

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Depressie na een beroerte (oftewel post-stroke-depressie, PSD) en post-stroke apathie (PSA) zijn twee van de vaakst voorkomende neuropsychiatrische syndromen na een beroerte, en er is een substantiële overlap in symptomen tussen deze syndromen. Beide zijn geassocieerd met een slechte prognose, omdat ze een negatieve invloed hebben op functioneel herstel en kwaliteit van leven na een beroerte. Ondanks een significante overlap in geassocieerde factoren hebben verschillende studies aanwijzingen gevonden voor verschillen in geassocieerde risicofactoren tussen PSD en PSA, wat suggereert dat ze wellicht onafhankelijke syndromen representeren. Echter, bevindingen zijn grotendeels gebaseerd op cross-sectionele data en studies naar PSA zijn relatief schaars. Bovendien, hebben slechts enkele studies gekeken naar de ontwikkeling, het beloop, en geassocieerde factoren van beide syndromen tegelijkertijd binnen een longitudinale studie. Het doel van dit proefschrift was om de invloed te onderzoeken van biologische en psychosociale risicofactoren op de ontwikkeling en het beloop van PSD en PSA, en of er verschillen kunnen worden gevonden tussen de associaties met deze twee syndromen.

In **Hoofdstuk 2** hebben we een systematisch literatuuronderzoek en een meta-analyse gedaan naar kenmerken op beeldvorming (oftewel imaging markers) geassocieerd met PSD en PSA. We includeerden in totaal 149 studies die aan de criteria voldeden. In een meta-analyse onderzochten we de associatie tussen PSD of PSA en de zijde, het type en de locatie van de laesie, ook gestratificeerd per studie fase (acute, post-acute, chronische fase na de beroerte). Associaties met andere imaging markers (zoals witte stof hyperintensiteiten (WMH), atrofie, laesie volume, aantal laesies, cerebrale microbloedingen) werden kwalitatief onderzocht om zo een volledig overzicht te geven. In de post-acute fase (0.5 – 6 maanden na de beroerte) was PSD geassocieerd met frontale laesies en laesies in de basale ganglia. Er werden geen associaties gevonden met de zijde van de laesie (links of rechts), of het type van de laesie (ischemisch of hemorrhagisch). PSA was frequenter na een hersenbloeding in de acute fase (< 15 dagen), terwijl het frequenter was na een herseninfarct in de post-acute fase na de beroerte. PSA was niet afhankelijk van de zijde of de locatie van de laesie maar de hoeveelheid beschikbare PSA studies was beperkt. De huidige bevindingen suggereren dat locatie van de laesie, in plaats van zijde of type, een belangrijke risicofactor is voor PSD in de post-acute fase na de beroerte. Daarentegen was laesie type in plaats van locatie of zijde een belangrijke risicofactor voor PSA, maar meer PSA studies zijn nodig om dit te kunnen bevestigen.

In **Hoofdstuk 3** worden de rationale en het design van de Cognitie en Affect na Stroke (beroerte) een Prospectieve Evaluatie van Risicofactoren (CASPER) gepresenteerd. De CASPER studie is een eenjarige prospectieve follow-up studie van een cohort dat een beroerte heeft doorgemaakt. Deze studie is uitgevoerd om voorspellers van vasculaire cognitieve beperking, depressie en apathie na een beroerte te bestuderen. Voor deze studie werden 250 patiënten geïncludeerd die een ischemische of hemorrhagische beroerte

hebben gehad. De baseline meting werd drie maanden na de beroerte ingepland en bestond uit een bloedafname, registratie van socio-demografische informatie, een neuropsychologisch onderzoek en een neuropsychiatrisch interview. Ook werd er een structurele 3-Tesla Magnetische Resonantie Imaging (MRI) van het brein gemaakt. Het neuropsychologisch onderzoek en neuropsychiatrisch interview werden herhaald tijdens de 6-maand en 12-maand follow-up meting.

In **Hoofdstuk 4** hebben we de temporele relaties tussen vermoeidheid na een beroerte (post-stroke fatigue, PSF) en PSD en tussen PSF en PSA bestudeerd. Het effect van PSF drie maanden na de beroerte op het beloop van depressieve en apathische symptomen werd gemeten over een periode van twaalf maanden. Daarnaast hebben we de omgekeerde richting bestudeerd door het effect van PSD (of PSA) drie maanden na de beroerte op het beloop van vermoeidheidssymptomen te onderzoeken. De resultaten toonden een wederzijdse associatie tussen PSF en PSD, maar PSA was niet geassocieerd met PSF. Niveaus van PSF en PSD bleven stabiel over tijd. Het tijdig opsporen van deze aandoeningen is dan ook belangrijk in patiënten met een beroerte, omdat PSF en PSD de neiging hebben om te persisteren.

In **Hoofdstuk 5** hebben we de rol van premorbide persoonlijkheidskenmerken in de ontwikkeling en het beloop van symptomen van depressie en apathie na een beroerte onderzocht. Op baseline (drie maanden na de beroerte) vonden we een associatie tussen hoog neuroticisme en hoge niveaus van depressieve symptomen en dit bleef stabiel over een periode van 12 maanden. Laag in extraversie (introversie) was geassocieerd met hoge niveaus van apathie op baseline en deze associatie bleef ook stabiel over tijd. Deze bevindingen tonen het belang aan van het inachtnemen van persoonlijkheidskenmerken als potentiële kwetsbaarheidsfactoren voor PSD en PSA.

In **Hoofdstuk 6** hebben we de associatie bestudeerd tussen laesie-gerelateerde imaging markers en markers van vasculaire en degeneratieve achtergrondschade en de ontwikkeling van PSD en PSA. Deze resultaten toonden aan dat globale hersenatrofie en ernstige cerebrally small vessel disease (cSVD) pathologie op MRI (ziekte van de kleine hersenvaten), maar niet laesie-gerelateerde markers, geassocieerd waren met het ontwikkelen van PSA in het eerste jaar na de beroerte, onafhankelijk van co-morbide PSD en het volume van de beroerte. Globale brein atrofie en medium cSVD pathologie op MRI waren geassocieerd met het ontwikkelen van PSD, na correctie voor het laesie volume en depressie in de voorgeschiedenis. Na correctie voor co-morbide PSA bleef alleen medium cSVD pathologie op MRI significant geassocieerd met PSA. Dit suggereert dat atrofie en ernst van cSVD pathologie belangrijke voorspellers zijn voor het ontwikkelen van PSA, en in mindere mate voor PSD.

In **Hoofdstuk 7** hebben we longitudinale analyses uitgevoerd om de invloed van “any Vascular Cognitive Impairment (VCI)” (een cognitieve beperking ten gevolge van vasculaire hersenpathologie in tenminste één cognitief domein) en ernst van VCI (cognitieve beperking in meerdere cognitieve domeinen versus een

bepierking in een enkel cognitief domein) op het beloop van depressie en apathie symptomen over tijd te onderzoeken. "Any VCI" voorspelde een toename in niveaus van apathie over de periode van drie tot vijftien maanden na de beroerte en deze was het meest uitgesproken voor patiënten met VCI in meerdere cognitieve domeinen. Domein-specifieke analyses toonden aan dat voornamelijk executief dysfunctioneren en vertraagde informatie verwerkingssnelheid geassocieerd waren met een toename in apathie symptomen over tijd. Geen van de cognitieve variabelen voorspelden het beloop van depressieve symptomen. Deze resultaten impliceren dat hoewel apathie symptomen wellicht afwezig zijn in de eerste maanden na de beroerte, deze symptomen wel kunnen ontwikkelen over tijd in patiënten met VCI.

In **Hoofdstuk 8** hebben we onderzocht of executief dysfunctioneren (ED) een subtype van PSD onderscheidt door te bestuderen of het samen voorkomen van ED en PSD in een depressie-executieve dysfunctie subtype (DES) geassocieerd is met verschillende klinische en imaging correlaten van het brein en een slechtere prognose. De resultaten lieten zien dat het DES-subtype geassocieerd is met een groter witte stof laesie volume, een hogere frequentie van oude infarcten, meer globale brein atrofie, en een hogere totale cSVD brein pathologie score op MRI drie maanden na de beroerte. Longitudinale analyses lieten zien dat DES geassocieerd was met een minder voorspoedig beloop, met een niet-verbeterend patroon van slechtere cognitieve prestaties in vergelijking met patiënten met enkel ED en chronisch hoge niveaus van depressie in vergelijking met patiënten met alleen PSD. Onze bevindingen suggereren dat DES geassocieerd is met meer gegeneraliseerde (vasculaire) hersenpathologie, wat bewijs is voor een sterke biologische oorsprong voor depressie in de DES groep in vergelijking met patiënten met alleen PSD.

Hoofdstuk 9 bevat een algemene discussie van onze bevindingen gepresenteerd in dit proefschrift. Daarnaast werden er methodologische overwegingen en conceptuele en klinische implicaties besproken en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek werden gegeven. Daarnaast bevat dit laatste hoofdstuk een Engelse en Nederlandse samenvatting van de belangrijkste bevindingen, een kennisvalorisatie, een dankwoord, een publicatielijst en informatie over de auteur.

In het algemeen hebben de studies in deze dissertatie bewijs geleverd dat er verschillende factoren betrokken zijn bij de ontwikkeling van PSD en PSA en deze zijn van biologische en psychosociale aard. Deze kennis verbetert ons begrip van de pathofysiologie van deze entiteiten en ondersteunt het idee dat PSA kan voorkomen als een onafhankelijk syndroom, in afwezigheid van PSD. Verschillen in kwetsbaarheidsfactoren tussen patiënten zijn belangrijk om in overweging te nemen, door het aanbieden van behandeling op maat (patiënt-specifiek). Vroegere detectie van deze condities en beter onderscheid tussen PSD en PSA leidt hopelijk tot de ontwikkeling van behandelingsstrategieën en een betere klinische prognose na een beroerte.