Maastricht University

Cognition and depression after stroke : course and interaction

Citation for published version (APA):

Bour, A. M. J. (2010). *Cognition and depression after stroke : course and interaction*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse. https://doi.org/10.26481/dis.20100916ab

Document status and date:
Published: 01/01/2010

DOI:
10.26481/dis.20100916ab

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 25 Apr. 2024

Summary

Cerebrovascular accidents (CVA) or stroke are the most important cause of death after myocardial infarctions and cancer in western countries. Approximately 41,000 people per year suffer a stroke in The Netherlands and approximately 190,000 are living with its consequences. Apart from substantial physical handicaps stroke often causes mental suffering, which may be permanent. Depression and cognitive problems are the most common neuropsychiatric ailments after stroke. Despite the increased attention given to these sequelae in the last few years and an increase in knowledge about them, emotional and cognitive problems appear to be more "invisible" in daily practice than one may think, and they often remain unnoticed especially in patients in whom physical impairments seem surprisingly minor.

Research into depression after stroke has mainly focused on pathophysiological mechanisms concerning especially the biological aspects; first in the form of the lesion location theory, which stated that primarily a lesion located left and frontally in the brain would be causal, and more recently the concept of vascular depression, which states that more diffuse damage to the brain would disrupt subcortical circuits resulting in mood disorders. Apart from these biological causes increasing attention has been paid to social factors and personality traits which make a patient more vulnerable to depression after stroke.

Less is known about the symptomatology of depression after stroke and its course. It has not been well established which patients would profit from what kind of treatment. Study results about the effects of anti-depressive drugs are inconclusive. Perhaps pharmacological intervention is not required for every depressive stroke patient since some of them will recover spontaneously. Therefore, better insight into the course of this type of depression is warranted.

Given that depression has a negative impact on stroke recovery early recognition is desirable. Depressed stroke patients often show emotional complaints in addition to physical complaints which are also observed in non-depressed stroke patients. It is not clear whether such symptoms are induced by the stroke itself or by post-stroke depression. Insight into the symptomatology is of clinical and of pathophysiological importance. For instance, some symptoms such as psychomotor slowing are not only observed in connection with depression but also in connection with cognitive decline after stroke. The depression-executive dysfunction syndrome is drawing increasing attention in stroke patients. Recognition and interpretation of this syndrome is important considering the prognosis and possible treatment.

Cognitive decline is observed in more than half of stroke patients. One in four stroke patients even becomes demented. As the traditional determinants of vascular dementia (VaD) could not adequately describe the problem, the much broader term “vascular cognitive impairment” or VCI was introduced as an all-embracing term for any level and kind of cognitive deterioration caused by vascular disease. VCI can be clinically heterogeneous, but a syndrome characterized by so-called subcortical dysfunction, such as slowness and executive dysfunction, seems to be most prevalent. Less is known about the course of such a syndrome, in particular when someone does not fulfil the criteria of dementia and especially not if there is perhaps a concomitant mood disorder.

Despite the ever increasing consensus considering the concept of VCI and an ever improving definition of the clinical syndrome, in daily practice diagnosis remains problematic. A complete neuropsychological evaluation is time consuming and demands a lot of cooperation which is very burdensome in the acute disease stage. After the acute stage a neuropsychologist often is not available. The most widely applied tests such as the Mini Mental State Examination (MMSE) are considered not to be sensitive enough in VCI. However, different study results vary considerably. Nevertheless, this test is utilized the most in daily practice and research.

VaD is, after Alzheimer’s disease (AD), the most common cause of dementia. Research into the risk factors and possible pathophysiological mechanisms shows a lot of overlap between these two disease entities. For instance, in AD a clear relationship with cardiovascular risk factors and vascular damage *in cerebro* is found. Moreover, certain genetic factors such as Apolipoprotein E4 are known to increase the risk for AD. Furthermore, in patients with vascular cognitive deterioration potentially genetic risk factors are under investigation. This could provide more insight into the pathogenesis of these two dementia types, and could perhaps in the future offer an opportunity to identify patients who are more at risk for developing cognitive problems.

Given these perspectives and with these questions in mind this study continued on from previous findings from two separate cohort studies. One of these studies focused on post-stroke depression and the other focused on cognitive disturbances after stroke (CODAS).

In Chapter 2 we give an overview of the insights into post-stroke depression to date and previous findings of our team are discussed. Earlier investigations mainly focused on incidence and risk factors. Apart from biologic factors, such as a strategically located lesion or more diffuse vascular damage to the brain, social

factors and personality traits also play an important role in the onset of post-stroke depression. In research into post-stroke depression and in the care for stroke patients all aspects of this bio-psychosocial model should be given consideration.

In Chapter 3 we compared the signs and symptoms of depression in 190 stroke patients to the signs and symptoms of 200 myocardial infarction patients, as measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Hamilton Depression Rating Scale. We assumed that if post-stroke depression is a disease entity on its own that the symptoms would differ from the depressive symptoms seen after other chronic and vascular determined disease. Depressed stroke patients exhibited more loss of interests, psychomotor retardation, and gastro-intestinal complaints. However, in a multivariable model including depressed patients as well as non-depressed patients no specific symptom profile for post-stroke depression was found. Depressed stroke patients show other complaints than depressed myocardial infarction patients but this difference is due to differences between stroke and myocardial infarction patients in general.

The course of post-stroke depression was studied in Chapter 4. During one year 138 stroke patients were evaluated for depression at 1, 3, 6, 9, and 12 months after the event. During that year depression was diagnosed in 36.2% of patients. In half of these cases the diagnosis was made already 1 month after the event and in 30% of this group of early depressed patients the patients recovered within a few weeks. Strikingly, the diseased recurred in 44% within the follow-up year. Forty percent were chronically depressed. We concluded that it is true that depression is common after stroke and noticed it often recovers spontaneously within weeks. Particularly, in the more severe cases one should be mindful that the disease can recur and that the condition can continue for a long period. This group may benefit more from more intensive care and may need therapeutic interventions.

As stroke patients often exhibit executive dysfunction which can also result from depression the relationship between executive dysfunction and depression and the course of the so-called depression-executive dysfunction syndrome were examined in Chapter 5. One hundred and sixteen patients were followed during 2 years and after 1, 6, 12, and 24 months a complete neuropsychological test battery was administered. Depressive complaints were evaluated using the depression subscale of the SCL-90. Twenty two percent of these patients showed both depressive symptoms and executive dysfunction after 1 month, 24% were depressed, and 11% showed executive dysfunction. Executive dysfunction was predicted by depression. Patients with both depression and executive dysfunction

had a worse prognosis compared to patients with solely depression or executive dysfunction.

In Chapter 6 we examined the accuracy of the MMSE as a screening tool for cognitive deterioration in stroke patients. In general this test is said not to be of use to establish cognitive deterioration in this patient group. Results from previous investigations vary. However, it is the most widely utilized scale in daily practice and in research settings. In 194 stroke patients a complete neuropsychological test battery and an MMSE were performed 1 month after the stroke. These patients were again tested neuropsychologically completely after 6, 12, and 24 months. The MMSE score 1 month after the event predicted cognitive functioning later. However, improvement or deterioration was not predicted. We found a cut-off score of 27 / 28 with a sensitivity of 0.72 in the screening for 1 disturbed cognitive domain. In screening for 4 disturbed domains or dementia we found a cut-off score of 26 / 27 and 23 / 24 respectively with sensitivities of 0.82 and 0.96. We concluded that the MMSE is useful as a screening tool for moderately severe cognitive decline and dementia after stroke and that a low score predicts a low score in the long term, but that it cannot predict improvement or deterioration.

Because of ever increasing evidence for an overlap in the pathophysiology between Alzheimer's disease and VCI we examined the effect of the APOE-ε4-allele on cognitive functioning after stroke in time (Chapter 7). The effects on the MMSE, CAMCOG and the domains memory, speed, and executive function were tested. As several studies had found a relationship between VCI and the DD phenotype of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE-DD) this effect on cognitive functioning was also explored. In addition, it was investigated whether there perhaps would be a synergistic effect on cognitive function in case a patient was an APOE-ε4 carrier and also had the ACE-DD phenotype. We found that patients with an ACE-DD phenotype showed less improvement in executive function. The APOE-ε4-allele had no influence on cognitive performance. There was no interaction between the APOE-ε4-allele and the ACE-DD phenotype. Future research should focus on whether or not there is perhaps a genetic explanation why some people do and others do not deteriorate cognitively after stroke.

In Chapter 8 the findings and shortcomings of this thesis and their implications for daily practice and future research are discussed.

Samenvatting

Cerebrovasculaire accidenten (CVA) ofwel beroerten vormen op hartinfarcten en kanker na de belangrijkste doodsoorzaak in Westerse landen. Per jaar maken in Nederland ongeveer 41.000 mensen een beroerte door en ongeveer 190.000 mensen leven met de gevolgen ervan. Behalve aanzienlijke lichamelijke handicaps veroorzaakt een beroerte vaak ook mentaal leed, al dan niet blijvend. Depressie en cognitieve problemen zijn de meest voorkomende neuropschychiatrische aandoeningen na een beroerte. Ondanks dat er in de laatste jaren steeds meer aandacht is besteed aan deze sequelen en er meer over bekend is, blijken emotionele en cognitieve problemen in de dagelijkse praktijk toch "onzichtbaarder" te zijn dan we denken en blijven ze vaak onopgemerkt, vooral in patiënten bij wie de lichamelijke gebreken lijken "mee te vallen".

Onderzoek naar depressie na een beroerte heeft zich vooral gericht op pathofysiologische mechanismen en dan met name de biologische kant daarvan, aanvankelijk in de vorm van de laesie locatie theorie welke inhield dat met name een strategische laesie links frontaal in het brein oorzakelijk zou zijn en tegenwoordig in de vorm van het concept vasculaire depressie welke inhoudt dat meer diffuse schade in het brein subcorticale circuits zouden verstoren waardoor stemmingsstoornissen zouden ontstaan. Naast deze biologische oorzaken is er steeds meer aandacht gekomen voor sociale factoren en persoonlijkheidskenmerken welke een patiënt gevoeliger maken voor het krijgen van een depressie na een beroerte.

Minder is er bekend over de symptomatologie van depressie na een beroerte en het beloop ervan. Het is niet goed bekend welke patiënten baat bij welke vorm van behandeling. Studieresultaten naar het effect van antidepressiva bij deze patiëntengroep zijn niet conclusief. Wellicht is een medicamenteuze interventie niet in iedere depressieve CVA patiënt noodzakelijk omdat een deel van deze patiënten spontaan zal herstellen. Derhalve is meer inzicht in het beloop van deze vorm van depressie nodig.

Aangezien depressie het herstel na een beroerte negatief beïnvloedt is vroege herkenning gewenst. CVA patiënten met een depressie tonen naast emotionele klachten veelal lichamelijke klachten welke ook gezien worden bij niet-depressieve CVA patiënten. Het is niet duidelijk of dergelijke symptomen door het CVA op zich of door de post-CVA depressie worden geïnduceerd. Meer inzicht in de symptomatologie is niet alleen van klinisch belang maar ook van pathofysiologisch belang. Zo worden bepaalde symptomen zoals traagheid in doen en denken niet alleen in het kader van een depressie gezien maar ook in het kader van cognitieve achteruitgang na een beroerte. Het depressie-executieve disfunctie syndroom is

een beeld dat steeds meer aandacht krijgt in CVA patiënten. Herkenning en interpretatie van dit beeld is belangrijk met het ook op de prognose en eventuele behandeling.

Cognitieve achteruitgang wordt gezien in meer dan de helft van alle CVA patiënten. Een vierde van alle CVA patiënten wordt zelfs dement. Omdat de klassieke determinanten voor vasculaire dementie (VaD) niet het gehele probleem konden omvatten werd de veel ruimere term “vascular cognitive impairment “ ofwel VCI geïntroduceerd als een allesomvattend begrip voor cognitieve achteruitgang in elke vorm en mate door vaatlijden bepaald. VCI kan zich klinisch op velerlei manieren uiten, maar een beeld dat bepaald wordt door zogenaamde subcorticale functiestoornissen zoals traagheid en executieve functiestoornissen lijkt het meest voor te komen. Over het beloop van een dergelijk beeld met name wanneer iemand dus niet voldoet aan de criteria van dementie is niet veel bekend. Met name niet als er mogelijk tevens sprake is van stemmingsproblematiek.

Ondanks dat er steeds meer consensus bereikt wordt over het concept VCI en het beeld steeds beter gedefinieerd wordt blijft de diagnostiek in de klinische praktijk een probleem. Een volledig neuropsychologisch onderzoek is tijdrovend en vergt veel coöperatie waardoor het in het acute stadium van de ziekte erg belastend is. Na het acute stadium is er vaak geen neuropsycholoog voorhanden. Van de meest gebruikte testen zoals bijvoorbeeld de Mini Mental State Examination (MMSE) wordt verondersteld dat ze niet gevoelig genoeg zijn voor VCI. Resultaten uit verschillende studies wisselen echter sterk. Toch wordt deze test het meest gebruikt in de dagelijkse praktijk en in onderzoek.

VaD is op de ziekte van Alzheimer na de meest voorkomende oorzaak van dementie. Onderzoek naar de risicofactoren en mogelijke pathofysiologische mechanismen toont echter veel overlap tussen deze twee ziektebeelden. Zo wordt er bij de ziekte van Alzheimer een duidelijke relatie gevonden met risicofactoren voor hart- en vaatziekten en met vaatschade in cerebro. Verder is van bepaalde genetisch bepaalde factoren zoals het Apolipiproteïne E4 bekend dat ze het risico op de ziekte van Alzheimer vergroten. Ook bij patiënten met vasculair bepaalde cognitieve achteruitgang wordt gezocht naar eventuele genetisch bepaalde risicofactoren. Dit zou meer inzicht kunnen brengen in het pathofysiologisch mechanisme van deze beide dementieën, maar biedt in de toekomst wellicht ook de mogelijkheid mensen die meer risico lopen op cognitieve problemen te identificeren.

Met deze achtergrond en vragen bouwde deze studie verder op bevindingen die reeds eerder gedaan zijn uit twee verschillende cohortstudies. De ene studie

richtte zich op post-CVA depressie en de andere op cognitieve stoornissen na een beroerte (CODAS).

In hoofdstuk 2 geven we een overzicht van de inzichten in post-CVA depressie op dit moment en worden de bevindingen uit eerder door ons team verricht onderzoek besproken. Eerder onderzoek heeft zich vooral gericht op incidentie en risicofactoren. Behalve biologische factoren zoals een strategische laesie dan wel meer diffuse vaatschade in het brein spelen ook sociale en persoonlijkheidskenmerken een invloedrijke rol in het ontstaan van post-CVA depressie. In onderzoek naar post-CVA depressie en in de begeleiding van CVA patiënten moet er meer rekening gehouden worden met alle aspecten van dit biopsychosociale model.

In hoofdstuk 3 vergeleken we de depressiesymptomen van 190 CVA-patiënten gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale en de Hamilton Depression Rating Scale met de depressiesymptomen van 200 myocardinfarctpatiënten. We veronderstelden dat als post-CVA depressie een op zich zelf staand beeld zou zijn dat de symptomen zouden verschillen van de depressieve symptomen gezien na een eveneens chronische en vasculair bepaalde ziekte. Depressieve CVA-patiënten toonden meer interesseverlies, psychomotore retardatie en gastro-intestinale klachten. Echter, in een multivariabel model waarin naast depressieve patiënten ook niet-depressieve patiënten werden geanalyseerd werd geen specifiek symptomenprofiel gevonden voor post-CVA depressie. Depressieve CVA patiënten tonen wel andere symptomen dan depressieve myocardinfarctpatiënten maar dit verschil wordt veroorzaakt door verschillen tussen CVA-patiënten en myocardinfarctpatiënten algemeen.

Het beloop van post-CVA depressie werd onderzocht in hoofdstuk 4. Gedurende een jaar werden 138 CVA patiënten 1, 3, 6, 9, en 12 maanden na de gebeurtenis onderzocht op een depressie. Gedurende dat jaar werd in 36.2% van de patiënten de diagnose depressie gesteld. In de helft van deze gevallen werd reeds na 1 maand de diagnose gesteld en in 30% van deze groep vroeg depressieve patiënten was de ziekte binnen enkele weken hersteld. Opvallend genoeg recidiveerde de aandoening binnen dat jaar in 44%. Veertig procent was langdurig depressief. We concludeerden dat depressie na een CVA weliswaar vaak voorkomt, maar vaak vanzelf herstelt binnen enkele weken. Met name in de meer ernstige gevallen moet men erop bedacht zijn dat de aandoening terug kan komen en dat de aandoening lang kan voortduren. Deze groep zal meer baat hebben bij een intensievere begeleiding en therapeutische interventies behoeven.

Omdat in CVA-patiënten vaak executieve functiestoornissen gezien worden die ook een gevolg van een eventuele depressie kunnen zijn werden in hoofdstuk 5 het verband tussen executieve functiestoornissen en depressie onderzocht en het beloop van het zogenaamde depressie-disexecutief syndroom. Honderd zestien mensen werden gedurende twee jaar gevolgd en na 1, 6, 12, en 24 maanden kregen zij een volledig neuropsychologisch onderzoek. Depressieve klachten werden geëvalueerd met de depressieschaal van de SCL-90. Tweeëntwintig procent van deze patiënten toonden na 1 maand zowel depressieve klachten als executief disfunctioneren, 24% was depressief en 11% toonde een executief disfunctioneren. Executief disfunctioneren werd voorspeld door depressie. Mensen met en depressieve klachten en executief disfunctioneren hadden een slechtere prognose dan mensen met alleen een depressie of alleen executief disfunctioneren.

In hoofdstuk 6 onderzochten we de gevoeligheid van de MMSE als screeningsinstrument voor cognitieve achteruitgang in CVA-patiënten. Over het algemeen wordt gezegd dat deze niet bruikbaar is om cognitieve achteruitgang vast te stellen in deze patiëntengroep. Resultaten uit eerder onderzoek zijn wisselend. Toch is het de meest gebruikte schaal in de klinische praktijk en in onderzoeksverband. Bij 194 CVA-patiënten werden 1 maand na het CVA een volledig neuropsychologisch onderzoek en een MMSE verricht. Deze mensen werden na 6, 12 en 24 maanden wederom volledig neuropsychologisch getest. De MMSE score zoals gemeten 1 maand na het CVA voorspelde het cognitieve functioneren later. Echter, vooruitgang of achteruitgang kon er niet mee worden voorspeld. We vonden een cut-off score van 27 / 28 met een sensitiviteit van 0.72 als gescreend werd voor 1 gestoord cognitief domein. Als gescreend werd voor 4 gestoorde domeinen of dementie vonden we een cut-off score van respectievelijk 26 / 27 en 23 / 24 met een sensitiviteit van 0.82 en 0.96. We concludeerden dat de MMSE goed bruikbaar was als screeningsinstrument voor matig ernstige cognitieve achteruitgang en dementie na een CVA en dat een lage score voorspellend is voor een lage score op termijn, maar niet kan voorspellen of een patiënt zal verbeteren of verslechteren.

Gezien de toenemende aanwijzingen voor een overlap in de pathofysiologie tussen de ziekte van Alzheimer en VCI onderzochten we in hoofdstuk 7 wat het effect is van het APOE-ε4-allel op het cognitieve functioneren na een CVA in de tijd. Getest werd het effect op de MMSE, de Camcog en de domeinen geheugen, snelheid en executieve functies. Aangezien er in eerdere studies een verband is gevonden tussen VCI en het DD fenotype van het Angiotensin Converting Enzyme (ACE-DD)

werd ook het effect hiervan onderzocht op het cognitieve functioneren. Tevens werd er gekeken of er een synergistisch effect op het cognitieve functioneren zou bestaan indien een patiënt en drager is van het APOE-ε4 allel en het ACE-DD fenotype heeft. We vonden dat het ACE-DD fenotype een negatieve invloed had op het executieve functioneren. Het APOE-ε4 allel had geen invloed op het cognitieve functioneren. Er was geen interactie tussen het APOE-ε4 allel en het ACE-DD fenotype. Toekomstig onderzoek zal zich er op moeten richten of er misschien een genetische verklaring is waarom sommige mensen wel en andere niet achteruitgaan in cognitie na een CVA.

In hoofdstuk 8 beschrijven we de bevindingen en tekortkomingen van dit proefschrift en hun betekenis voor de dagelijkse praktijk en toekomstig onderzoek.