This item is the archived peer-reviewed author-version of:

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

Reference:

Vloeberghs Robin, Opmeer Esther M., De Deyn Peter Paul, Engelborghs Sebastiaan, De Roeck Ellen.- De relatie tussen apathie, depressie en cognitief functioneren bij patiënten met MCI en dementie
Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie - ISSN 0167-9228 - 49:3(2018), p. 95-102
Full text (Publisher's DOI): <https://doi.org/10.1007/S12439-018-0248-6>
To cite this reference: <https://hdl.handle.net/10067/1494140151162165141>

1 Titel:

2 **De relatie tussen apathie, depressie en neuropsychologisch functioneren bij MCI en dementie**

4 Auteurs:

5 **Robin Vloeberghs^{1,2},**

6 **Esther M. Opmeer⁶,**

7 **Peter P. De Deyn^{2,3,5},**

8 **Sebastiaan Engelborghs^{2,3},**

9 **Ellen E. De Roeck^{2,4}**

11 Affiliaties:

13 1 Thomas More hogeschool

14 2 Referentiecentrum voor Biologische Markers van Dementie, Universiteit Antwerpen

15 3 Departement Neurologie en Geheugenkliniek, ZNA Middelheim en Hoge Beuken

16 4 Vrije Universiteit Brussel, departement psychologie en educatiewetenschappen

17 5 Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Neurologie
18 en Alzheimer Research Centrum, Groningen, Nederland

19 6 Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling
20 Neurowetenschappen, Groningen, Nederland

22 Te corresponderen auteur:

23 Ellen E. De Roeck,

24 Adres: Campus Drie Eiken - Lokaal D.T.652

25 Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk - België

26 Mail: ellen.deroeck@uantwerpen.be

27 Tel: +32 3 265 26 50

30 Dankbetuiging:

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

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

38 **Titel: De relatie tussen apathie, depressie en neuropsychologisch functioneren bij MCI en dementie**

39

40 Voorstel running title: Apathie, depressie en neuropsychologisch functioneren

41

42 Aantal woorden: 4926

43 Tabellen: 5

44 Figuren: 0

45

46

47 **Samenvatting**

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

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

61 RESULTATEN: Het aantal deelnemers met apathie was hoger naarmate er sprake was van
62 een meer gevorderd stadium van cognitieve klachten met respectievelijk 3,4%, 10,4% en
63 41,5% van de deelnemers in de GC-, MCI- en DEM-groep. De prevalentie van geïsoleerde
64 depressieve symptomen was het hoogst in de MCI-groep (18,8%). Correlatieanalyses binnen
65 de MCI-groep tonen aan dat apathie geassocieerd is, met zwakker presteren op inprenting,
66 aandacht en het algemeen cognitief functioneren.

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

70 KERNWOORDEN: apathie, depressie, cognitief functioneren, dementie, MCI

71

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 the 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.

KEY WORDS: apathy, depression, cognitive functioning, dementia, MCI

95 1. Inleiding

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

116 Apathie wordt voornamelijk gedefinieerd als een vermindering in doelgericht gedrag, wat
 117 zich kan uiten in een gebrek aan motivatie, verlies aan initiatief en lusteloosheid.¹¹ Deze
 118 kenmerken dienen aanwezig te zijn gedurende minstens vier weken.¹² Bij verschillende
 119 neurodegeneratieve aandoeningen komt apathie al vroeg voor binnen het ziekteproces en
 120 zou het een significante voorspeller zijn voor de ontwikkeling van dementie.¹³ Verschillende
 121 onderzoeken hebben aangetoond dat apathie geassocieerd is met schade in de frontale
 122 kwab en subcorticale structuren die daarmee verbonden zijn, met name de basale
 123 ganglia.^{10,14} De beperkingen in doelgericht gedrag zijn mede het gevolg van executief
 124 disfunctioneren dat gepaard gaat met de schade in deze hersengebieden.¹⁰ Frontale
 125 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.

2. 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 om diagnostische redenen wenselijk, werd aanvullend een onderzoek van de diagnostische merkers in het cerebrospinaal 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

186 De inclusiecriteria voor deze studie waren: (1) een diagnose van MCI of DEM, of voor de GC
187 normale resultaten op de cognitieve testen, (2) geen comorbide neurologische of
188 psychiatrische aandoening, (3) een goede beheersing van de Nederlandse taal, en (4) geen
189 analfabetisme.

190

191 **Meetinstrumenten**

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

195 *Mini Mental State Examination (MMSE)*

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

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

199 De RBANS ³⁰ is een uitgebreide, cognitieve test ontwikkelt voor het testen en opvolgen van
200 mensen met cognitieve problemen. De test kan afgenomen worden bij mensen van 20 tot 90
201 jaar. De test bestaat uit 12 subtesten, de subtesten zijn ingedeeld in 5 domeinen namelijk
202 inprenting, ruimtelijk inzicht, taal, aandacht en uitgesteld geheugen. Het domein inprenting
203 bestaat uit het leren van een lijst van 10 woorden en het leren van een kort verhaal. Het
204 domein ruimtelijk inzicht bevat een figuur kopieer - en lijn oriëntatietask. Het taal domein
205 bestaat uit het benoemen van afbeeldingen en een woordvlotheid opdracht. Het Aandacht
206 domein bevat een codeertaak en een auditieve werkgeheugentaak (cijfers nazeggen).
207 Tenslotte bevat het recent geheugen domein een vrije herinnering taak van de woordlijst,
208 het verhaal en de figuur en een herkenningstaak van de woordenlijst. Op basis van de
209 subtesten worden domeinscores gemaakt die gecorrigeerd zijn voor leeftijd. De gemiddelde
210 score per domein is 100, met een standaardafwijking van 15. Een domeinscore van meer dan
211 1,5 standaardafwijking onder het gemiddelde wordt als afwijkend beschouwd.

212 *Apathy Evaluation Scale – clinical version (AES-C)*

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

216 *Geriatric Depression Scale (GDS)*

217 Om de aanwezigheid van depressieve klachten na te gaan werd de GDS afgenomen.³³ Dit is
218 een vragenlijst van 30 items die door de proefpersoon zelf of samen met de testleider wordt

219 ingevuld. Hoe hoger iemand scoort, hoe meer depressiesymptomen iemand heeft. Vanaf
 220 een score van 11/30 zijn er significante depressiesymptomen.

221 Indeling groepen

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

224 **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

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

226 Statistische analyses

227 Alle analyses werden uitgevoerd met IBM SPSS Statistics 22. Tenzij anders aangegeven is er
 228 doorheen de analyses een significantieniveau van $p < 0,05$ gebruikt. De normale verdeling
 229 van de data werd nagegaan met de Kolmogorov-Smirnovtoets. Omdat de data niet normaal
 230 verdeeld was, werd gebruik gemaakt van non-parametrische toetsen. Eerst werden de drie
 231 diagnostische groepen op vlak van leeftijd, leeftijd afgestudeerd (een indicator van
 232 opleidingsniveau), en scores op de MMSE, RBANS, AES-C en GDS met elkaar vergeleken met
 233 een Kruskal-Wallistoets gevolgd door post-hoc Mann-Whitney U-toetsen. Om na te gaan of
 234 de prevalentie van apathie en depressie verschilt tussen de diagnostische groepen werd
 235 gebruik gemaakt van een chi-kwadraattoets. Hierna werd binnen de MCI-groep gekeken
 236 naar de relatie tussen apathie/depressie en het cognitief functioneren. Hierbij werd eerst
 237 het cognitief functioneren op de RBANS vergeleken met een Kruskal-Wallistoets gevolgd
 238 door post-hoc Mann-Whitney U-toetsen tussen de MCI-deelnemers met apathie, depressie
 239 en geen apathie en depressie. Om hierbij te corrigeren voor het aantal toetsen werd een
 240 Bonferroni-correctie toegepast en werd het significantieniveau gecorrigeerd naar $p=0,017$
 241 ($0,05/3$). Ten slotte werd een Spearmancorrelatie gebruikt om meer inzicht te krijgen in de
 242 relatie tussen apathie en depressie onderling en het cognitief functioneren binnen de MCI-
 243 groep.

244

3. 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. Tabel 2 geeft een overzicht van de deelnemers per diagnostische groep. We zien tussen de diagnostische groepen significante verschillen op vlak van leeftijd ($H=65,66$, $p<0,001$), leeftijd afgestudeerd ($H=29,88$, $p<0,001$), en cognitief functioneren (MMSE; $H=160,76$, $p<0,001$ en RBANS; $H=186,38$, $p<0,001$). Post hoc analyses tonen echter aan dat er op vlak van leeftijd ($U=2200$, $p=0,409$) en leeftijd afgestudeerd ($U=2098$, $p=0,283$) 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 ($H=32,70$, $p<0,001$) 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- 3467,5, alle $p<0,001$, GDS: U tussen 1470,5- 3692, 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)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
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*	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

* De volledige RBANS werd niet afgenomen bij 2 gezonde controles, 3 MCI's en 9 DEM deelnemers.

Hoe vaak komt apathie en depressie voor?

In tabel 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 ($\chi^2(6)=52,74$, $p<0,001$). Daarenboven zien we met een chi-kwadraattoets een significant verschil tussen de prevalenties tussen de GC- en MCI-groep ($\chi^2(3)=8,29$, $p<0,050$) en MCI en DEM groep ($\chi^2(3)=20,91$, $p<0,001$).

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'-

287 groep (zie tabel 4). Wegens te weinig personen ($n=3$) werd de groep met apathie en
 288 depressie niet opgenomen in deze analyses.

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

296 Tot slot werd de correlatie tussen mate van apathie, depressie en de verschillende
 297 cognitieve domeinen nagegaan (zie tabel 5). Apathie correleerde significant met aandacht
 298 ($r=-0,260$, $p=0,012$) en RBANS totaal ($r=-0,265$, $p=0,011$). Dit betekent dat hoe hoger een MCI
 299 patiënt scoorde op de apathievragenlijst, hoe lager zijn score was op de subschaal aandacht
 300 en de totaalscore van de RBANS. Ook depressie correleerde significant met aandacht ($r=-$
 301 $0,281$, $p=0,007$). Tot slot was er een significante correlatie tussen depressie en beide
 302 geheugenonderdelen, inprenting ($r=0,205$, $p=0,048$) en uitgesteld geheugen ($r=0,314$,
 303 $p=0,002$). Hierbij zien we dat hoe meer depressieve symptomen een MCI-patiënt meldde,
 304 hoe beter deze scoorde op de inprenting en het recent geheugen.

305

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

306

	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

307

Tabel 5: correlatie coëfficiënten AES en GDS met RBANS subschalen binnen MCI groep

	AES (apathie)	GDS (depressie)
Inprenting	-0,116	0,205*
Ruimtelijk inzicht	-0,077	-0,004
Taal	-0,072	-0,013
Aandacht	(-0,26*)	(-0,281**)
Uitgesteld geheugen	-0,165	0,314*
RBANS totaal	(-0,265*)	0,061

*p<.05, **p<.01

308

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

	AES-C (apathie)	GDS (depressie)	
AES-C (apathie)	1	,248*	312
GDS (depressie)	,248*	1	313
Inprenting	-0,099	,205*	314
Ruimtelijk inzicht	-0,077	-0,004	315
Taal	-0,071	-0,013	316
Aandacht	-,260*	-,281**	317
Uitgesteld geheugen	-0,157	,314**	318
RBANS totaal	-,265*	0,061	

*p<.05, **p<.01

319

320

321

4. 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 (2017) 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 zelf-rapportageinstrument (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 zelf-rapportage en informant rapportage. 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.

383 **Beperkingen van de studie**

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

394 **Conclusie**

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

401

402

5. Literatuurlijst

1. FOD Economie, K.M.O., Middenstand en Energie. Statistieken over vergrijzing. Portret over de bevolking van 55 jaar en ouder. [Internet]. [www.statbel.fgov.be](http://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, et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment as compared with Alzheimer's disease and healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(3):265–75.
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):1475–83.
4. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(2):210–5.
5. Fitz AG, Teri L. Depression, Cognition, and Functional Ability in Patients with Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:186–91.
6. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):8–11.
7. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, Miller DS, Smith GS, Bell J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(5):602–8.
8. Starkstein SE, Petracca G, Chmerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):872–7.
9. Starkstein SE. On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1070–4.
10. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, et al. Apathy Is Not Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(3):314–9.
11. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006;16(7):916–28.
12. Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A, Nobili F, et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(2):158–65.
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):2391–7.
14. Mattson AJ, Levin HS. Frontal Lobe Dysfunction Following Closed Head Injury: A Review of the Literature. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1990;178:282–91.
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):1327–33.

- 441 16. Esposito F, Rochat L, Van der Linden A-CJ, Lekeu F, Quittre A, Charnallet A, et al.
442 Apathy and Executive Dysfunction in Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*.
443 2010;24(2):131–7.
- 444 17. Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Mahieux F, et al.
445 Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without
446 apathy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(3):192–7.
- 447 18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental
448 disorders: DSM-IV. 2000.
- 449 19. Becker JT, Chang Y-F, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D, et al. Depressed mood
450 is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr*
451 *Psychiatry*. 2009;17(8):653–63.
- 452 20. Panza F, Capurso C, D’Introno A, Colacicco AM. Impact of depressive symptoms on the
453 rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment.
454 The Italian Longitudinal Study on Aging. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:726–34.
- 455 21. Barnes LL, Wilson RS, Schneider J a, Bienias JL, Evans D a, Bennett D a. Gender,
456 cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2003;60:1777–81.
- 457 22. Van Der Mussele S, Franssen E, Struyfs H, Luyckx J, Mariën P, Saerens J, et al.
458 Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to alzheimer’s
459 disease: A longitudinal study. *J Alzheimer’s Dis*. 2014;42(4):1239–50.
- 460 23. Steffens DC. Late-Life Depression and the Prodromes of Dementia. *JAMA Psychiatry*.
461 2017Jan;74(7):673.
- 462 24. Hudon C, Belleville S, Gauthier S. The association between depressive and cognitive
463 symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatrics*.
464 2008;20(4):710–23.
- 465 25. Van Der Mussele S, Bekelaar K, Le Bastard N, Vermeiren Y, Saerens J, Somers N, et al.
466 Prevalence and associated behavioral symptoms of depression in mild cognitive
467 impairment and dementia due to Alzheimer’s disease. *Int J Geriatr Psychiatry*.
468 2013;28(9):947–58.
- 469 26. Squelard GP, Missotten PA, Paquay L, De Lepeleire J, Buntinx FJVM, Fontaine O, et al.
470 Neuropsychiatric Inventory data in a Belgian sample of elderly persons with and
471 without dementia. *Clin Interv Aging*. 2012;7:423–30.
- 472 27. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, et al. Mild
473 cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the
474 International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*.
475 2004;256(3):240–6.
- 476 28. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R. Clinical diagnosis of Alzheimers
477 disease. *Neurology*. 1984;34(7):939.
- 478 29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for
479 grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*.
480 1975;12(3):189–98.

- 481 30. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the
482 Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary Clinical Validity. *J Clin*
483 *Exp Neuropsychol.* 1998;20(3):310–9.
- 484 31. Marin R, Biedrzycki R, Firinciogullari S. Reliability and Validity of the Apathy Evaluation
485 Scale. *Psychiatry Res.* 1991;38:143–62.
- 486 32. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson ' s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*
487 2002;73:636–42.
- 488 33. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and
489 validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr*
490 *Res.* 1982;17(1):37–49.
- 491 34. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive
492 impairment: A systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord.*
493 2008;25(2):115–26.
- 494 35. Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, Benth JŠ, Auning E, Aarsland D. Frequency and
495 subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different
496 stages of dementia in Alzheimers disease. *International Psychogeriatrics.* 2017;;1–11.
- 497 36. Calamia M, Bernstein JPK. Comparison of self-reported and informant-reported
498 depressive symptoms in an outpatient neuropsychology clinic sample. *J Clin Exp*
499 *Neuropsychol.* 2017;39(6):525–33.
- 500 37. Kazuia H, Takahashib R, Yamamotoa Y, Yoshiyamaa K, Kanemotoa H, Suzukia Y, et al.
501 Neural Basis of Apathy in Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Journal*
502 *of Alzheimer's Disease* 55. 2017; 1403–1416.
- 503 38. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis
504 of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the
505 National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic
506 guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):270–9.

507

508

509

510