvenser og begrensninger. På bakgrunn av dette er ikke den observerte gruppeforskjellen uventet. At pasientgruppen skiller seg fra kontrollutvalget på *alle* HRL dimensjonene støtter teorien om at kronisk sykdom påvirker de fleste aspekt ved livet gjennom direkte - og indirekte lidelse. Dette gir ifølge Nordenfelt (1995) også gir mulighet for å lindre den ene ved å lindre den andre. Kronisk sykdom gir helsepersonell lite handlingsrom i henhold til behandling, men spillerom for lindring av de kognitive- emosjonelle vanskene som ofte ledsager sykdommen. Funnet støttes i en studie gjort av Duncan et al. (2013) hvor en finner en klart større assosiasjon mellom nevropsykiatriske symptomer og redusert velvære hos pasienter med PS kontra kontrollpersoner.

Bruken av et generisk spørreskjema fremfor et sykdomsspesifikt spørreskjema styrker validiteten når de samme fenomener måles hos pasienter og kontrollpersoner, ved at en unngår «kunstige» sykdomsspesifikke spørsmål til kontrollgruppen. Likevel skal en være oppmerksom på at resultatene kan påvirkes av behovet for å idealisere, kanskje spesielt hos kontrollutvalget (Wahl & Hanestad, 2004).

Gruppeforskjellen på de ulike dimensjonskårene varierer fra ca. 10 (smerte) til ca. 44 (fysisk rollefunksjon), og faller innenfor den cut-off på 10 % endring som er satt i litteraturen for klinisk signifikant forskjell (Osoba et al., 2005; Wahl & Hanestad, 2004). Gruppeforskjellene kan dermed antas å utgjøre en klinisk relevant forskjell for pasientens opplevelse av HRL. Hva som er klinisk relevant er en subjektiv vurdering gjort av den enkelte pasient. En cut-off er satt for å hjelpe oss som bedriver helseforskning i å avgjøre i hvilken grad en observert endring kan anses å ha betydning for pasientene. Vi må ha med oss at det vil være individuelle forskjeller i hvilke aspekt som er viktige for den enkeltes HRL, og hvor stor endring som er klinisk signifikant for vedkommende. En person som tidligere har hatt et aktivt sosialt liv, og som får redusert sitt sosiale liv av uttalte motoriske symptomer, vil kunne oppleve en endring i sin sosial funksjon skår *under* den angitte cut- off på 10 % som signifikant. Derfor er det viktig å ha en god dialog mellom helsepersonell og pasient i det kliniske arbeidet. På den måten kan helsepersonell lettere avdekke hvilke aspekt ved/ konsekvenser av sykdommen som påvirker det som er viktig for pasienten.

### 6.3 Hvilke faktorer er assosiert med depressive symptomer på diagnosetidspunktet?

Analysene i denne studien viser flere gruppeforskjeller mellom pasienter med- og uten depressive symptomer. Generelt tyder funnene på at pasienter med depressive symptomer anses å ha det verre enn de uten.

Eksempelvis er det en signifikant forskjell på UPDRS 1 skår, hvor pasienter med depressive symptomer skårer høyere enn pasienter uten depressive symptomer. Denne forskjellen er forventet, og kan være relatert til assosiasjonen mellom de faktorer som undersøkes (tankeforstyrrelser og intellektuell svekkelse) og depresjon (Menza & Marsh, 2006).

Videre viser denne studien at pasienter med depressive symptomer skårer statistisk *og klinisk* signifikant lavere på alle dimensjoner av helserelatert livskvalitet (HRL) på diagnosetidspunktet. Resultatet støtter funnene fra en studie gjort på data fra Park Vest prosjektet hvor depresjon var dominerende bidragsyter til redusert livskvalitet målt med SF-36 sumskår for mental- og fysisk helse (Müller et al., 2013). Sumskårene i SF-36 på mental- og fysisk helse er imidlertid ikke validerte for bruk på personer med Parkinson sykdom (Hagell et al., 2008). Denne studien kan ved bruk av de åtte underdimensjonene, som er validert for å måle HRL hos pasienter med PS, støtter funnene fra Müller et al. (2013). Videre så underbygges funnene fra denne studien av tidligere undersøkelser hvor depressive symptomer er vist å korrelere med de åtte underdimensjonene, samt den globale HRL-skåren fra SF-36 (Qin et al., 2009).

De observerte gruppeforskjellene fremstår relevante i forståelsen av hvilke faktorer som påvirker HRL (Martinez-Martin, 2016). En rekke faktorer vil kunne gi utslag på opplevelsen av HRL hos mennesker med kronisk sykdom, uten å utgjøre en forskjell på hovedsykdommen. Depressive symptomer kan være en slik faktor, noe som gir håp for at bedring av depressive symptomer vil kunne ledsages av økning av deres HRL.

Identifikasjon av slike faktorer er ikke bare viktig for pasienten, ettersom depresjon og redusert helserelatert livskvalitet hos pasienten er regnet som en risikofaktor for redusert livskvalitet hos omsorgspersoner rundt pasienter med PS (Martinez-Martin et al., 2012). Dette er ikke uventet da depresjon vil kunne endre mange aspekt ved en pasients liv hvor også den pårørende påvirkes, for eksempel det sosiale liv, evnen til å ta initiativ og konsentrasjonsvansker. Samtidig er HRL et mål på i hvilken grad pasientens livskvalitet påvirkes av helseutfordringer. Pårørende, som ofte er ektefelle og/eller barn, kjenner gjerne pasienten svært godt og vil være sensitive for endringer i personlighet

og atferd. Derfor vil de kunne være en viktig ressurs i kartleggingen av de plager pasienten har forbundet med PS, også når det kommer til depressive symptomer.

Denne studien har valgt en lav cut-off skår for depressive symptomer, hvilket støtter at selv milde depressive plager vil ha betydning for den opplevde livskvaliteten til personer med PS. Dette er samtidig en svakhet ved designet, ettersom både de med milde- og alvorlige depressive symptomer inngår i samme gruppe. Det kan diskuteres om det er pasienter med høy MADRS skår som drar ned HRL skårene i gruppen med depressive symptomer. Vi vet fra utforskningen av dataene at høyeste observerte totalskår på MADRS i pasientutvalget er 16. Av de 143 inkluderte pasientene er det to pasienter som inngår i kategorien klinisk deprimert dersom man tar utgangspunkt i den mest brukte cut-off for klinisk depresjon hos PS pasienter, som er 14/15 (Leentjens et al., 2000). Derfor mistenkes ikke gruppeforskjellene å skyldes pasienter med alvorlig depresjon i gruppen med depressive symptomer.

#### **6.4 Utviklingen i depressive symptomer, kliniske symptomer og helse relatert livskvalitet**

På grunn av måle- og analyseutfordringer som blir nærmere beskrevet under, har jeg valgt å ha med analysene gjort på endring over tid, men velger i tolkningen å være forsiktig og støtte meg til den grafiske fremstillingen av endring over tid (se vedlegg 3) på de avhengige variablene. Dette innebærer at resultater som ikke markeres statistisk signifikante i analysene også diskuteres.

I tolkningen av resultatene er det viktig å ha med seg kompleksiteten i de fenomener en studerer. Det vil alltid være fare for spuriøse sammenhenger som framstår som årsak-virknings forhold, men ikke er det. Ved en spuriøs sammenheng er det en bakenforliggende variabel som er årsaken til sammenhengen (Polit & Beck, 2012). Det komplekse sykdomsbildet ved PSD gir høy risiko for at en overser eller ikke har kjennskap til sammenhenger som kan forklare de statistiske sammenhengene en finner. En potensiell slik sammenheng er effekten av tid. Faktoren tid bidrar til økt kompleksitet, som statistisk er vanskelig å ta høyde for. En kan tenke seg at det første året etter diagnosen inneholder endringer både på praktisk og personlig plan for pasientene, og at endringer i HRL og ADL skåre endrer seg uavhengig av endring i depressive symptomer over tid.

Eksempelvis så rapporterer pasienter med lette i sine depressive symptomer en signifikant positiv endring i ADL skår og motorskår, mens de som har vedvarende depressive symptomer over tid eller som opplever å få depressive symptomer ikke rapporterer slik endring. Tilsvarende mønster kan en se for HRL dimensjonene vitalitet, sosial fungering, fysisk rollebegrensning og smerte. Gruppens størrelse utgjør en utfordring i analysene, samt at datadistribusjonen i utvalgene i de siste analysene

er ikke parametriske. Gruppene er ulike i størrelse, samt at to av gruppene (forekommende depresjon og vedvarende depresjon) er svært små (N=5 og =6). Dette er en naturlig konsekvens av den lave forekomsten av depressive symptomer i hele pasientutvalget. Det gjør det vanskelig å finne egnede statistiske analyser som er robuste for ikke parametrisk distribusjon i utvalg med ulik gruppestørrelse. En mistenker også at gruppestørrelsen er årsak til at endring over tid ikke slår ut signifikant i de to minste gruppene. Små utvalg øker faren for type 1 og type 2 feil (Bjørndal & Hofoss, 2004). Ettersom to av gruppene i analysene er svært små er det fare for at signifikante gruppeforskjeller ikke fanges opp og en begår type 2 feil ved at en drar en falsk negativ konklusjon. Er utvalgene små vil p-verdien ikke bli liten selv om den observerte forskjellen er stor.

Standardavvik er et spredningsmål som forteller oss hva som ligger bak gjennomsnittsverdiene. Gjennomsnittstallene kan skjule store variasjoner i dataene. I en 10-poengskala indikerer for eksempel et standardavvik på rundt 1 eller mindre at det er stor enighet i svarene, det vil si lite avvik fra snittet. Standardavvikene angir stor spredning i verdiene i analysene over tid i denne studien, hvilket betyr at verdienes gjennomsnittlige avstand fra gjennomsnittet er stor. Dette kan være et tegn på at respondentene ikke gir entydige svar på spørsmålene i undersøkelsene, og kan være en refleksjon på det komplekse og individuelle sykdomsbildet ved Parkinson sykdom.

Denne studien tar ikke høyde for effekten av medikamentell behandling som en potensiell forklaringsfaktor for utviklingen innen depressive symptomer og HRL. Et av de viktigste tiltakene første året av sykdommen er medikamentell behandling, som skal dempe symptomene. Som beskrevet i teorikapittelet finnes ulike typer medikamenter som kan bedre de motoriske symptomene på PS, som levodopa og dopaminagonister. Det eksisterer forskning som tyder på at dopaminerg behandling også kan gi bedring i depressive plager (Barone et al., 2010), men det kan likevel ikke antas at dopaminagonister har en klar antidepressiv effekt (Aarsland et al., 2012). Det eksisterer liten støtte for at levodopa har noen positiv effekt på depresjon hos pasienter med PS, tvert imot kan depressive symptomer være en bivirkning (Felleskatalogen, 2016). Valg av medikamentell behandling representerer et mulig bias i denne studiens resultater over tid.

En eventuell endring i HRL skårer kan både tilskrives effekt av behandling, men også en tilpasning til endret livssituasjon og perspektiver på egen helse. Begrepet responskift refererer til spontane endringer på selvrapporterings mål over tid hos pasienter som får en livsendrende diagnose eller et varig funksjonsfall. I studier som denne, er det vanskelig å avgjøre hvorvidt endring i skåre over tid skyldes responskift eller faktiske endringer for pasienten.

#### 6.4.1 Pasienter som får depressive symptomer første året etter diagnosetidspunkt

Gruppen som får depressive symptomer i løpet av første året etter diagnosetidspunktet, skiller seg fra de resterende gruppene på tre områder; ADL funksjon, motoriske symptomer og HRL dimensjonene smerte, vitalitet og generell helse.

##### *ADL funksjon og motoriske symptomer*

Hensikten med studien initialt var å forsøke å avdekke betydningen milde depressive symptomer har for pasienter med PS, både innen helserelatert livskvalitet og *kliniske aspekt* ved sykdommen.

Bakgrunnen for dette var at forskning tyder på at selv milde depressive symptomer påvirket funksjonsnivå og behovet for symptomatologisk behandling (Qin et al., 2009; Ravina et al., 2007).

Relatert til de metodologiske utfordringene beskrevet innledningsvis vil disse funnene diskuteres, men det vil ikke bli trukket noen konklusjon i henhold til sammenhengen mellom depressive symptomer og funksjonsnivå og motoriske symptomer.

Gruppene varierer i utviklingen i ADL funksjoner under oppfølgingstiden. Gruppen som får depressive symptomer første året av sykdommen har negativ endring i sine ADL funksjoner (UPDRS II); en gjennomsnittlig økning i symptombelastning på 0,5 poeng. Endringen er ikke statistisk signifikant, men står i motsetning til reduksjonen i de andre gruppene. De med vedvarende depressive symptomer har, i motsetning til de som aldri har depressive symptomer og de som opplever en lette i depressive symptomer, heller ikke en signifikant endring, men har fortsatt positiv retning. Videre har gruppen som får depressive symptomer mindre grad av bedring i sine motoriske symptomer (UPDRS III) enn de resterende gruppene. De som får- og de som har vedvarende depressive symptomer har, også her, en ikke-signifikant endring over tid. Men verdien på gjennomsnittlig endring over tid og den grafiske fremstillingen viser at de som får depressive symptomer skiller seg fra de tre resterende gruppene. Fraværet av statistisk signifikant endring i gruppene som får- og har vedvarende depressive symptomer kan ha sin forklaring i utvalgsstørrelsen. Er utvalget lite, vil p-verdien ikke bli liten, selv om den observerte forskjellen er stor (Bjørndal & Hofoss, 2004).

Resultatene fra denne studien støtter funnene til Ravina et al. (2007) som viser at depresjon er assosiert med redusert ADL funksjon. Resultatene fra regresjonsanalyse gjort i en amerikansk studie peker også på depresjon, sammen med kognitiv fungering, som en sterk bidragsyter til redusert ADL skår målt med UPDRS hos pasienter med PS (Weintraub, Moberg, Duda, Katz, & Stern, 2004). Studien tok høyde for andre faktorer som kan bidra til redusert ADL funksjon. En forklaring på sammenhengen mellom depresjon/depressive symptomer og ADL funksjon kan være depresjonens påvirkning på energi og handlingsevne, som igjen vil kunne gi seg utslag på funksjonsmål.

Utfordringer i de daglige aktiviteter vil kunne være en viktig hindring i pasientens forsøk på å leve livet så normalt som mulig. Det vil kunne oppstå en kamp med egen kropp og i ytterste konsekvens gi seg utslag i en følelse av sosial «mislykkethet» (Nordenfelt, 1995). Relatert til kompleksiteten i det vi studerer, bør en være åpen for at denne påvirkningen kan gå begge veier, det vil si at redusert funksjonsnivå relatert til for eksempel motoriske symptomer også kan bidra til de depressive plagene. Uavhengig av hvilken retning påvirkningen går, vil redusert funksjonsnivå kunne påvirke både sosiale og praktiske aspekt og dermed være en direkte og indirekte årsak til lidelse hos pasienter med PS.

Sammenhengen mellom depressive symptomer og graden av motoriske svekkelse er komplisert. Forskning har pekt på sammenhenger mellom depresjon og dårligere motorskår (Papapetropoulos, Ellul, Argyriou, Chroni, & Lekka, 2006). Funnene kritiseres dog for ikke å ha tatt høyde for bakenforliggende variabler av Ravina et al. (2007). Ravina et al. viser til at depressive symptomer ikke kan sies å påvirke graden av motoriske symptomer, men heller gir redusert funksjon assosiert med motoriske symptomer på et gitt nivå. I denne studien finner vi ikke en signifikant gruppeforskjell mellom de som har- og ikke har depressive symptomer på motorisk status ved diagnosetidspunktet. Samtidig gjør utfordringen med små utvalg og ikke-parametriske data det vanskelig å konkludere på sammenhengen mellom depressive symptomer og motor status over tid, selv om en observerer en gjennomsnittlig lavere grad av bedring hos de som får depressive symptomer første året.

### *Helserelatert livskvalitet*

Gruppen som får depressive symptomer første året skiller seg fra de andre gruppene i sin reduksjon på HRL dimensjonene smerte, generell helse og vitalitet, hvilket innebærer en *forverring* i opplevd livskvalitet. Den gjennomsnittlige reduksjonen er ikke statistisk signifikant, men er klinisk signifikant på smerte og vitalitet. De resterende gruppene hadde alle en gjennomsnittlig forbedring, om enn ikke nødvendigvis klinisk relevant, på alle HRL dimensjonene.

Tidligere forskning viser en assosiasjon mellom depresjon og smerte hos pasienter med PS. Enkelte studier trekker frem at det er en signifikant sammenheng mellom smerte og depresjon, og at smerte bør være en del av bilde i håndteringen av depresjon og motsatt (Ehrt, Larsen, & Aarsland, 2009). Det understrekes likevel at smerte sannsynligvis er et selvstendig fenomen ved PS, og dens påvirkning på depresjon er vanskelig å konstatere da forskningsfunn ikke er konsistente (Valkovic et al., 2015). Det kan være mange ukjente faktorer som gir seg utslag i sammenhenger når en studerer smerte og depresjon, og det lar seg vanskelig dra noen slutninger ut ifra resultatene i denne studien.



Utmattelse er et felles symptom mellom depresjon og PS. Dimensjonen vitalitet i SF-36 måler aspekter som tretthet og utmattelse, som også er en del av de ikke-motoriske symptomene ved PS. Utmattelse kan også være en del av sykdomsbildet ved depresjon, ved at initiativ og konsentrasjon reduseres. En sammenheng mellom at en opplever reduksjon i sine vitalitets mål ved økte depressive symptomer er ikke uventet. Det er dog vist at utmattelse er et selvstendig symptom ved PS (Herlofson & Kluger, 2017). For å sikre at kategoriseringen av depressive symptomer gjort med MADRS ikke er et resultat av eksempelvis endringer i utmattelse, utførte jeg en faktoranalyse for å studere i hvilken grad de ulike spørsmålene forklarte variansen i materialet (se resultatkapittelet). Resultatet viste at 11,29 % av variansen på MADRS i pasientutvalget kan forklares av en gruppe spørsmål som måler konsentrasjonsvansker og initiativ, hvilket kan sammenfalle med hva som måles i vitalitets dimensjonen av SF-36.

Den gjennomsnittlige endringen i vitalitet over tid er klinisk signifikant selv om den ikke slår ut som statistisk signifikant. Utmattelse og tretthet vil være av de aspekt som påvirker pasienten både direkte og indirekte i hverdagen. Nedsatt energi og konsentrasjonsvansker vil kunne være et hinder i pasientens rekonstruksjon av eget liv, relatert til behovet for å skape nye vitale mål (Nordenfelt, 1995). Det kan mistenkes at det også påvirker omgivelsene/pårørende i merkbar grad. Forskning viser at utmattelse er en viktig bidragsyter til økt pårørendebelastning hos pasienter med PS (Martinez-Martin et al., 2012). Pårørende kan bli stående alene med oppgaver som tidligere var felles, og få en følelse av og «miste» sin samarbeidspartner i samlivet.

Generell helse er i SF-36 en vurdering av egen helse, og i hvilken grad den er utmerket eller dårlig og med utsikte til å forverres. Depressivt tankeinnhold, som faktoranalysen viser forklarer 32,35 % av variansen i pasientutvalget, vil påvirke pasientens vurdering av egen livssituasjon. Legeundersøkelsen baserer seg på kliniske undersøkelser og samtale med pasienten. I den grad depressive symptomer vil kunne påvirke pasientens egen helsevurdering, vil også deres fremstilling av egen helsesituasjon kunne påvirkes. Dette er interessant i lys av forskning som viser at depresjonsstatus påvirker opplevd grad av motoriske symptomer, og kan i ytterste konsekvens påvirke tidspunkt for initiering av tiltak og graden av hjelp som tilbys (Ravina et al., 2007).

Subjektive og kognitive fenomener vil kunne være utsatte for målefeil relatert til endringer i en persons oppfattelse av helse og livskvalitet over tid, som responsendring (Wahl & Hanestad, 2004). Smerte, vitalitet og vurdering av egen helse vil i så henseende være sårbare for den type målefeil i denne studien.

## 6.5 Metodologiske vurderinger

Reliabilitet handler om dataenes pålitelighet; undersøkelsens nøyaktighet, metode for innsamling av data og hvordan de bearbeides. Sentrale begrep i den sammenheng er reliabilitet, intern konsistens og målefeil (Polit & Beck, 2012). Med validitet menes i hvilken grad data representerer et fenomen, målingenes gyldighet. Det skilles mellom tre typer validitet. Innholds validitet tar utgangspunkt i begrepsdefinisjonen instrumentet baserer seg på. Kriterievaliditet dreier seg om å vurdere instrumentet mot en standard som er en god indikasjon på det en ønsker å måle. Begrepsvaliditet går ut på om et verktøy måler det teoretiske begrepet eller det underliggende trekket som man ønsker å måle (Wahl & Hanestad, 2004).

Reliabiliteten og validiteten til verktøyene, vurdert spesifikt for bruk til pasienter med PS, brukt i denne studien er beskrevet i kapitlet «Valg av Måleverktøy». I dette kapitlet vil mer generelle aspekt ved reliabilitet og validitet knyttet til denne studien bli diskutert. Måle- og analyseutfordringer tas opp fortløpende i diskusjonskapitlet.

Inklusjonsprosedyren (beskrevet i metodekapitlet) er med og styrker undersøkelsens reliabilitet ved at en kan påstå at utvalget er representativt for de vi ønsker å studere, nemlig pasienter med nydiagnostisert Parkinson sykdom. Utvalget er fulgt over tid, og de som på senere tidspunkt har vist seg å ikke ha PS har blitt ekskludert fra datamaterialet (undersøkt mellom ett- og tre års besøk) (Alves et al., 2009). Tilgang til en kontrollgruppe er med og styrker studiens pålitelighet, da det gir mulighet til å diskutere om funn i pasientutvalget kan tilskrives variasjoner i normalbefolkningen. Disse har også blitt ekskludert dersom de ved et senere tidspunkt har blitt fått en Parkinson diagnose (to kontrollpersoner har til dags dato fått Parkinson diagnose etter studiestart).

Dataene i Park Vest prosjektet gjennomgår en grundig kvalitetskontroll før de godkjennes til bruk i forskning. Innledningsvis gjennomgår prosjektsykepleier og statistikker datamaterialet for å avdekke ulogiske svarkombinasjoner, feilpunchinger, manglende besvarelser og feilsummeringer. Videre undersøkes de av nevrologer med ansvar for hvert sitt fagområde med tanke på konsistens over tid og ulogiske svar eller svarkombinasjoner. Dette er et viktig bidrag til at dataene som brukes i analyser er reliable. Reliabiliteten styrkes ytterligere ved at det etterstrebes at pasienter og kontrollpersoner følges opp av samme lege og sykepleier over tid. Til tross for gode rutiner for kvalitetskontroll, vil det alltid eksistere fare for feil.

Studien har ikke korrigerert for multipl testing ved å justere p-verdien, eksempelvis ved Bonferroni-korreksjon. Sannsynligheten for type 1 feil, hvor en statistisk test gir falsk positiv indikasjon på gruppeforskjell, øker med antall tester. For eksempel når 20 uavhengige tester utføres (for eksempel

når studiegrupper sammenlignes med hensyn til 20 ikke-relaterte variabler) og nullhypotesen gjelder for alle 20 sammenligninger, så øker sjansen for at minst en test er falsk positiv (Perneger, 1998). For å ta høyde for dette anvendes ofte en mer konservativ signifikansverdi (Polit & Beck, 2012). Samtidig er en systematisk korrigerende av alle multiple tester i kliniske studier omdiskutert, og bruken av korreksjon må vurderes i sammenheng med målet ved studien (Perneger, 1998). For eksempel anbefales ikke korreksjon ved eksplorative studier, hvor post-hoc testing av gruppeforskjeller danner grunnlag for videre hypoteser (Armstrong, 2014). Videre anbefales det å vurdere Bonferroni korreksjon når: (1) når hypotesen en tester krever at samtlige tester er ikke-signifikante, (2) når type 1 feil må unngås, og (3) når flere tester utføres uten forhåndsdefinerte hypoteser (Armstrong, 2014). I denne studien var de statistiske analysene gjennomført grunnet klart definerte forskningsspørsmål, og resultatene fra analysene tolkes med forsiktighet. Videre er studien eksplorativ og gir ikke direkte føringer for klinisk praksis. Derfor velger vi å beholde signifikansnivået til 0,05.

Det er viktig å huske det at selv om en undersøkelse har høy reliabilitet er det ingen garanti for at den måler det den er ment å skulle måle, altså undersøkelsens validitet.

Spørreundersøkelser med brukerselvutfyllingsskjema eller intervju vil medføre risikoen for at resultatene inneholder systematiske feil. Eksempler på slik feil er; idealisering, tendens til å være enig, kulturelle normer, gjennomsnittsskåring og «halloeffekt» (å være fornøyd uansett) (Wahl & Hanestad, 2004). Disse fenomenene vil kunne påvirke alle skjemaene brukt i denne studien helt eller delvis, men spesielt MADRS og SF-36 da de berører personlige områder ved livet. Idealisering eller at en synes det er vanskelig å svare at en ikke har det slik som «det forventes», kan forventes å kunne påvirke besvarelsene.

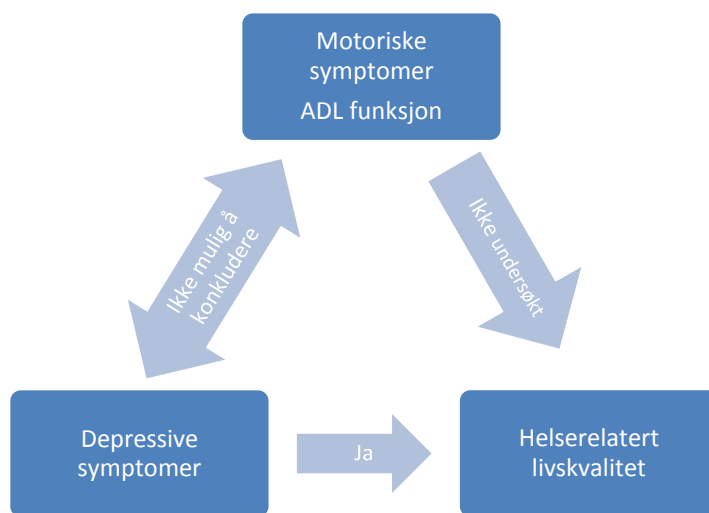
En bekymring i arbeidet med PSd er i hvilken grad MADRS måler depresjonsspesifikke eller Parkinson spesifikke symptomer som fatigue og apati. For å sikre at MADRS har tilfredsstillende validitet i Park Vest studien, gjennomførte jeg en faktoranalyse for å avklare i hvilken grad de ulike symptomer undersøkt i MADRS forklare den observerte variansen i datamaterialet på MADRS. Denne viser at variansen i datamaterialet ikke i hovedsak kan forklares av PS spesifikke somatiske symptomer. Dette styrker begrepsvaliditeten når vi undersøker depresjon hos PS pasienter.

Det kan fremstå som et paradoks at komplekse fenomener studeres kvantitativt med en holistisk helsetilnærming som bakteppe. Martinez-Martin (2016) påpeker på bakgrunn av dette at en individuell tilnærming hadde vært mer ideell. Samtidig ville dette gitt utfordring i populasjonsbaserte-studier hvor store grupper studeres, slik som i denne studien. Forhåpentligvis er denne studien et bidrag i nyanseringen av kunnskapen vi har innen Parkinson sykdom og til et mer helhetlig perspektiv i arbeidet med Parkinson pasienter i tidlig fase. Samtidig er

fortolkningsprosessen full av fallgruver, hvor de tilgjengelige opplysninger kan feiltolkes. I alt forskningsarbeid eksisterer en risiko for at andre forklaringsfaktorer kan ligge bak funnene, og i forskning på et så komplekst fenomen som depressive symptomer ved Parkinson sykdom er det spesielt aktuelt.

## 7 Konklusjon

Hensikten med studien var å studere om depressive symptomer er av betydning for helse relatert livskvalitet og kliniske aspekt, som ADL funksjon og motoriske symptomer, hos pasienter med Parkinson sykdom i tidlig fase. Konklusjoner skal dras med forsiktighet, men resultatene i denne studien gir oss grunn til å mistenke at milde depressive symptomer er av signifikant betydning for pasientene, spesielt relatert til deres helse relaterte livskvalitet. Vedrørende de depressive symptomers effekt på Parkinson spesifikke symptomer, lar det seg ikke konkludere (se figur 7).



Figur 7 Påvirkningsretninger ved depressive symptomer i tidlig fase av Parkinson sykdom

Depressive plager er godt kjent hos pasienter med Parkinson sykdom, men som oftest ikke før symptomene har nådd et klinisk nivå. Funnene tyder på at også de depressive symptomene er av betydning for pasientene, og påvirker deres helse relaterte livskvalitet i negativ retning.

Resultatene fra denne studien kan gi implikasjoner for helsepersonells praksis. Spesielt bør helsepersonell være oppmerksomme på om depressive symptomer er en del av symptom bildet til pasienter med Parkinson sykdom i tidlig fase. Det kan mistenkes at de depressive symptomene kan kamoufleres i de andre aspektene ved tidlig fase av sykdommen. Kunnskap hos helsepersonell, pasient og pårørende vil kunne bidra til at disse avdekkes og kan adresseres. Lette symptomer vil være naturlig å behandle med andre virkemidler enn medikamentell hjelp, som for eksempel samtale terapi og kognitiv atferdsterapi. Hvilket er et viktig poeng med tanke på den usikre dokumentasjonen på effekten antidepressiv medikasjon har på depressive symptomer hos personer med Parkinson

sykdom. En lette i depressive symptomer, kan bidra til økt helserelatert livskvalitet til tross for at en ikke kan gjøre noe konkret med grunnlidelsen. Dette forutsetter at helsepersonell ser forbi de motoriske kjernesymptomene og er kjent med de indirekte lidelsene som følger Parkinson sykdom. Ved å kunne gi relevant informasjon, finne mestringsstrategier og nye kilder til livskvalitet kan helsepersonell bidra i positiv retning på de helserelaterte livskvalitets dimensjoner. Videre vil helsepersonell kunne bidra i pasientens tilpasning til endret livssituasjon og perspektiver på egen helse, ved å hjelpe han eller henne til å inkorporere diagnosen i sitt livsperspektiv og sine vitale mål. Helsepersonell må i dette arbeidet være oppmerksom på at helse og livskvalitet er subjektivt og kontekstavhengig, og derfor ha en individuell tilnærming.

Depressivt tankeinnhold gror i uvitenhet og ensomhet. Informasjon til pasienter om depressive symptomer og hvordan de gjenkjenner disse hos seg selv vil kanskje kunne bidra til at de presenterer disse for sin behandler ved konsultasjon. Pasienten er eksperten på eget liv og sykdom, men helsepersonell kan bidra med verktøy og strategier. I dette er kunnskap sentralt. I en fase hvor mye skjer mye skjer med kroppen, og en skal tilpasse seg en ny hverdag, vil kunnskap være viktig for å kunne plassere symptomene der de hører hjemme. Kan pasienten selv trekke frem de depressive plagene, vil helsepersonell kunne bidra i å lindre. Det er viktig at pårørende, der det er aktuelt, inkluderes både når informasjon innhentes og gis, samt når tiltak iverksettes.

Konkrete tiltak for økt kunnskap vil eksempelvis være å i økende grad inkludere kronisk sykdom, og komorbiditet mellom somatiske sykdom og psykiatrisk sykdom, i undervisningen til helsepersonell på alle nivåer. God informasjon om depressive symptomer til pasienter og pårørende bør inkluderes i for eksempel lærings- og mestringskurs, brosjyrer og web-basert informasjon. På et mer overordnet nivå vil tiltak som kan bidra til en tverrfaglig tilnærming være viktig i styrkingen av kvaliteten på helsetjenestene til kronisk syke. Et eksempel er helsedirektoratets pilotprosjekt «ParkinsonNet i Norge» som ble lansert april 2017. Målet med modellen er ifølge helsedirektoratet tverrfaglig samhandling, lik tjenestekvalitet og kontinuitet i tjenestetilbudet til mennesker med Parkinson sykdom, med mål om overføringsverdi til en generisk løsning til andre sykdomsgrupper (Nilsen, 2017).

Det meste av forskningen på depresjon ved Parkinson sykdom baserer seg på kvantitativ metode. Et søk i Oria etter studier gjort på fenomenet med kvalitativ tilnærming gir få treff. Gitt det komplekse sykdombildet, hadde det vært nyttig dersom en kunne supplert forskningen med kvalitative studier på temaet. Kvalitative studier vil kunne bidra til å utforske meningsinnholdet i temaet, slik det oppleves for de involverte selv, og på den måten få belyst flere forhold rundt emnet. I så henseende

ville det også vært relevant å gjøre en kunnskapsoppsummering på kvalitative studier innen depresjon og helserelatert livskvalitet ved Parkinson sykdom.

I individuelt- og samfunnsperspektiv er arbeidet med å bevare god helse hos en voksende andel eldre en viktig oppgave. Nøkkelfaktorene for god helse, presentert av Folkehelseinstituttet; bevaringen av høy kognitiv aktivitet, høy fysisk aktivitet, rikt sosialt liv og godt kosthold vil alle kunne stå under negativ påvirkning av depressive symptomer. Et relevant bidrag i arbeidet for best mulig helse i eldre år blir å avdekke og adressere depressive plager hos eldre generelt og hos de med kronisk sykdom spesielt.

## LITTERATURLISTE

- Aarsland, D., Brønnick, K., Alves, G., Tysnes, O. B., Pedersen, K. F., Ehrt, U., & Larsen, J. P. (2009). The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 80*(8), 928. doi: 10.1136/jnnp.2008.166959
- Aarsland, D., Pahlhagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U. & Svenningsson, P. (2012). Depression in Parkinson disease- epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neuroscience, 8*(1), 35-47.
- Ahmed, S., & Ring, L. (2008). Influence of response shift on evaluations of change in patient-reported outcomes. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 8* (5), 479-489.
- Alves, G., Forsaa, E., Pedersen, K., Dreetz Gjerstad, M., & Larsen, J. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *Official Journal of the European Neurological Society, 255*(5), 18-32. doi: 10.1007/s00415-008-5004-3
- Alves, G., Muller, B., Herlofson, K., HogenEsch, I., Telstad, W., Aarsland, D., . . . Larsen, J. P. (2009). Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80*(8), 851-857. doi: 10.1136/jnnp.2008.168211
- American Psychiatric Association. (2005). *DSM-VI Diagnostic and statistical manual of mental disorder*. Washington, DC: APA
- Armstrong, A.A. (2014). When to use Bonferroni correction. *Ophthalmic & Physiological Optics, 34*(5), 502-508.
- Bach, J. P., Ziegler, U., Deuschl, G., Dodel, R. & Doblhammer-Reiter, G. (2011). Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. *Movement Disorders, 26*(12), 2286-2290. doi: 10.1002/mds.23878
- Banks, P., & Martin, C. R. (2009). The factor structure of the SF-36 in Parkinson's disease. *Journal of Evaluation in Clinical Practice, 15*(3), 460-463. doi: 10.1111/j.1365-2753.2008.01036.x
- Barone, P., Poewe, W., Albrecht, S., Debieuvre, C., Massey, D., Rascol, O., . . . Weintraub, D. (2010). Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology, 9*(6), 573-580. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-X
- Bjørndal, A., & Hofoss, D. (2004). *Statistikk for helse- og sosialfagene* (2. Utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging, 24*(2), 197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9
- Bugalho, P., Da Silva, J., Cargaleiro, I., Serra, M., & Neto, B. (2012). Psychiatric symptoms screening in the early stages of Parkinson's disease. *Journal of neurology, 259*(1), 124-131. doi: 10.1007/s00415-011-6140-8
- Burke, R. E., Dauer, W. T., & Vonsattel, J. P. G. (2008). A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of Neurology, 64*(5), 485-491.
- Chou, K. L., Amick, M. M., Brandt, J., Camicioli, R., Frei, K., Gitelman, D., . . . Uc, E. Y. (2010). A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Movement Disorders, 25*(15), 2501-2507. doi: 10.1002/mds.23362



- Cole, M. G., & Dendukuri, N. (2003). Risk factors for depression among elderly community subjects: A systematic review and meta-analysis *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1147-1156.
- Costa, D., Severo, M., Fraga, S. & Barros, H. (2012). Mini-Cog and Mini-Mental State Examination: Agreement in a Cross-Sectional Study with an Elderly Sample. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(2-3), 118-124. doi: 10.1159/000337387
- Cummings, J. L., Masterman, D.L. . (1999). Depression in patients with Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 711-718.
- Dahl, A. A., & Grov, E. K. (2014). *Komorbiditet i somatikk og psykiatri : forståelse, betydning og konsekvenser*. Oslo: Cappelen Damm Akademisk.
- Dobkin, R. D., Menza, M., Allen, L. A., Gara, M. A., Mark, M. H., Tiu, J., . . . Friedman, J. (2011). Cognitive-Behavioral Therapy for Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1066-1074. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111669
- Duncan, G. W., Yarnall, A. J., Burn, D. J., Khoo, T. K., O'Brien, J. T., Coleman, S. Y., . . . Barker, R. A. (2013). Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. *Movement Disorders*. doi: 10.1002/mds.25664
- Ehrt, U., Brønnick, K., Leentjens, A. F. G., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2006). Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(3), 252-258. doi: 10.1002/gps.1456
- Ehrt, U., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2009). Pain and its relationship to depression in parkinson disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(4), 269-275. doi: 10.1097/JGP.0b013e31818af7ef
- Erro, R., Picillo, M., Vitale, C., Amboni, M., Moccia, M., Longo, K., . . . Barone, P. (2013). Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(1), 14. doi: 10.1136/jnnp-2012-303419
- Felleskatalogen AS. (2016). *Felleskatalogen* (58 utg.). Bergen: Fagbokforlaget.
- Ferreira, J. J., Katzenschlager, R., Bloem, B. R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., . . . Oertel, W. H. (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 20(1), 5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x
- Nasjonalt Folkehelseinstitutt.(2014). *Folkehelse rapporten 2014 : helsetilstanden i Norge*. Oslo: Folkehelseinstituttet.
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, 56(1), 33-39. doi: 10.1001/archneur.56.1.33
- Gjernes, T. (2004). Helsemodeller og forebyggende helsearbeid. *Sosiologisk tidsskrift*, 12(02), 143-165.
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), 1-15. doi: 10.1101/cshperspect.a008862
- Hagell, P., Törnqvist, A., & Hobart, J. (2008). Testing the SF-36 in Parkinson's disease. *Official Journal of the European Neurological Society*, 255(2), 246-254. doi: 10.1007/s00415-008-0708-y
- Helseforskningsloven, LOV-2008-06-20-44. §5. (2009). Lokalisert på <http://www.lovdatab.no>
- Helseforskningsloven, LOV-2008-06-20-44. §9. (2009). Lokalisert på <http://www.lovdatab.no>

- Helse- og omsorgstjenesteloven, LOV-2016-06-17-49. §7-1. (2016). Lokalisert på <http://www.lovddata.no>
- Herlofson, K., & Kluger, B. M. (2017). Fatigue in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 374, 38-41. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.061
- Hu, M. T. M., Szewczyk-Królikowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Rolinski, M., Murray, C., . . . Ben-Shlomo, Y. (2014). Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Movement Disorders*, 29(3), 351-359. doi: 10.1002/mds.25748
- Huber, M., Knottnerus, J. A., Green, L., Horst, H. V. D., Jadad, A. R., Kromhout, D., . . . Smid, H. (2011). How should we define health? *BMJ*, 343:d4163. doi: 10.1136/bmj.d4163
- Kang, G. A., Bronstein, J. M., Masterman, D. L., Redelings, M., Crum, J. A., & Ritz, B. (2005). Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Movement Disorders*, 20(9), 1133-1142. doi: 10.1002/mds.20513
- Kano, O., Ikeda, K., Cridebring, D., Takazawa, T., Yoshii, Y., & Iwasaki, Y. (2011). Neurobiology of Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2011, 1-5. doi: 10.4061/2011/143547
- Keus, S. H. J., Bloem, B. R., Hendriks, E. J. M., Bredero-Cohen, A. B., & Munneke, M. (2007). Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22(4), 451-460.
- Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Coleman, S., O'Brien, J. T., Brooks, D. J., . . . Burn, D. J. (2013). The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 80(3), 276. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb74
- Kopjar, B. (1996). The SF-36 health survey: a valid measure of changes in health status after injury. *Injury Prevention*, 2(2), 135-139. doi: 10.1136/ip.2.2.135
- Koychev, I., & Okai, D. (2017). Cognitive-behavioural therapy for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a clinical review. *Evidence Based Mental Health*, 20(1), 15-20. doi: 10.1136/eb-2016-102574
- Leentjens, A. F. G., Verhey, F. R. J., Lousberg, R., Spitsbergen, H., & Wilmsink, F. W. (2000). The validity of the Hamilton and Montgomery-Åsberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(7), 644-649. doi: 10.1002/1099-1166(200007)15:7
- Leiknes, I., Tysnes, O. B., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2010). Caregiver distress associated with neuropsychiatric problems in patients with early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122(6), 418-424. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01332.x
- Loge, J. H., Kaasa, S., Hjermsstad, M. J., & Kvien, T. K. (1998). Translation and Performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in Patients with Rheumatoid Arthritis. I. Data Quality, Scaling Assumptions, Reliability, and Construct Validity. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1069-1076. doi: 10.1016/S0895-4356(98)00098-5
- Lord, S., Galna, B., Coleman, S., Burn, D., & Rochester, L. (2013). Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease. *Movement Disorder*, 28(5), 634-639. doi: 10.1002/mds.25338
- Lov om spesialisthelsetjenesten m.m. LOV-2016-06-17-48. §2-5. (2001). Lokalisert på <http://www.lovddata.no>

- Marczewska, A., De Notaris, R., Sieri, S., Barichella, M., Fusconi, E., & Pezzoli, G. (2006). Protein intake in Parkinsonian patients using the EPIC food frequency questionnaire. *Movement Disorders, 21*(8), 1229-1231. doi: 10.1002/mds.20888
- Marsh, L. (2006). Psychosis. I M. Menza & L. Marsh (Red.), *Psychiatric Issues in Parkinson's Disease*. (s.155-174). United Kingdom: Taylor & Francis.
- Marsh, L., McDonald, W. M., Cummings, J., & Ravina, B. (2006). Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Movement Disorders, 21*(2), 148-158.
- Martinez-Martin, P. (2016). What is quality of life and how do we measure it? Relevance to Parkinson's disease and movement disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 00*(00), 1-11. doi: 10.1002/mds.26885
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., & Forjaz, M. J. (2012). Quality of life and burden in caregivers for patients with Parkinson's disease: concepts, assessment and related factors. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 12*(2), 221-230.
- Martinez-Martin, P. (2014). Nonmotor symptoms and health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Movement Disorders, 29*(2), 166-168. doi: 10.1002/mds.25799
- McGinley, J. L., Martin, C., Huxham, F. E., Menz, H. B., Danoudis, M., Murphy, A. T., . . . Morris, M. E. (2012). Feasibility, Safety, and Compliance in a Randomized Controlled Trial of Physical Therapy for Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease, 2012*, 1-8. doi: 10.1155/2012/795294
- Menza, M., & Dobkin, R. D. (2006). Anxiety. I M. Menza & L. Marsh (Red.), *Psychiatric Issues in Parkinson's Disease*. (s.139-153). United Kingdom: Taylor & Francis.
- Menza, M., & Marsh, L. (Red.). (2006). *Psychiatric issues in Parkinson's Disease. A Practical Guide*. United Kingdom: Taylor & Francis.
- Miller, N., Noble, E., Jones, D., & Burn, D. (2006). Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age and ageing, 35*(3), 235-239. doi: 10.1093/ageing/afj053
- Montgomery, S. A., Asberg, Marie. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry, 134*, 382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Morgante, L., Colosimo, C., Antonini, A., Marconi, R., Meco, G., Pederzoli, M., . . . Barone, P. (2012). Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 83*(1), 76. doi: 10.1136/jnnp-2011-300043
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003). The unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement disorder, 18*, 738-750.
- Müller, B., Assmus, J., Herlofson, K., Larsen, J. P., & Tysnes, O.B. (2013). Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders, 19*(11), 1027-1032. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.010
- Mæland, J. G. (2009). *Hva er helse?*. Oslo: Universitetsforlaget.
- Nasjonal Kompetansetjeneste for Bevegelsesforstyrrelser. (2010). *Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinson sykdom*. Stavanger: NKB.
- Nègre-Pagès, L., Grandjean, H., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J. L., Fourrier, A., Lépine, J. P., & Rascol, O. (2010). Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 25*(2), 157-166. doi: 10.1002/mds.22760

- Nilsen, L. (2017, 21. April). Banebrytende opplegg for Parkinson pasienter. *Dagens Medisin*. Lokalisert på <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2017/04/21/-vi-tar-i-bruk-pasientenes-erfaringer-og-onsker-pa-en-helt-ny-mate/>
- Nordenfelt, L. (1995). On chronic illness and quality of life: a conceptual framework. *Health care analysis: journal of health philosophy and policy*, 3(4), 290-298.
- Nordenfelt, L. (1995). *On the nature of health : an action-theoretic approach* (2 utg.). Boston: Kluwer.
- Norges Parkinsonforbund. (2011). *Nære omsorgspersoner*. Oslo: NPF.
- Næss, S., Eriksen, J., & Moum, T. (2011). *Livskvalitet : forskning om det gode liv*. Bergen: Fagbokforlaget.
- Odin, P., Ray Chaudhuri, K., Slevin, J. T., Volkmann, J., Dietrichs, E., Martinez-Martin, P., . . . Poewe, W. (2015). Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(10), 1133-1144. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.07.020
- Osoba, D., Bezjak, A., Brundage, M., Zee, B., Tu, D., & Pater, J. (2005). Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *European Journal of Cancer*, 41(2), 280-287. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.017
- Pallant, J. (2010). *SPSS survival manual : a step by step guide to data analysis using SPSS* (4 Utg.). Maidenhead: McGraw-Hill Open University Press.
- Papapetropoulos, S., Ellul, J., Argyriou, A. A., Chroni, E., & Lekka, N. P. (2006). The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(5), 465-469. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.002
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223-236.
- Perneger, T.V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments?. *MBJ*, 316, 1236-1238.
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2012). *Nursing Research: Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice* (10 utg.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Qin, Z., Zhang, L., Sun, F., Liu, H., Fang, X., & Chan, P. (2009). Depressive symptoms impacting on health-related quality of life in early Parkinson's disease: Results from Chinese l-dopa exposed cohort. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111(9), 733-737. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.07.001
- Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, B. J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(5), 867-876. doi: 10.1002/mds.10248
- Ravina, B., Camicioli, R., Como, P. G., Marsh, L., Jankovic, J., Weintraub, D. & Elm, J. (2007). The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 69(4), 342-347.
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 183-189.
- Rubino, J., Young, J., & Dobkin, R. D. (2013). Interpersonal Psychotherapy for Depression in Parkinson's Disease: A Case Series. *Movement Disorders*, 28(10), E7-E7.

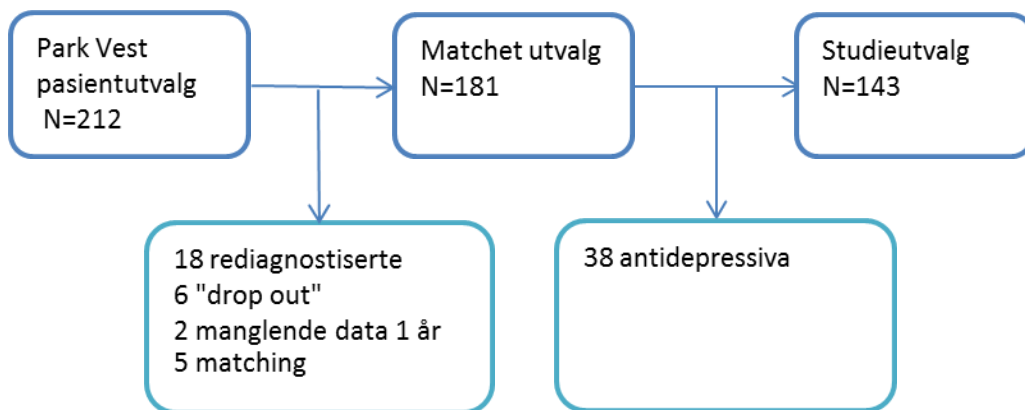
- Sheard, J. M., Ash, S., Silburn, P. A., & Kerr, G. K. (2011). Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutrition Reviews*, *69*(9), 520-532. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00413.x
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Rabinstein, A. A., & Weiner, W. J. (2002). Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *8*(3), 193-197. doi: 10.1016/S1353-8020(01)00015-3
- Siderowf, A., McDermott, M., Kieburtz, K., Blindauer, K., Plumb, S., & Shoulson, I. (2002). Test-Retest reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in patients with early Parkinson's disease: Results from a multicenter clinical trial. *Movement Disorders*, *17*(4), 758-763. doi: 10.1002/mds.10011
- Silberman, C. D., Laks, J., Capitão, C. F., Rodrigues, C. S., Moreira, I., & Engelhardt, E. (2006). Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *64*, 407-411.
- Skapinakis, P., Bakola, E., Salanti, G., Lewis, G., Kyritsis, A. P., & Mavreas, V. (2010). Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurology*, *10*, 49-49. doi: 10.1186/1471-2377-10-49
- Spalletta, G., Robinson, R. G., Cravello, L., Pontieri, F. E., Pierantozzi, M., Stefani, A., . . . Assogna, F. (2014). The early course of affective and cognitive symptoms in de novo patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology*, *261*(6), 1126. doi: 10.1007/s00415-014-7327-6
- Sprangers, M. A. G., & Schwartz, C. E. (1999). Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Social Science & Medicine*, *48*(11), 1507-1515. doi: 10.1016/S0277-9536(99)00045-3
- Taylor, K. S. M., Cook, J. A., & Counsell, C. E. (2007). Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(8), 905. doi: 10.1136/jnnp.2006.104695
- Torbey, E., Pachana, N. A., & Dissanayaka, N. N. W. (2015). Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature. *Journal of Affective Disorders*, *184*, 216-224. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.059
- Valkovic, P., Minar, M., Singliarova, H., Harsany, J., Hanakova, M., Martinkova, J., & Benetin, J. (2015). Pain in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Depression and Quality of Life. *PLoS One*, *10*(8), 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0136541
- Volkman, J., Albanese, A., Antonini, A., Chaudhuri, K. R., Clarke, C. E., de Bie, R. M., . . . Oertel, W. (2013). Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *Journal of neurology*, *260*(11), 2701-2714. doi: 10.1007/s00415-012-6798-6
- Wahl, A. K., & Hanestad, B. R. (2004). *Måling av livskvalitet i klinisk praksis : en innføring*. Bergen: Fagbokforlaget.
- Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, *30*(6), 473-483.
- Weintraub, D., Holtzheimer, P., & McDonald, W. (2006). Depression. In M. Menza & L. Marsh (Red.), *Psychiatric issues in Parkinson's disease (s.119-138)*. United Kingdom: Taylor & Francis.

- Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2004). Effect of Psychiatric and Other Nonmotor Symptoms on Disability in Parkinson's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(5), 784-788. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52219.x
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., . . . Hawkins, K. A. (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(7), 919-927. doi: 10.1002/mds.26170
- Williams, J. R., Hirsch, E. S., Anderson, K., Bush, A. L., Goldstein, S. R., Grill, S., . . . Marsh, L. (2012). A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology*, 78(13), 998-1006. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824d587f
- World Health Organization. (1948). Constitution of WHO: principles. Lokalisert på <http://www.who.int/about/mission/en/>

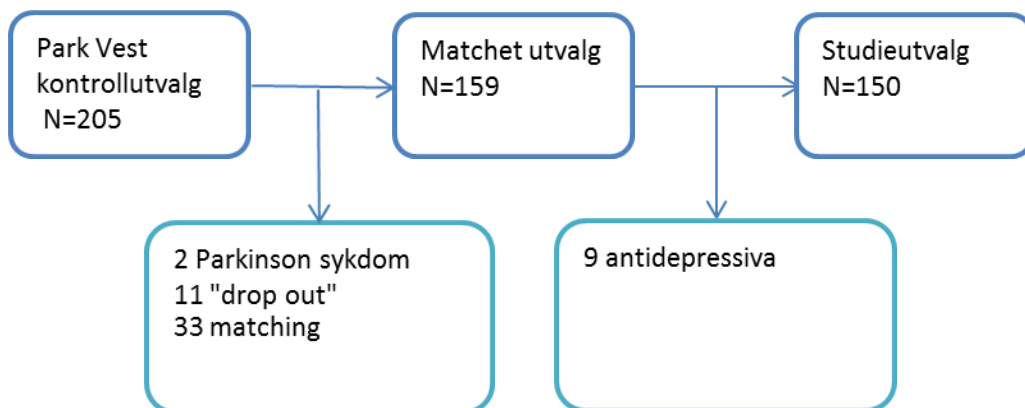
## **VEDLEGG**

## Vedlegg 1 Flyttdiagram pasient- og kontrollutvalg

### Pasientutvalget



### Kontrollpersonutvalget





## Vedlegg 2 Tabell 6

**Tabell 6. Gjennomsnittlig endring i skår i henhold til utviklingen i depressive symptomer I pasientutvalget (N=143).**

Endring fra baseline til 1 år.	Ikke deprimert (N=119)	Forekommende depresjon (N=6)	Depresjonslette (N=13)	Vedvarende depresjon (N=5)	ANOVA
					P-verdi <sup>a</sup>
<i>Klinisk</i>					
UPDRS I <sup>§</sup>	0,1 (1,1)	1,2 (3,0)	-0,9 (1,8)	-1,6 (1,1)	<b>0,022</b>
UPDRS II	-0,5 (2,5)*	0,5 (2,6)	-2,5 (3,3)*	-2,0 (3,0)	0,293
UPDRS III	-3,2 (6,8)**	-1,8 (9,9)	-6,9 (10,1)*	-8,2 (8,2)	0,147
UPDRS IV	0,3 (1,0)**	-1,0 (1,3)	0 (1,1)	-0,4 (0,6)	0,172
<i>SF-36 subkalaer</i>					
Fysisk funksjon	2,9 (18,3)	1,7 (14,4)	11,5 (21,7)	16,0 (16,4)	0,192
Fysisk rollefunksjon	5,7 (42,5)	12,5 (30,6)	25,0 (43,3)*	20,0 (27,4)	0,396
Smerte	1,3 (22,9)	-11,2 (22,5)	15,4 (24,4)*	8,2 (13,5)	0,080
Generell helse	1,8 (17,2)	-2,3 (15,9)	2,9 (19,4)	10,0 (6,1)	0,675
Vitalitet	5,8 (17,8)*	-12,5 (20,4)	22,3 (19,1)*	15,0 (13,2)	<b>0,001</b>
Sosial funksjon	4,9 (24,4)*	12,5 (37,9)	9,6 (24,0)	20,0 (25,9)	0,487
Emosjonell rollefunksjon	0,3 (41,1)	0,0 (78,9)	5,1 (62,1)	33,3 (40,8)	0,450
Mental helse	4,3 (13,4)**	10,7 (24,6)	16,6 (27,0)	8,0 (22,8)	0,056

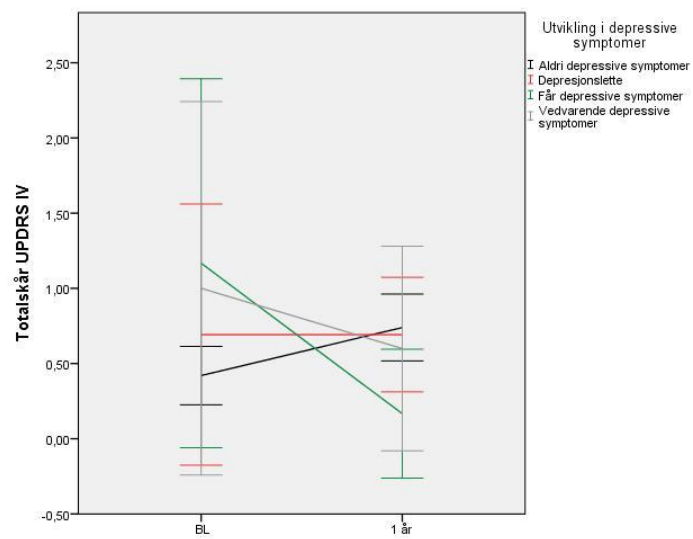
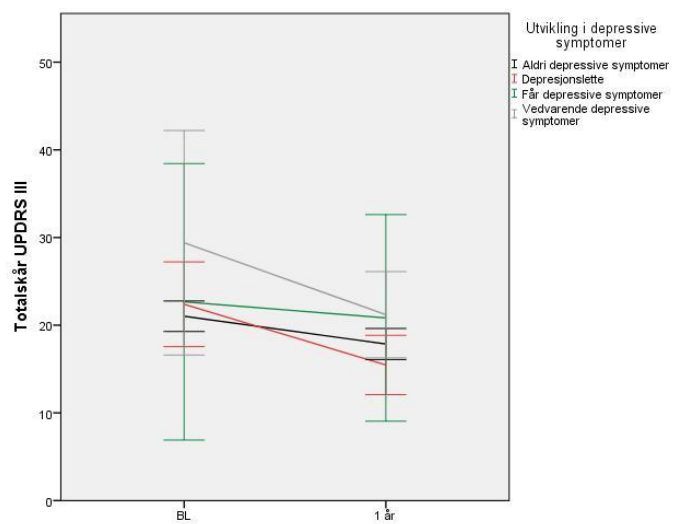
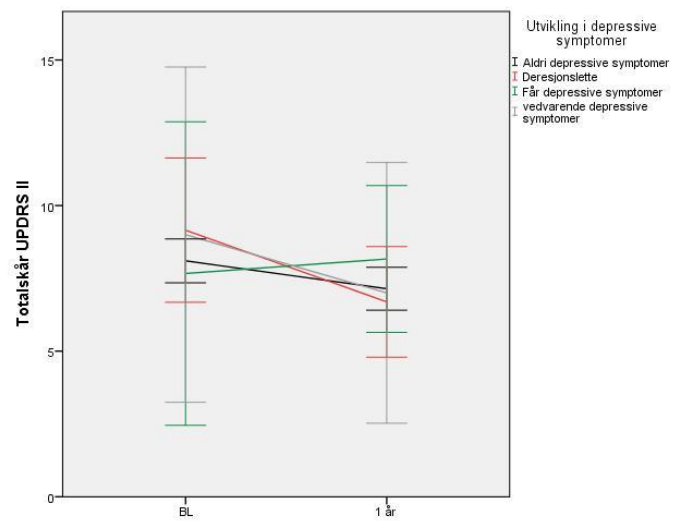
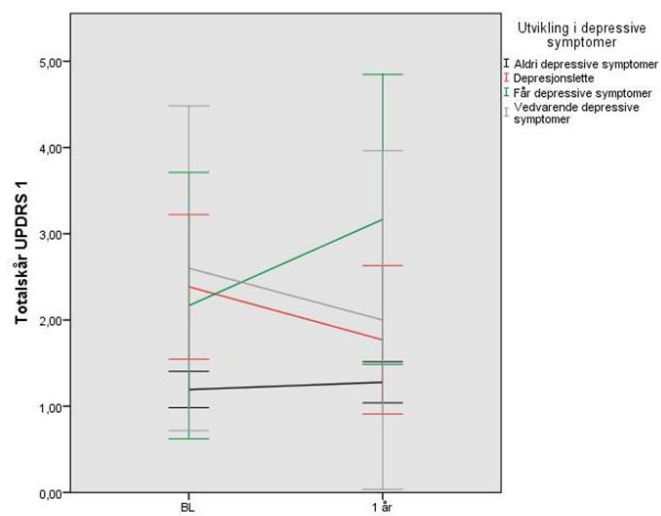
UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; SF-36=Short Form 36. Data er gjennomsnitt (SD), med mindre annet er presisert. **Fet** indikerer signifikant P-verdi.

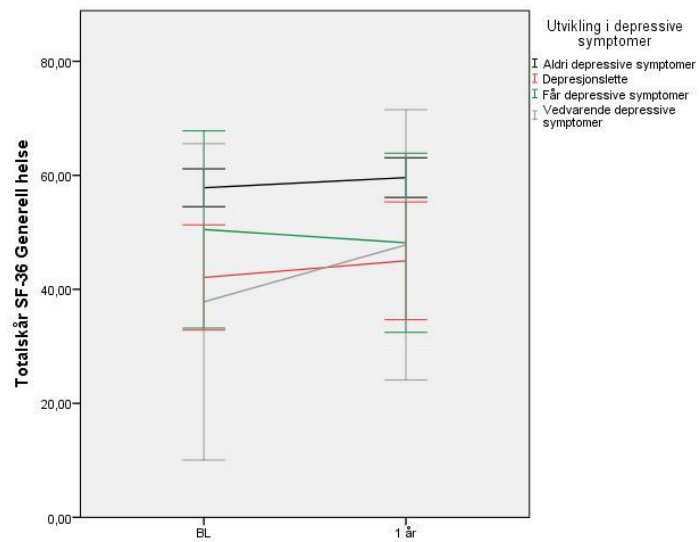
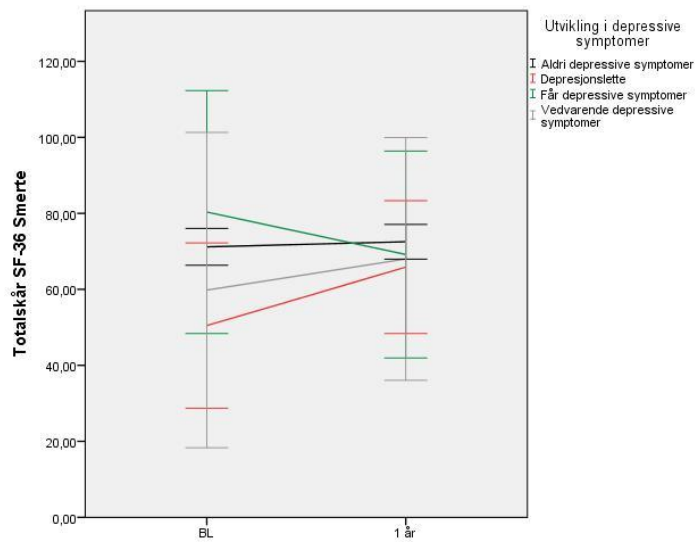
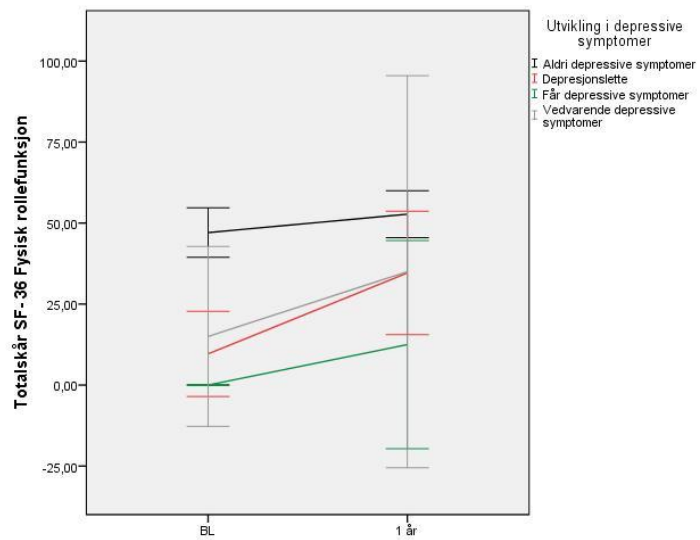
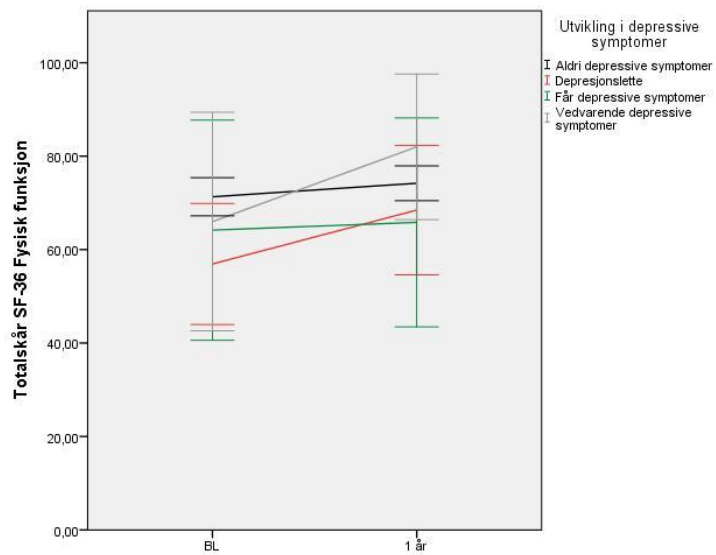
<sup>§</sup> UPDRS I skår er uten spørsmål 3 (depresjon) og 4 (apati).

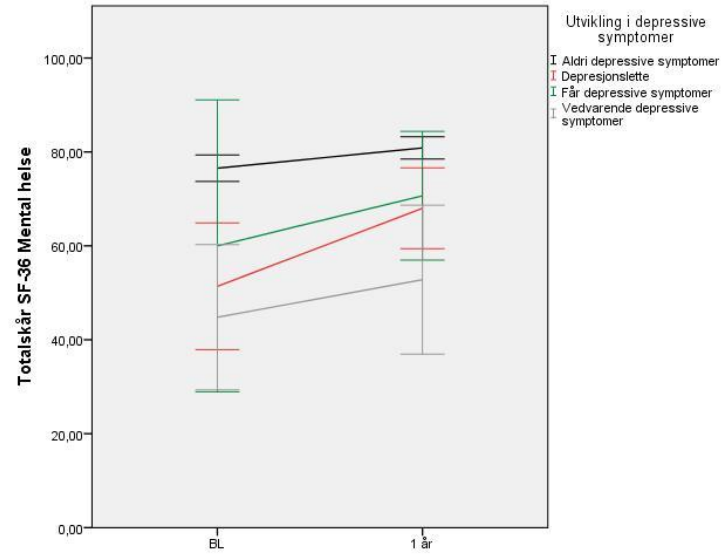
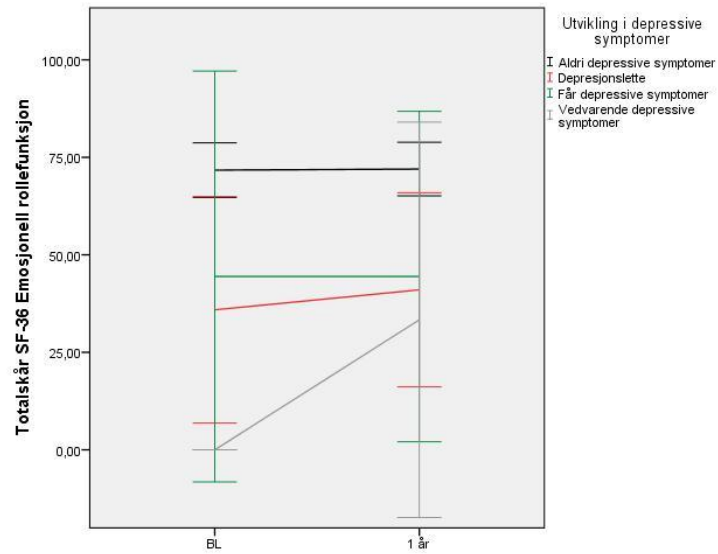
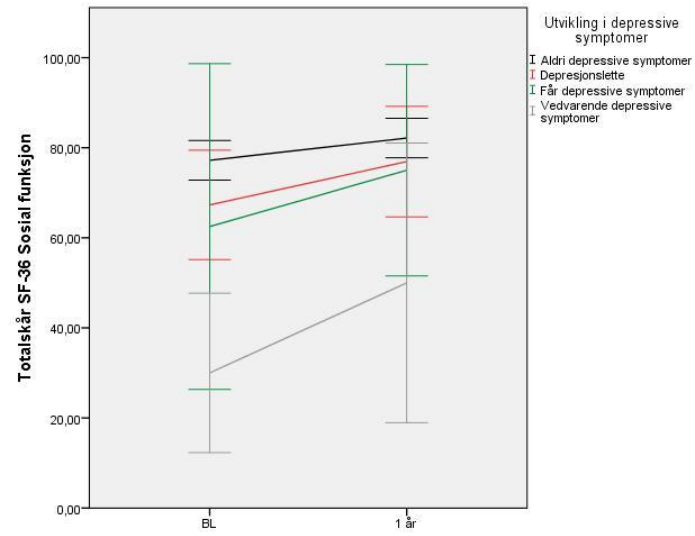
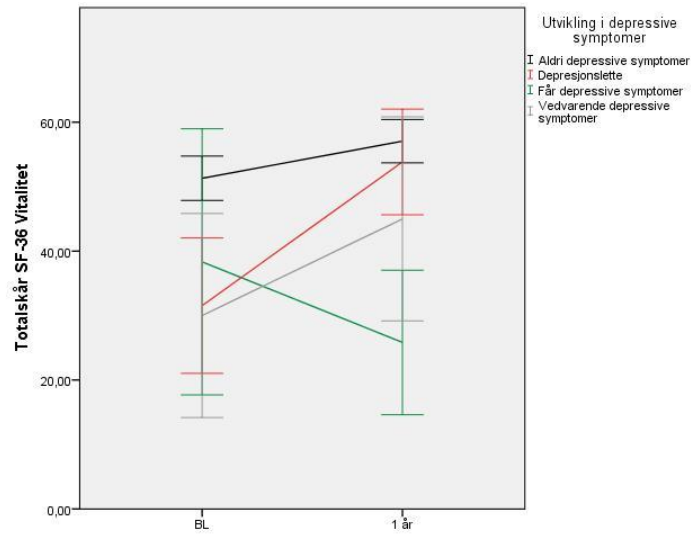
\* P<0.05; \*\* P<0.001. P-verdier indikerer signifikant endring i skår fra baseline til 1 års oppfølging, i angitt pasientgruppe.

<sup>a</sup> P-verdi for interaksjon mellom depresjons gruppering og utvikling over tid. Signifikant P-verdi indikerer at utvikling av skår fra baseline til 1 år er signifikant ulik mellom gruppene.

## Vedlegg 3 Grafisk fremstilling av endring over tid







## Vedlegg 4 Søknad om tilgang til data

Application and agreement for use of ParkWest data – 25.10.12



### APPLICATION AND AGREEMENT FOR USE OF PARKWEST DATA

**Applicant's name:** Veslemøy Hamre Frantzen

**Applicant's affiliation:** NKB

**Applicant's e-mail:** havs@sus.no

#### 1. Research project

A case-control study of the frequency of depressive symptoms in patients with de novo Parkinson Disease. The study will describe associated factors at baseline, and investigate the association between PD specific factors, such as medication (levodopa and dopamine agonists) and motor symptoms, and depression during 1 year follow up.

#### 2. Manuscript(s) including working title and suggested authorship

**Working title- "Depressive symptoms in patients with early Parkinson's Disease"**  
Veslemøy H. Frantzen, Spl; Aleksander H. Erga, MSc; Jan Petter Larsen, MD, PhD;  
Ole Bjørn Tysnes, MD, PhD.

#### 3. Application for following data set (specify variables)

Baseline – One year follow up (V2, V3, V4 and V5)

- Standard demographic (generelle opplysninger) (patient- / controller group)
- UPDRS
- MADRS (patient-/ controller group)
- Medication
- Barthel ADL- index
- MMSE
- Epworth
- Fatigue

**Recipient responsibilities**

- Recipient will not use or disclose the provided data set for any purpose other than permitted by this agreement pertaining to the Research Project described above;
- Recipient will use appropriate administrative, physical and technical safeguards to prevent use or disclosure of the data set other than as provided by this agreement;
- Recipient will ensure that any individual to whom it is allowed to provide the data set (see 2.2) agrees to the same restrictions and conditions that apply through this agreement to the Recipient with respect to the data set; and
- Recipient will report the Holder any use or disclosure of the data set not provided for by this agreement within 14 days after becoming aware of such abuse.

**Term and termination**

- Any direct or indirect violation of the Recipient's responsibilities or any breach of this agreement may prompt its cancellation by the Holder.
- The terms of this agreement shall be effective as of the date shown below and shall remain in effect until all data provided to the Recipient is destroyed or returned to the Holder.
- In case the data set provided does not result in publication within 2 years, this agreement may be cancelled by the Holder, and the data set provided to the Recipient has to be destroyed or returned to the Holder.

**General Provisions**

- This agreement shall not be assigned by Recipient without the prior written consent of the Holder.
- Each party agrees that it will be responsible for its own acts and the results thereof to the extent authorized, and shall not be responsible for the acts of the other party or the results thereof.

Date: dd/mm/yy 09.03.16 Uslemay Frantzen  
(Recipient)

Date: dd/mm/yy [Signature]  
(Provider)

## Vedlegg 5 Godkjenning av masterprosjekt ved SUS

**Til:** Veslemøy Hamre Frantzen  
**Fra:** Forskningssjef Inger Hjørdis Bleskestad  
**Kopimottakere:** Forskningsdirektør Stein Tore Nilsen, Juridisk rådgiver Ina Trane  
**Dato:** 20.04.2016 Arkivref: 2016/3567 - 38818/2016

### Godkjennelse masterprosjekt - MA83

Masterprosjektet: «Depressive symptoms in patients with early Parkinson's disease»

Det vises til søknad vedrørende oppstart av ovennevnte masterprosjekt. Prosjektet har vært vurdert av forskningsansvarlig og prosjektet er registrert i vår database med intern id: MA83.

Nødvendige tillatelser foreligger. Basert på disse og forskningsprotokoll godkjennes oppstart av masterprosjektet.

Forskningsavdelingen ønsker å minne om at som ved alle forskningsprosjekter gjelder:

- ved endringer må endringsmelding sendes
- dersom innhenting av pasientopplysninger baserer seg på samtykke, må samtykkeskjemaet oppbevares sikkert
- data skal slettes eller anonymiseres ved prosjektslutt

Dersom prosjektet ikke starter og/eller blir avbrutt må melding sendes til Forskningsavdelingen. Likeledes sendes en kort sluttrapport.

Tillatelsen gjelder bruk av data i utarbeidelse av mastergrad. Ved eventuell publisering av prosjektet, ber Forskningsavdelingen om at medforfatterskap fra SUS vurderes i de tilfeller hvor sjukehuset har vært bidragsyter til prosjektet.

Forskningsavdelingen ønsker lykke til med gjennomføring av prosjektet.

## Vedlegg 6 Forkortelser

ADL-	Activities of daily living
BL-	Baseline, diagnosetidspunkt
DBS-	Dyp hjernestimulering (deep brain stimulation)
ECT-	Elektrosjokk behandling (Electroconvulsive therapy)
HRL-	Helserelatert livskvalitet
MADRS-	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MME-	Mini-Mental State Examination
NKB-	Nasjonalt kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser
PS-	Parkinson sykdom
PSd-	Parkinson sykdom med depresjon
PV-	Park Vest studien
SF36-	36-Item Short Form Survey
UPDRS-	The unified Parkinson`s Disease Rating Scale