

Psychopathology and ageing : towards a better understanding of psychosis and depression in later life

Citation for published version (APA):

Köhler, S. (2009). *Psychopathology and ageing : towards a better understanding of psychosis and depression in later life*. NeuroPsych Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.20091002sk>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20091002sk](https://doi.org/10.26481/dis.20091002sk)

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.

Summary

Research into psychosis and depression has made big advances in the past, including insights into risk factors, underlying neurobiology and course. Yet, such research has mainly focussed on young adults and relatively neglected middle-aged and older patients, especially if their disorder first emerges in the second half of life. In addition, many preconceptions still exist regarding the number of people affected as well as their prognosis. **Chapter 1** of this thesis summarizes the main findings in the field of psychosis and depression in later life. Both conditions cause substantial suffering for the person affected and their beloved ones, while their treatment lays considerable costs on society. The ageing of the population will inevitably lead to an increase in the number of patients suffering from neuropsychiatric disorders. Accordingly, what has been considered a rare disorder in the past might become a major public health concern in the nearby future. It has already been acknowledged that our mental health systems are ill prepared for this situation and that current knowledge regarding these disorders is mainly based on research in younger cohorts. Hence, this thesis aims to increase that knowledge base by studying psychosis and depression in the second half of life. For this ends, existing data from three large epidemiological studies and one comprehensive clinical case-control study were analyzed.

The thesis consists of two parts. The first part comprises two studies into late onset psychosis, its risk in the general population and its clinical course over five years in first-episode patients. The second part includes three longitudinal studies into the neuropsychology and neurobiology of late life depression.

In **chapter 2**, the risk for onset of psychotic symptoms is studied in 7,076 individuals aged 18 to 64 years from a general population sample. Data from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) were used to analyze risk differences among three age groups. After exclusion of participants with clinically relevant psychotic symptoms on the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) at baseline, the percentage of those developing first-ever symptoms at follow-up did not differ significantly between the age groups and ranged from 0.3% in the oldest age group (50 - 64 years) to 0.4% in the youngest (18-34) and middle age group (35 - 49 years). The risk for developing psychotic symptoms in the youngest age group increased significantly when people also reported having had depressive symptoms earlier in life, but the effect of depression declined in the later age groups. Likewise, neuroticism increased the psychosis risk across all age groups, yet this effect was most pronounced in the youngest age group and then declined as age increased. Although family history for schizophrenia and hearing impairment also seemed to moderate the psychosis risk across age groups, too, this remained at a trend level and too little participants were exposed to these risk factors to exclude the possibility of a spurious finding. What is more, no effect modification was observed for urbanization, lifetime

cannabis use, lifetime manic symptoms, family history of psychiatric treatment, or single living status. Despite considerable similarities in the risk profile for psychotic symptoms, these findings suggest aetiological variation for psychosis onset across age groups, including less emotional and stress reactivity with psychosis onset in later life.

Chapter 3 reports on differences in prognosis of first-episode psychosis between men and women, and between patients with an early (14-41 years), late (42-64 years) or very late onset (65-94 years). Information on the symptomatic, functional and psychosocial course (using items from the Operational Checklist of Psychotic Disorders, Lifetime Dimensions of Psychosis Scale and the World Health Organization Life Chart Schedule) within five years after first presentation to any psychiatric service were obtained from a population of 463 incident psychoses within a well-defined catchment area in rural South Scotland. Women, who were overrepresented in the late and very late onset group, displayed a more favourable outcome pattern compared to men, including milder delusions, fewer negative symptoms, less deterioration from baseline functioning, fewer hospital readmissions and shorter psychotic episodes. Similarly, a later age of onset was associated with better outcome, too. However, when the interaction between gender and onset age was studied, men displayed poor outcome in the early onset class but had a more favorable prognosis with onset in later life, whereas women tended to have a more unfavorable prognosis just in the very late onset class, including less likelihood of remission and longer episodes. These findings challenge the ideas that psychosis is more benign in women and with increasing age of onset. In addition, it underscores the need to study the effects of gender and age of onset simultaneously and in non-linear models.

Opening the second part of this thesis, **chapter 4** presents a study examining the prognostic value of depression for cognitive decline in a general population sample of older adults. In the Maastricht Aging Study (MAAS), depressive symptoms (SCL-90) and cognitive functioning (memory, attention, processing speed, global cognition (MMSE)) were repeatedly assessed in 598 non-demented participants aged 60 years or older. Baseline depressive symptoms were associated with accelerated decline in all cognitive domains over the six-year follow-up and predicted incident MCI, especially of the amnesic multi-domain variant. High levels of depression, i.e. scores within the upper quartile on the SCL-90 depression scale, predicted faster decline in memory, processing speed and global cognition in a dose-response relation. Participants who had persistently high levels of depression at follow-up were particularly likely to deteriorate. Participants in the upper depression quartile at baseline also had a five times higher risk for amnesic multi-domain MCI compared to participants with lower depression levels. These associations were furthermore the same for carriers and non-carriers of the APOE ϵ -4 allele. The findings strongly support the idea that depression is a risk factor for accelerated cognitive decline and MCI. The risk can work independent of genetic moderation by APOE associated with Alzheimer's disease.

The case-control study in **chapter 5** examines to what degree cognitive deficits persist despite antidepressant treatment and reduction in depressive symptoms, and whether there are differences in pattern and course of cognitive impairment in early and late onset patients. Out of 67 elderly patients (age 60 years and older) with DSM-IV major depression, half exhibited a generalized cognitive impairment (CAMCOG total score 1.5 standard deviations below the control group's mean) that persisted after 18 months. Compared to 37 healthy controls, patients performed worse across all cognitive domains (memory, executive functioning, processing speed) at all time points and without substantial variability due to current mood, remission status or antidepressant treatment. Late age of onset was significantly associated with decline in memory and executive functioning. Slowed processing speed was a partial mediator of some deficits, but was insufficient to fully explain differences in cognitive functions between patients and controls. Four year follow-up data suggest impairments persist, but do not further decline. The study shows that cognitive deficits in late life depression often persist, affect multiple domains and are related to trait rather than state effects. Differences in severity and course between early and late onset depression furthermore suggest different pathogenic processes.

Based in the findings in the previous chapter, **chapter 6** presents a study into the possible neurobiological mechanisms underlying the continuing cognitive impairments in late life depression. Using the same sample described above, 35 patients and 29 healthy controls underwent MRI scanning and saliva collection in order to analyze the relationship between baseline cortisol levels, whole brain, frontal lobe and hippocampal volumes, severity of white matter hyperintensities and cognitive function at 18 months follow-up. Differences between patients and controls in memory and executive functions follow-up scores were associated with ratings of white matter hyperintensities, especially of the deep white matter and periventricular regions. Compared to healthy controls in the lowest tertile of white matter hyperintensities, patients within the upper tertile scored two and three standard deviations lower on tests of executive functions and memory, respectively. No biological measure related significantly to group differences in processing speed, and there were no significant interactions between group and cortisol levels, or group and volumetric MRI measures on cognitive outcome. The study highlights the relevance of white matter hyperintensities for continuing cognitive impairments and suggests that cerebrovascular changes rather than glucocorticoid-mediated brain damage are responsible for the persistence of cognitive deficits in depressed older adults.

Finally, **chapter 7** provides a general discussion of the findings described in this thesis. Clinical and research implications resulting from the presented studies are outlined. Rather than being completely unrelated phenotypes, psychosis and depression - and maybe other neuropsychiatric disorders, e.g. late life bipolar disorder - show intriguing similarities as to the potential role of vascular pathology

Summary

and neurodegenerative processes for their onset, persistence and prognosis. Both may exert their effects by lowering someone's cognitive reserve and hence increasing an individual's vulnerability for further cognitive decline and dementia.

Samenvatting (Dutch summary)

Onderzoek naar psychose en depressie heeft in het verleden grote vooruitgang geboekt wat betreft inzicht in risicofactoren, onderliggende neurobiologie en beloop. Echter, dergelijk onderzoek heeft zich voornamelijk op jongeren gericht terwijl patiënten op middelbare en oudere leeftijd relatief genegeerd werden, met name wanneer de stoornis zich pas in de tweede levenshelft voor het eerst manifesteert. Bovendien bestaat er nog steeds veel misverstand over het aantal betrokken mensen en hun prognose. **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift vat de hoofdbevindingen op het gebied van psychose en depressie op later leeftijd samen. Beide aandoeningen veroorzaken enorm veel leed bij patiënten en hun naasten, terwijl de behandeling behoorlijke maatschappelijke kosten met zich mee brengt. De vergrijzing van de maatschappij leidt er onvermijdelijk toe dat het aantal patiënten met neuropsychiatrische stoornissen zal stijgen. Wat van oudsher als een zeldzame stoornis werd beschouwd zal in de nabije toekomst een belangrijk gezondheidsprobleem kunnen worden. Het werd al aanvaard dat ons geestelijk gezondheidssysteem niet helemaal goed voorbereid is op deze situatie en dat onze huidige kennis over deze stoornissen voornamelijk gebaseerd is op onderzoek bij jongeren. Het doel van dit proefschrift is dan ook om deze kennisbasis te verrijken door psychose en depressie in de tweede levenshelft te bestuderen. Voor dit doel werden reeds bestaande data van drie grote epidemiologische studies en één uitputtende case-control studie geanalyseerd.

Dit proefschrift bevat twee delen. Het eerste deel bevat twee studie naar laat ontstane psychose, het risico ervoor in de algemene populatie en het klinische beloop over vijf jaar in patiënten met een eerste psychotische episode. Het tweede deel bevat drie longitudinale studies naar de neuropsychologie en neurobiologie van depressie bij ouderen.

In **hoofdstuk 2** wordt het risico voor het ontstaan van psychotische symptomen in 7076 individuen van de algemene bevolking met een leeftijd van 18 t/m 64 jaar bestudeerd. Data van de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) werden gebruikt om verschillen in psychose risico tussen drie leeftijdsgroepen te analyseren. Nadat mensen met klinisch relevante symptomen op baseline werden uitgesloten bleek dat het percentage van deelnemers met nieuw ontstane symptomen niet significant verschilde en tussen 0.3% in de oudste groep (50-64 jaar) en de 0.4% in de jongste (18-34 jaar) en middelste leeftijdsgroep (35-49 jaar) schommelde. Het risico voor het ontwikkelen van psychotische symptomen steeg op jonge leeftijd significant wanneer mensen rapporteerden dat ze eerder in hun leven wel eens depressieve symptomen hebben gehad, maar het effect van depressie nam met stijgende leeftijd af. Op een soortgelijke manier verhoogde neuroticisme het psychose risico over alle leeftijdsgroepen heen, echter, het effect was meest duidelijk aanwezig in de jongste leeftijdsgroep en nam af naarmate de leeftijd toenam. Hoewel een familiale belasting voor schizofrenie

en gehoorsproblemen het psychoserisico over leeftijdsgroepen heen leek te modereren, bleef dit slechts een statistische trend en was het aantal personen dat überhaupt aan deze risicofactoren was blootgesteld te klein om uit te kunnen sluiten dat dit toevalsbevindingen waren. Verder werd er geen effectmodificatie geobserveerd voor urbanisatie, cannabisgebruik, manische symptomen, bestaan van familieleden met (brede) psychische problemen die psychiatrische behandeling noodzakelijk maken of alleenstaand zijnde. Ondanks grote overlap in het risicoprofiel voor psychotische symptomen suggereren deze bevindingen enige etiologische variatie voor het ontstaan van psychose over leeftijdsgroepen heen, waaronder minder emotionele en stressgerelateerde reactiviteit indien de psychose zich op latere leeftijd voordoet.

Hoofdstuk 3 rapporteert verschillen in de prognose van een eerste psychotische episode tussen mannen en vrouwen en tussen patiënten met een vroeg (18-41 jaar), laat (42-64 jaar) of zeer laat ontstaan (65-94 jaar). Informatie omtrent het symptomatisch, functioneel en psychosociaal beloop (gebruik makend van items van de Operational Checklist of Psychotic Disorders, Lifetime Dimensions of Psychosis Scale en de World Health Organization Life Chart Schedule) over vijf jaar na het eerste contact met de geestelijke gezondheidszorg werd gehaald uit een populatie van 463 incidente psychosen in een goed omschreven catchment area in landelijk Zuidwest-Schotland. Vrouwen waren oververtegenwoordigd in de laat en zeer laat ontstane groep en hadden over het algemeen een gunstigere prognose dan mannen, met onder andere mildere wanen, minder negatieve symptomen, minder functionele achteruitgang, minder ziekenhuisopnames en kortere psychotische episoden. Op een soortgelijke manier was een later ontstaan ook geassocieerd met een beter uitkomst. Echter, wanneer de interactie tussen geslacht en leeftijd van ontstaan werd bestudeerd, bleek dat mannen vooral in de vroeg ontstane groep een ongunstige prognose kenden maar een betere uitkomst op later leeftijd hadden, terwijl vrouwen in de zeer laat ontstane groep juist een ongunstige prognose hadden, met onder andere een kleinere kans op remissie en langere episoden. Deze bevindingen dagen de opvattingen uit dat psychose goedaardiger verloopt bij vrouwen en met toenemende leeftijd van ontstaan. Bovendien benadrukken ze het belang om de effecten van geslacht en leeftijd van ontstaan simultaan en in niet-lineaire modellen te onderzoeken

Het tweede deel van dit proefschrift begint door in **hoofdstuk 4** een studie naar de prognostische waarde van depressie voor cognitieve achteruitgang bij ouderen uit de algemene bevolking te presenteren. In de Maastricht Ageing Study (MAAS) werden depressieve symptomen (SCL-90) en cognitief functioneren (geheugen, aandacht, snelheid van informatieverwerking, globaal cognitief functioneren (MMSE)) op drie meetmomenten onderzocht in 598 niet-demente deelnemers met een leeftijd van 60 jaar en ouder. Baseline depressieve symptomen waren geassocieerd met snellere achteruitgang op alle cognitieve domeinen tijdens de zes jaar follow-up en voorspelde incidente milde cognitieve stoornissen (MCI), met name van de amnestische multi-domein variant. Een hoge mate van depressie,

d.w.z. scores in het bovenste kwartiel van de SCL-90 depressie schaal, voorspelde versnelde achteruitgang in geheugen, snelheid van informatieverwerking en globaal cognitief functioneren in een dosisrespons relatie. Dit was vooral het geval voor deelnemers die een hoog niveau van depressie bleven vertonen op de follow-up metingen. Deelnemers in het bovenste depressie kwartiel hadden ook een vijf keer groter risico voor amnestisch multi-domein MCI vergeleken met deelnemers met een lager niveau van depressie. Deze associaties waren verder gelijk voor dragers en niet-dragers van het APOE ϵ -4 allel. De bevindingen ondersteunen het idee dat depressie een risicofactor is voor versnelde cognitieve achteruitgang en MCI in sterke mate. Het risico kan onafhankelijk werken van genetische moderatie door APOE, dat geassocieerd is met de ziekte van Alzheimer.

De case-control studie in **hoofdstuk 5** onderzoekt in welke mate cognitieve stoornissen persisteren ondanks behandelingen met antidepressiva en symptoomreductie, en of er verschillen zijn in het profiel en het beloop van cognitieve stoornissen tussen vroeg en laat ontstane patiënten. Uit 67 oudere patiënten (leeftijd 60 jaar en ouder) met een DSM-IV depressieve stoornis vertoonde de helft een algemene cognitieve stoornis (CAMCOG totaalscore van 1.5 standaarddeviatie onder het gemiddelde van de controle groep) die aanhield na 18 maanden. In vergelijking met 37 gezonde controles presteerden de patiënten zwakker op alle cognitieve domeinen (geheugen, executieve functies, snelheid van informatieverwerking), op alle meetmomenten en zonder substantiële variabiliteit ten gevolg van actuele symptoomsterkte, remissie status of antidepressiva gebruik. Een leeftijd van ontstaan ≥ 60 jaar was geassocieerd met een significante achteruitgang in geheugen en executieve functies. Een vertraging in de snelheid van informatieverwerking was een partiële moderator van cognitieve stoornissen in andere domeinen, maar kon de verschillen in cognitief functioneren tussen patiënten en controles niet uitputtend verklaren. Data van de vier jaar follow-up meting suggereren dat stoornissen blijven aanhouden, echter zonder verder achteruit te gaan. De studie laat zien dat de cognitieve stoornissen van depressieve ouderen vaak van blijvende aard zijn, meerdere cognitieve domeinen betreffen en eerder aan trait in plaats van aan state effecten verbonden zijn. Verschillen in de ernst en beloop tussen vroeg en laat ontstane depressie doen bovendien vermoeden dat er verschillende pathogene processen aan ten grondslag liggen.

Voortbordurend op de resultaten uit het voorgaande chapter presenteert **hoofdstuk 6** een studie naar potentiële neurobiologische processen die aan de aanhoudende cognitieve stoornissen van depressieve ouderen ten grondslag zouden kunnen liggen. Gebruik makend van de boven beschreven steekproef ondergingen 35 patiënten en 29 gezonde controles MRI scanning en speekselcollectie om de relatie tussen baseline cortisol concentraties, totale hersen-, frontaalkwab- en hippocampusvolume, ernst van witte stof hyperintensiteiten en cognitief functioneren tijdens de 18 maanden follow-up te onderzoeken. Verschillen tussen patiënten en controles in de follow-up scores in geheugen en executieve functies hingen samen met metingen van witte stof

hyperintensiteiten, met name in de diepe witte stof en periventriculaire gebieden. In vergelijking met gezonde controles uit het onderste tertiaal van witte stof hyperintensiteiten presteerden patiënten in het bovenste tertiaal respectievelijk twee en drie standaarddeviaties lager op tests voor executieve functies en geheugen. Geen van de biologische maten hing significant samen met groepsverschillen in snelheid van informatieverwerking, en er waren geen significante interacties tussen groep en cortisol concentraties, of tussen groep en volumetrische MRI maten en cognitief functioneren. De studie benadrukt de relevantie van witte stof hyperintensiteiten voor aanhoudende cognitieve stoornissen en suggereert dat cerebrovasculaire afwijkingen in plaats van glucocorticoid-gemedieerde hersenschade verantwoordelijk zijn voor het persisteren van cognitieve stoornissen van depressieve ouderen.

Tot slot bevat **hoofdstuk 7** een algemene discussie van de bevindingen beschreven in dit proefschrift. Klinische en wetenschappelijk implicaties die uit de gepresenteerde studies voortvloeien worden omschreven. Eerder dan dat ze twee compleet onafhankelijke fenotypen zijn vertonen psychose en depressie - en mogelijk ook andere neuropsychiatrische stoornissen zoals bipolaire stoornis - interessante overeenkomsten met betrekking tot de mogelijke rol van vasculaire pathologie en neurodegeneratieve processen voor hun ontstaan, persistentie en beloop. Mogelijk werken beiden via het verlagen van de cognitieve reserves waardoor ze de kwetsbaarheid voor verdere cognitieve achteruitgang en dementie verhogen.