

De relatie tussen apathie, depressie en cognitief functioneren bij patiënten met MCI en dementie

Auteurs: Robin Vloeberghs, Esther M. Opmeer, Peter P. De Deyn, Sebastiaan Engelborghs, Ellen E. De Roeck

Samenvatting Achtergrond

Apathie wordt bij patiënten met dementie en lichte cognitieve problemen (MCI) vaak gezien als een symptoom van depressie, maar anderen beschrijven apathie en depressie als aparte stoornissen. Voor de correcte behandeling is onderscheid tussen beide echter noodzakelijk. Mogelijk hebben deze stoornissen een verschillende relatie met cognitie en zou dit onderscheid van diagnostisch belang kunnen zijn. Dit is echter nog niet éénduidig bewezen. In dit onderzoek tonen we aan in welke mate apathie en depressie voorkomt bij patiënten met MCI en dementie en onderzochten we de relatie met cognitieve maten binnen de MCI-groep.

Methode

Bij 117 cognitief gezonde controles (GC), 97 deelnemers met MCI en 50 deelnemers met een beginnende dementie (DEM) werd de Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) afgenomen. Daarnaast werden de apathie evaluatie schaal klinische versie (AES-C, grenswaarde 38) en de geriatrie depressie schaal (GDS, grenswaarde 11) afgenomen.

Resultaten

Het aantal deelnemers met apathie was hoger naarmate er sprake was van een meer gevorderd stadium van cognitieve klachten met respectievelijk 3,4 %, 10,4 % en 41,5 % van de deelnemers in de GC-, MCI- en DEM-groep. De prevalentie van geïsoleerde depressieve symptomen was het hoogst in de MCI-groep (18,8 %). Correlatieanalyses binnen de MCI-groep tonen aan dat apathie geassocieerd is, met zwakker presteren op inprenting, aandacht en het algemeen cognitief functioneren.

Conclusie

Apathie en depressieve symptomen komen in verschillende mate voor bij GC, MCI en DEM en zijn in de MCI-groep geassocieerd met achteruitgang in verschillende cognitieve domeinen.

Apathy, depression and cognitive functioning in patients with MCI and dementia

Abstract Background

In dementia, apathy and depression are often seen as one disorder because of the many overlapping symptoms. However, for therapy a correct differentiation is essential. Moreover, apathy and depression are likely both associated with different cognitive deficits and progression of the disease. In this research we give an overview of cognitive domains associated with apathy and depression in MCI patients and report how often both disorders occur in a population sample.

Method

We administered the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) to 117 cognitively healthy controls (GC), 97 patients with mild cognitive impairment (MCI) and 50 patients with dementia (DEM). In addition, the Apathy Evaluation Scale clinical version (AES-C) and the Geriatric Depression Scale (GDS) were administered.

Results

The number of patients with apathy increased with cognitive decline with respectively 3.4%, 10.4% and 41.5% of patients in the GC, MCI and DEM group. The prevalence of isolated depression was highest in the MCI group (18.8%). Correlation analyses in the MCI group showed that apathy and not depression was associated with a deficit in encoding, attention and global cognitive functioning.

Conclusion

The prevalence of apathy and depressive symptoms is different in patients with MCI, DEM and GC, and within the MCI group apathy and depression are associated with different cognitive domains.

Kernwoorden: apathie, cognitief functioneren, dementie, depressie, MCI

Keywords: Apathy, Cognitive functioning, Dementia, Depression, MCI

Inleiding

In de komende jaren zal de Europese bevolking naar verwachting verder vergrijzen [¹]. Hierdoor neemt het aantal mensen met lichte cognitieve beperkingen (of in het Engels Mild cognitive impairment, MCI) en dementie toe. MCI wordt vaak gezien als een overgangsfase tussen normale veroudering en dementie. Mensen met MCI hebben al lichte cognitieve beperkingen, deze zijn echter nog niet ernstig genoeg om van een dementie te kunnen spreken. Symptomen zoals onrust, prikkelbaarheid, depressie en apathie komen regelmatig voor bij mensen met MCI of dementie. Zo zouden 13 % van de mensen met MCI en 39 % van de mensen met dementie dergelijke neuropsychiatrische symptomen vertonen [²]. Depressie en apathie zijn hierbij het meest voorkomend [³]. Zowel apathie als depressie hebben grote invloed op het dagelijks functioneren van de patiënt en zijn omgeving. Ze worden beide vaak gerapporteerd als stressor bij mantelzorgers [⁴]. Daarnaast leiden beide stoornissen tot meer functionele beperkingen (bijvoorbeeld zichzelf aankleden) [⁵, ⁶]. Apathie en depressie worden vaak ten onrechte gezien als dezelfde stoornis door de aanwezigheid van gemeenschappelijke symptomen [⁷]. In de praktijk zijn de stoornissen inderdaad moeilijk van elkaar te differentiëren en komen ze vaak samen voor [⁸]. Echter, apathie en depressie hebben een verschillende pathofysiologie, hebben ook unieke symptomen en zouden daarom ook gezien kunnen worden als verschillende stoornissen [⁹]. Zo zijn patiënten met apathie eerder gedemotiveerd en onverschillig terwijl patiënten met een depressie vooral neerslachtig zijn [⁷]. Een correct onderscheid tussen beide stoornissen is belangrijk voor de behandeling. Zo kunnen bijvoorbeeld sommige antidepressiva de mate van apathie verhogen [¹⁰].

Apathie wordt voornamelijk gedefinieerd als een vermindering in doelgericht gedrag, wat zich kan uiten in een gebrek aan motivatie, verlies aan initiatief en lusteloosheid [¹¹]. Deze kenmerken dienen aanwezig te zijn gedurende minstens vier weken [¹²]. Bij verschillende neurodegeneratieve aandoeningen komt apathie al vroeg voor binnen het ziekteproces en zou het een significante voorspeller zijn voor de ontwikkeling van dementie [¹³]. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat apathie geassocieerd is met schade in de frontale kwab en subcorticale structuren die daarmee verbonden zijn, met name de basale ganglia [¹⁰, ¹⁴]. De beperkingen in doelgericht gedrag zijn mede het gevolg van executief disfunctioneren dat gepaard gaat met de schade in deze hersengebieden [¹⁰]. Frontale problemen leiden zowel tot cognitieve veranderingen (moeilijkheden in planning, organisatie, abstractie) als gedragsveranderingen (moeilijkheden met initiatief nemen, inhibitie van gedrag) [¹⁴]. In verschillende studies naar patiënten met MCI en de ziekte van Alzheimer werd het verband tussen apathie en executief disfunctioneren al aangetoond [¹⁵, ¹⁶]. Daarnaast werden er ook verbanden gevonden tussen apathie en geheugenproblemen. Zo hadden, in een studie van Robert et al. (2006), MCI-patiënten met apathie meer geheugenproblemen dan MCI-patiënten zonder apathie [¹⁷].

Depressie wordt vaak gedefinieerd als een veelvoorkomende stoornis waarbij de belangrijkste symptomen zijn een sombere stemming of een duidelijke verminderde interesse en plezier ervaren [¹⁸]. In wetenschappelijk onderzoek heeft depressie lange tijd meer aandacht gekregen dan apathie, omdat apathie werd gezien als een symptoom van depressie. Over de

voorspellende waarde van depressie voor dementie zijn veel inconsistente resultaten gerapporteerd. Sommige studies vonden geen link tussen depressieve symptomen en de conversie naar dementie bij patiënten met MCI [19 , 20], terwijl andere studies aantoonde dat depressie bij MCI-patiënten de kans op conversie naar dementie verhoogt [21 , 22]. Op de vraag welke rol depressie speelt bij het ontwikkelen van een dementie en wat de precieze invloed is van depressie op het cognitieve functioneren of het verloop van dementie is nog geen eenduidig antwoord [23]. In een studie van Hudon werd gevonden dat MCI-patiënten met depressie slechter scoorden op inprenting, uitgesteld geheugen en executief functioneren dan MCI-patiënten zonder depressie [24]. Verder onderzoek is echter nodig om het verband tussen depressie en cognitief functioneren binnen MCI en dementie te begrijpen.

In een eerdere studie van onze onderzoeksgroep constateerden we dat 16 % van de MCI en 25 % van de dementiepatiënten depressiesymptomen vertoonden [25]. Squelard et al. vonden dat 35 % van de Belgische patiënten met dementie apathie hadden [26]. Belgische cijfers van het voorkomen van apathie bij patiënten met MCI zijn echter niet beschikbaar. Daarnaast zijn er ook geen recente cijfers beschikbaar van hoe vaak apathie en depressie samen voorkomen bij patiënten met MCI en dementie. In deze studie onderzoeken we in welke mate apathie en depressie voorkomen binnen een Belgische groep van gezonde controles, MCI- en dementiepatiënten. Tegelijkertijd bestudeerden we de relatie van apathie en depressie met verschillende cognitieve domeinen binnen de groep MCI-patiënten.

Methode

Deelnemers

Voor dit onderzoek werden 97 patiënten met MCI en 50 met dementie (DEM; 84 % Alzheimerdementie) gerekruteerd vanuit de Geheugenkliniek van Ziekenhuis Netwerk Antwerpen (ZNA) Middelheim en Hoge Beuken. De deelnemers kregen de diagnose MCI of DEM van een neuroloog binnen het ZiekenhuisNetwerk Antwerpen (ZNA) na een uitgebreid onderzoek bestaande uit minimaal een neuropsychologisch onderzoek, bloedanalyse, elektro-encefalografie (EEG) en MRI scan. Wanneer dat om diagnostische redenen wenselijk was, werd aanvullend een onderzoek van de diagnostische merkers in het cerebrosпинаal vocht verricht. Na de diagnosestelling werden de deelnemers uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek. Daarnaast namen er 117 cognitief gezonde controles (GC) deel aan de studie. De meeste GC werden gerekruteerd via een campagne op sociale media, en een kleiner deel zijn familieleden of kennissen van patiënten. Het onderzoek is goedgekeurd door het Comité voor Medische Ethiek (CME) van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (referentie: B300201525772). Alle personen die wilden deelnemen, tekenden een geïnformeerde toestemming. Voor de deelnemers van de DEM-groep tekenden zowel de persoon met dementie als de vertegenwoordiger het toestemmingsformulier.

Voor het bepalen van de diagnose van MCI werden Petersen's criteria gebruikt [27]. Deze bestaan uit

1. een subjectieve cognitieve klacht van de persoon zelf of een naaste
2. objectief cognitief probleem (een indexscore van $-1,5$ SD of lager op één van de cognitieve deeldomeinen),
3. grotendeels intacte functionele basisactiviteiten, en
4. niet dementerend.

Daarnaast werden de MCI-patiënten onderverdeeld in amnestische MCI (aMCI) (score van $-1,5$ op het geheugenonderdeel) en niet-amnestische MCI (naMCI) (score van $-1,5$ op één of meer van volgende domeinen: aandacht, taal, ruimtelijk inzicht of executief functioneren; en score boven $-1,5$ op het geheugenonderdeel).

De diagnosebepaling van DEM werd voor Alzheimerdementie gebaseerd op de *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria* (NINCDS-ADRDA criteria) [28] en voor niet-Alzheimerdementie op de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV; 1994) [18].

De inclusiecriteria voor deze studie waren:

1. een diagnose van MCI of DEM, of voor de GC normale resultaten op de cognitieve testen,

2. geen comorbide neurologische of psychiatrische aandoening,
3. een goede beheersing van de Nederlandse taal, en
4. geen analfabetisme.

Meetinstrumenten

Alle onderstaande testen werden afgenomen door een ervaren psycholoog of door een stagiaire (toegepaste) psychologie. Alle stagiaires kregen een training van de ervaren psycholoog alvorens zelfstandig deelnemers te testen.

Mini Mental State Examination (MMSE)

De MMSE [²⁹] is een veelgebruikte screeningstest voor cognitieve achteruitgang met een totaalscore van 30. Lagere scores kunnen duiden op cognitieve problemen.

De Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)

De RBANS [³⁰] is een uitgebreide, cognitieve test die ontwikkeld is voor het testen en opvolgen van mensen met cognitieve problemen. De test kan afgenomen worden bij mensen van 20 tot 90 jaar. De test bestaat uit 12 subtesten, de subtesten zijn ingedeeld in 5 domeinen namelijk inprenting, ruimtelijk inzicht, taal, aandacht en uitgesteld geheugen. Het domein inprenting bestaat uit het leren van een lijst van 10 woorden en het leren van een kort verhaal. Het domein ruimtelijk inzicht bevat een figuur kopieer- en lijn oriëntatietaak. Het taaldomein bestaat uit het benoemen van afbeeldingen en een woordvlotheidopdracht. Het aandacht domein bevat een codeertaak en een auditieve werkgeheugentaak (cijfers nazeggen). Ten slotte bevat het recentgeheugendomein een vrijeherinneringstaak van de woordlijst, het verhaal en de figuur en een herkenningstaak van de woordenlijst. Op basis van de subtesten worden domeinscores gemaakt die gecorrigeerd zijn voor leeftijd. De gemiddelde score per domein is 100, met een standaardafwijking van 15. Een domeinscore van meer dan 1,5 standaardafwijking onder het gemiddelde wordt als afwijkend beschouwd.

Apathy Evaluation Scale – clinical version (AES-C)

De AES-C [³¹] is een semigestructureerd interview waarbij op basis van 18 vragen de mate van apathie wordt beoordeeld door de testleider. Een hogere score duidt op meer apathie. Vanaf een score van 38/72 is er een indicatie voor apathie [³²].

Geriatric Depression Scale (GDS)

Om de aanwezigheid van depressieve klachten na te gaan werd de GDS afgenomen [³³]. Dit is een vragenlijst van 30 items die door de proefpersoon zelf of samen met de testleider wordt ingevuld. Hoe hoger iemand scoort, hoe meer depressiesymptomen iemand heeft. Vanaf een score van 11/30 zijn er significante depressiesymptomen.

Indeling groepen

Op basis van de scores op de AES-C en GDS werden de deelnemers ingedeeld in groepen (zie tab. 1).

Tabel 1 Indeling groepen op basis van scores op GDS en AES

| - | AES-C < 38 | AES-C ≥ 38 |
|----------|------------------------|----------------------|
| GDS < 11 | Geen apathie/depressie | Apathie |
| GDS ≥ 11 | Depressie | Apathie en depressie |

GDS meet depressieve symptomen, AES-C meet de mate van apathie

Statistische analyses

Alle analyses werden uitgevoerd met IBM SPSS Statistics 22. Tenzij anders aangegeven is er doorheen de analyses een significantieniveau van $p < 0,05$ gebruikt. De normale verdeling van de data werd nagegaan met de Kolmogorov-Smirnovtoets. Omdat de data niet normaal verdeeld was, werd gebruik gemaakt van non-parametrische toetsen. Eerst werden de drie diagnostische groepen op vlak van leeftijd, leeftijd afgestudeerd (een indicator van opleidingsniveau), en scores op de MMSE, RBANS, AES-C en GDS met elkaar vergeleken met een Kruskal-Wallistoets gevolgd door post-hoc Mann-Whitney U-toetsen. Om na te gaan of de prevalentie van apathie en depressie verschilt tussen de diagnostische groepen werd gebruik gemaakt van een chi-kwadraattoets. Hierna werd binnen de MCI-groep gekeken naar de relatie tussen apathie/depressie en het cognitief functioneren. Hierbij werd eerst het cognitief functioneren op de RBANS vergeleken met een Kruskal-Wallistoets

gevolgd door post-hoc Mann-Whitney U-toetsen tussen de MCI-deelnemers met apathie, depressie en geen apathie en depressie. Om hierbij te corrigeren voor het aantal toetsen werd een Bonferroni-correctie toegepast en werd het significantieniveau gecorrigeerd naar $p = 0,017$ ($0,05/3$). Ten slotte werd een Spearmancorrelatie gebruikt om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen apathie en depressie onderling en het cognitief functioneren binnen de MCI-groep.

Resultaten

Demografische gegevens

Drie deelnemers (2 GC en 1 aMCI) werden uitgesloten uit de studie omwille van missende data op de GDS. Het totaal aantal deelnemers bestaat bijgevolg uit 261 waarvan 115 GC, 96 MCI's en 50 DEM. Tab. 2 geeft een overzicht van de deelnemers per diagnostische groep. We zien tussen de diagnostische groepen significante verschillen op vlak van leeftijd ($H = 65,66p < 0,001$), leeftijd afgestudeerd ($H = 29,88p < 0,001$), en cognitief functioneren (MMSE $H = 160,76p < 0,001$ en RBANS $H = 186,38p < 0,001$). Post hoc analyses tonen echter aan dat er op vlak van leeftijd ($U = 2.200p = 0,409$) en leeftijd afgestudeerd ($U = 2.098; = 0,283$) geen verschil is tussen de MCI- en DEM-groep. Het voorkomen van apathie en depressie nam toe naarmate er sprake was van meer cognitieve problemen. De meeste symptomen van apathie en depressie waren aanwezig in de DEM-groep terwijl de GC-groep de laagste niveaus van apathie en depressie had. Er waren significante verschillen voor apathie ($H = 57,53; p < 0,001$) en depressie ($H = 32,70p < 0,001$) tussen de drie verschillende diagnostische groepen. Daarenboven toonden de post hoc testen significante verschillen aan tussen de alle drie groepen onderling (AES-C: U tussen 930,5–3.467,5; alle $p < 0,001$; GDS: U tussen 1.470,5–3.692; alle $p < 0,05$).

Tabel 2 Overzicht van de demografische gegevens en score op de neuropsychologische meetinstrumenten per diagnostische groep

| | GC | | MCI | | DEM | |
|-----------------------|-----------|-------|----------|-------|----------|-------|
| | (N = 115) | | (N = 96) | | (N = 50) | |
| | M | SD | M | SD | M | SD |
| Leeftijd | 65,61 | 8,51 | 75,52 | 7,58 | 73,98 | 8,81 |
| Leeftijd afgestudeerd | 19,36 | 2,76 | 17,65 | 3,40 | 16,96 | 3,00 |
| MMSE | 28,66 | 1,72 | 25,17 | 2,76 | 19,62 | 3,22 |
| RBANS ^a | 106,80 | 10,78 | 76,68 | 10,42 | 62,78 | 10,83 |
| AES-C (apathie) | 5,31 | 4,82 | 7,72 | 5,34 | 35,68 | 11,10 |
| GDS (depressie) | 24,00 | 6,21 | 27,92 | 7,14 | 9,92 | 6,17 |

^aDe volledige RBANS werd niet afgenomen bij 2 gezonde controles, 3 MCI's en 9 DEM deelnemers

Hoe vaak komt apathie en depressie voor?

In tab. 3 is te zien dat het aantal deelnemers met enkel apathie verschilt tussen de diagnostische groepen met respectievelijk 1,7 %; 7,3 % en 22,0 % van de deelnemers in de GC, MCI-en DEM-groep terwijl de prevalentie van depressieve symptomen zonder apathie het hoogst was in de MCI-groep (18,8 %). Apathie en depressie komen samen het meeste voor binnen de DEM-groep (20 %) in vergelijking met de GC-en MCI-groep (resp. 1,7 % en 3,1 %). Een chi-kwadraattoets toont aan dat de prevalentie tussen de drie diagnostische groepen significant verschilt ($\chi^2(6) = 52,74p < 0,001$). Daarenboven zien we met een chi-kwadraattoets een significant verschil tussen de prevalenties tussen de GC- en MCI-groep ($\chi^2(3) = 8,29p < 0,050$) en MCI en DEM groep ($\chi^2(3) = 20,91p < 0,001$).

Tabel 3 Frequenties apathie en depressie binnen diagnostische groepen

| | Apathie (%) (N = 20) | Depressie (%) (N = 38) | Apathie en depressie (%) (N = 15) | Geen apathie/depressie (%) (N = 188) |
|-----|-------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---|
| GC | 1,70 | 10,40 | 1,70 | 86,10 |
| MCI | 7,30 | 18,80 | 3,10 | 70,80 |

| | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| DEM | 22,00 | 16,00 | 20,00 | 42,00 |
|-----|-------|-------|-------|-------|

Apathie en depressie binnen de MCI groep

Verschillen tussen aMCI- en naMCI-patiënten

Deelnemers uit de naMCI-groep rapporteerden significant meer depressieve klachten in vergelijking met de aMCI-groep ($U = 450,50$; $p = 0,018$). Er was daarentegen geen verschil in de mate van apathie tussen aMCI- en naMCI-patiënten ($U = 681,00$; $p = 0,780$).

Relatie tussen apathie en depressie en het neuropsychologisch functioneren binnen de MCI-groep

Om na te gaan wat de invloed was van apathie en depressie op verschillende neuropsychologische domeinen werden de scores op de subschalen van de RBANS vergeleken binnen de MCI-groep tussen de apathie-, depressie- en 'geen apathie/depressie'-groep (zie tab. 4). Wegens het te klein aantal personen ($n = 3$) werd de groep met apathie en depressie niet opgenomen in deze analyses.

De deelnemers met apathie scoorden significant lager dan de 'geen apathie/depressie'-groep op inprenting ($U = 93,50$; $p = 0,010$), aandacht ($U = 88,00$; $p = 0,007$) en RBANS totaal ($U = 85,50$; $p = 0,006$). MCI patiënten met apathie scoorden ook slechter dan MCI-patiënten met depressie op inprenting ($U = 17,00$; $p = 0,005$), uitgesteld geheugen ($U = 14,50$; $p = 0,003$) en RBANS totaal ($U = 7,50$; $p < 0,001$). Er was geen significant verschil tussen MCI-patiënten met een depressie en MCI-patiënten zonder apathie of depressie. Enkel de subschaal voor uitgesteld geheugen bleek randsignificant te verschillen ($U = 371,00$; $p = 0,032$).

Tot slot werd de correlatie tussen mate van apathie, depressie en de verschillende cognitieve domeinen nagegaan (zie tab. 5). Apathie correleerde significant met aandacht ($r = -0,260$; $p = 0,012$) en RBANS totaal ($r = -0,265$; $p = 0,011$). Dit betekent dat hoe hoger een MCI patiënt scoorde op de apathievragenlijst, hoe lager zijn score was op de subschaal aandacht en de totaalscore van de RBANS. Ook depressie correleerde significant met aandacht ($r = -0,281$; $p = 0,007$). Tot slot was er een significante correlatie tussen depressie en beide geheugenonderdelen, inprenting ($r = 0,205$; $p = 0,048$) en uitgesteld geheugen ($r = 0,314$; $p = 0,002$). Hierbij zien we dat hoe meer depressieve symptomen een MCI-patiënt meldde, hoe beter deze scoorde op de inprenting en het recent geheugen.

Tabel 4 Gemiddelde RBANS-scores binnen MCI groep voor apathie en depressie groepen

| | Apathie (N = 7) | Depressie (N = 18) | Geen apathie/depressie (N = 68) |
|---------------------|--------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Inprenting | 63,71 | 79,18 | 77,09 |
| Ruimtelijk inzicht | 92,00 | 101,47 | 98,35 |
| Taal | 85,43 | 84,53 | 85,44 |
| Aandacht | 67,29 | 76,69 | 80,73 |
| Uitgesteld geheugen | 55,43 | 80,00 | 69,30 |
| RBANS totaal | 65,43 | 80,13 | 77,14 |

Tabel 5 Correlatie coëfficiënten AES en GDS onderling en met RBANS subschalen binnen MCI groep

| | AES-C (apathie) | GDS (depressie) |
|--------------------|-----------------|-----------------|
| AES-C (apathie) | 1 | 0,248* |
| GDS (depressie) | 0,248* | 1 |
| Inprenting | -0,099 | 0,205* |
| Ruimtelijk inzicht | -0,077 | -0,004 |
| Taal | -0,071 | -0,013 |
| Aandacht | -0,260* | -0,281** |

| | | |
|---------------------|---------|---------|
| Uitgesteld geheugen | -0,157 | 0,314** |
| RBANS totaal | -0,265* | 0,061 |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Discussie

Prevalentie van apathie en depressie binnen deze studie

Apathie en depressie zijn veel voorkomende gedragsproblemen die zich in verschillende mate manifesteren bij patiënten met MCI en DEM [3 , 24]. Deze studie toont aan hoe vaak apathie, depressie en een combinatie van apathie en depressie voorkomt bij GC-, MCI- en DEM-patiënten. Hierbij is te zien dat bij MCI voornamelijk depressie voorkomt (21,9 %) en in mindere mate apathie (10,4 %). Bij patiënten met DEM manifesteert apathie zich vaker (22,0 %) in vergelijking met depressie (16,0 %). De combinatie depressie en apathie komt bij de DEM-groep ook in hoge mate voor (20,0 %). Onze prevalentiecijfers zijn vergelijkbaar met die van andere internationale studies [34]. Zo vonden Siafarikas et al. met een recente Noorse prevalentiestudie in geheugenklinieken dat depressie het vaakst voorkwam bij MCI en apathie bij DEM patiënten [35]. Als we echter vergelijken met voorgaande Belgische studies komt zowel de prevalentie van depressie als apathie in de MCI- en DEM-groep in onze studie iets hoger uit [25 , 26].

Een mogelijke verklaring hiervoor kan het verschil in gebruikte meetinstrumenten zijn. Wij maakten gebruik van een zelfrapportage-instrument (GDS) en een semigestructureerd interview met de deelnemer zelf (AES-C). Terwijl zowel Squelard (2012) als Van der Mussele (2013) gebruik maakten van vragenlijsten die ingevuld werden samen met een informant (neuropsychiatric inventory en Cornell Scale for Depression in Dementia) [2 , 26]. Verschillende onderzoeken toonden reeds aan dat er een verschil is in zelfrapportage en informantrapportage. Bijvoorbeeld Calamia en Bernstein (2017) vonden bij 62 patiënten met verschillende cognitieve klachten dat er slechts een matige correlatie was ($r = 0,42$) tussen het aantal depressieve symptomen gerapporteerd door de patiënt zelf en de informant [36].

Relatie van apathie en depressie met verschillende cognitieve domeinen binnen de groep MCI-patiënten

Binnen de MCI groep werd gekeken naar de mate waarmee de cognitieve domeinen op de RBANS correleerden met apathie en depressie. Hoe apathischer een persoon was, hoe slechter die presteerde op aandacht en het globale cognitieve functioneren. Dit resultaat ligt in lijn met bevindingen van voorgaande onderzoeken [5]. Kazui et al. (2017) toonden met een SPECT studie aan dat deelnemers met aMCI en verhoogde apathie in vergelijking met aMCI deelnemers zonder apathie meer atrofie van de nucleus caudatus hadden evenals een meer uitgesproken relatieve hypoperfusie in verschillende hersengebieden [37]. Deze zones van verminderde relatieve hypoperfusie kunnen een verklaring vormen voor de meer uitgesproken cognitieve problemen die we zien bij deelnemers met aMCI en apathie. Bij depressie was dezelfde negatieve associatie met aandacht te zien. Tegen onze verwachtingen in zagen we dat hoe meer depressieve symptomen een MCI-patiënt had, hoe beter die scoorde op de geheugendomeinen. Binnen onze studie zien we echter dat er binnen de depressieve symptomen groep meer naMCI-patiënten zitten dan aMCI patiënten. Er zijn met andere woorden disproportioneel meer deelnemers zonder geheugenproblematiek in de depressiesymptomen groep. Dit kan deze onverwachte resultaten mogelijk verklaren. Een andere mogelijke verklaring is dat de MCI-groep een heterogene groep is en dat de cognitieve problemen dus verschillende oorzaken kunnen hebben. Een aantal deelnemers heeft misschien juist cognitieve beperkingen door een depressie, en niet door een predementieel ziektebeeld. In toekomstig onderzoek zou het interessant zijn om MCI-patiënten te bestuderen wiens biomarkerprofiel suggestief is voor ziekte van Alzheimer [38]. Hierbij kan dan met grotere zekerheid gesproken worden van een homogene MCI-groep. In onze studie vertoonde depressie geen significant verband met het algemeen cognitief functioneren. Dit sluit aan bij de bevindingen van o.a. Becker et al. (2009) [19], die ook geen significant verband rapporteerde. Er zijn echter studies die deze link wel vinden [21 , 22]. Verder onderzoek is nodig om hier een éénduidig antwoord op te bieden.

In de MCI-groep zagen we dat de cognitieve prestaties van patiënten met depressie niet verschilden van de resultaten bij patiënten die geen depressieve symptomen noch apathie hadden. Patiënten met apathie daarentegen scoorden slechter op inprenting, aandacht en het globale cognitieve functioneren in vergelijking met patiënten zonder apathie of depressie. Wanneer de apathiegroep met de depressiegroep vergeleken werd, bleek dat MCI-patiënten met apathie slechter scoorden

op inprenting, uitgesteld geheugen en het globale cognitieve functioneren. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat apathie een stoornis is in motivatie [12]. Een gebrek aan motivatie kan, door een verminderde inzet van de deelnemer, leiden tot verminderde scores op cognitieve testen.

Beperkingen van de studie

De studie heeft een aantal beperkingen. Ten eerste zien we dat onze GC-groep significant jonger is dan de MCI- en DEM-groep. Dit kan mogelijk een vertekend beeld geven van de prevalentie van apathie en depressie binnen de GC-groep ten opzichten van de MCI- en DEM-groep. Voor toekomstig onderzoek dient hier dan ook rekening mee gehouden te worden. Ten tweede is er binnen dit onderzoek geen rekening gehouden met het al dan niet krijgen van een behandeling (medicatie of therapie) voor depressie of apathie, die een invloed kan hebben op de cognitieve prestaties van de deelnemer. Een derde beperking betreft de gebruikte instrumenten om apathie en depressie te meten. Zowel de GDS als AES-C zijn testen die de aanwezigheid van symptomen aantonen. We hadden niet de beschikking over diagnoses door een psychiater van majeure depressie of apathie.

Conclusie

De bevindingen van deze studie geven aan dat zowel apathie als dementie vaak voorkomen bij MCI- en DEM-patiënten. Binnen de MCI-groep is apathie geassocieerd met slechtere inprenting, aandacht en globaal cognitief functioneren in vergelijking met MCI-patiënten zonder apathie. Verder onderzoek met grotere steekproeven dient deze bevindingen te bevestigen. Ook het gebruik van biomarkerprofielen bij de groepsindelingen is aangeraden om de homogeniteit binnen de MCI-groep te vergroten.

Dankbetuiging

De auteurs bedanken graag alle deelnemers. Onze dank gaat ook uit naar Annelies Van Royen, Sebastiaan Mariën en Ines Kabouche voor hun hulp bij de data-verzameling.

Financiering

Daarnaast danken we het D SCOPE consortium. Dit consortium opgericht in opdracht van het agentschap voor innoveren en ondernemen (IWT-140027-SBO) bestaat uit onderzoekers van de Universiteit Antwerpen, Vrije Universiteit Brussel, Hogeschool Gent, Katholieke Universiteit Leuven en Maastricht Universiteit.

Auteurs

Robin Vloeberghs

Thomas More Hogeschool, Referentiecentrum voor Biologische Markers van Dementie, Universiteit Antwerpen
Thomas More Hogeschool, Antwerpen,

Referentiecentrum voor Biologische Markers van Dementie,

Universiteit Antwerpen, Antwerpen

Esther M. Opmeer

Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Neurowetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen
Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling

Neurowetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen,

Groningen

Peter P. De Deyn

Afdeling Neurologie en Alzheimer Onderzoekscentrum, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen

Postbus 30.001, 9700 RB Groningen

e-mail: p.p.de.deyn@umcg.nl

Instituut Born-Bunge, Universiteit Antwerpen, Wilrijk, België

Afdeling Neurologie, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen (ZNA) Middelheim en Hoge Beuken, Antwerpen, België

Sebastiaan Engelborghs

Referentiecentrum voor Biologische Markers van Dementie, Universiteit Antwerpen, Departement Neurologie en Geheugenkliniek, ZNA Middelheim en Hoge Beuken

Referentiecentrum voor Biologische Markers van Dementie,

Universiteit Antwerpen, Antwerpen

Departement Neurologie en Geheugenkliniek, ZNA

Middelheim en Hoge Beuken, Antwerpen

Ellen E. De Roeck

Referentiecentrum voor Biologische Markers van Dementie, Universiteit Antwerpen, Departement psychologie en educatiewetenschappen, Vrije Universiteit Brussel, Departement Biomedische Wetenschappen, Campus Drie Eiken, Universiteit Antwerpen

Departement Biomedische Wetenschappen, Campus Drie

Eiken, Universiteit Antwerpen, Wilrijk

Referentiecentrum voor Biologische Markers van Dementie,

Universiteit Antwerpen, Antwerpen

e-mail: ellen.deroeck@uantwerpen.be

Departement psychologie en educatiewetenschappen, Vrije

Universiteit Brussel, Brussel

Literatuurlijst

1. FOD Economie, K.M.O., Middenstand en Energie. Statistieken over vergrijzing. Portret over de bevolking van 55 jaar en ouder. [Internet]. 2017. www.statbel.fgov.be. Available from: http://statbel.fgov.be/nl/binaries/analyse%2055%20NL_tcm325-284281.pdf
2. Van Der Mussele S, Le Bastard N, Vermeiren Y, Saerens J, Somers N, Mariën P. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment as compared with Alzheimer's disease and healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(3):265-275. 10.1002/gps.3820
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-1483. 10.1001/jama.288.12.1475
4. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(2):210-215. 10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x
5. Fitz AG, Teri L. Depression, cognition, and functional ability in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:186-191. 10.1111/j.1532-5415.1994.tb04950.x

6. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*. 2006;77(1):8-11. 10.1136/jnnp.2005.069575
7. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, Miller DS, Smith GS, Bell J. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement.*. 2013;9(5):602-608. 10.1016/j.jalz.2012.12.001
8. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2001;158(6):872-877. 10.1176/appi.ajp.158.6.872
9. Starkstein SE. On the overlap between apathy and depression in dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*. 2005;76(8):1070-1074. 10.1136/jnnp.2004.052795
10. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(3):314-319. 10.1176/jnp.10.3.314
11. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006;16(7):916-928. 10.1093/cercor/bhj043
12. Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A, Nobili F. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(2):158-165. 10.1002/gps.2508
13. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(16):2391-2397. 10.1002/mds.22843
14. Mattson AJ, Levin HS. Frontal lobe dysfunction following closed head injury: a review of the literature. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178:282-291. 10.1097/00005053-199005000-00002
15. Drijgers RL, Verhey FRJ, Leentjens AFG, Köhler S, Aalten P. Neuropsychological correlates of apathy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: the role of executive functioning. *Int Psychogeriatr.* 2011;23(8):1327-1333. 10.1017/S1041610211001037
16. Esposito F, Rochat L, Van der Linden A C h, Lekeu F, Quittre A, Charnallet A. Apathy and executive dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(2):131-137. 10.1097/WAD.0b013e3181c9c168
17. Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Mahieux F. Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(3):192-197. 10.1159/000090766
18. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 2000.
19. Becker JT, Chang Y-F, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(8):653-663. 10.1097/JGP.0b013e3181aad1fe
20. Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM. Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. *The Italian Longitudinal Study on Aging. Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:726-734. 10.1002/gps.1967
21. Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology.* 2003;60:1777-1781. 10.1212/01.WNL.0000065892.67099.2A
22. Van Der Mussele S, Franssen E, Struyfs H, Luyckx J, Mariën P, Saerens J. Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J. Alzheimers Dis.*. 2014;42(4):1239-1250. 10.3233/JAD-140405
23. Steffens DC. Late-life depression and the prodromes of dementia. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):673-10.1001/jamapsychiatry.2017.0658
24. Hudon C, Belleville S, Gauthier S. The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.*. 2008;20(4):710-723. 10.1017/S1041610208007114
25. Van Der Mussele S, Bekelaar K, Le Bastard N, Vermeiren Y, Saerens J, Somers N. Prevalence and associated behavioral symptoms of depression in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(9):947-958. 10.1002/gps.3909
26. Squelard GP, Missotten PA, Paquay L, De Lepeleire J, Buntinx FJVM, Fontaine O. Neuropsychiatric Inventory data in a Belgian sample of elderly persons with and without dementia. *Clin Interv Aging.* 2012;7:423-430. 10.2147/CIA.S34948
27. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240-246. 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

28. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R. Clinical diagnosis of Alzheimers disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-10.1212/WNL.34.7.939
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. 10.1016/0022-3956(75)90026-6
30. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(3):310-319. 10.1076/jcen.20.3.310.823
31. Marin R, Biedrzycki R, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res*. 1991;38143-162. 10.1016/0165-1781(91)90040-V
32. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*. 2002;73636-642. 10.1136/jnnp.73.6.636
33. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37-49. 10.1016/0022-3956(82)90033-4
34. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(2):115-126. 10.1159/000112509
35. Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, Benth JS, Auning E, Aarsland D. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimers disease. *Int. Psychogeriatr.*. 2017;30(1):103-113. 10.1017/S1041610217001879
36. Calamia M, Bernstein JPK. Comparison of self-reported and informant-reported depressive symptoms in an outpatient neuropsychology clinic sample. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017;39(6):525-533. 10.1080/13803395.2016.1240759
37. Kazuia H, Takahashib R, Yamamotoa Y, Yoshiyamaa K, Kanemotoa H, Suzukia Y. Neural basis of apathy in patients with amnesic mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.*. 2017;551403-1416. 10.3233/JAD-160223
38. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*. 2011;7(3):270-279. 10.1016/j.jalz.2011.03.008