

Streszczenie pracy doktorskiej mgr Katarzyny Kowalskiej

Promotor: dr hab. Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: „*Post-stroke emotional disturbances: prevalence, impact of delirium. Relationship of post-stroke depression with C-reactive protein level and its influence on prognosis*”

(„*Zaburzenia emocjonalne po udarze mózgu: ocena częstości występowania, wpływ majaczenia. Związek depresji poudarowej z poziomem białka C- reaktywnego i jej wpływ na rokowanie*”) – cykl publikacji

Celem pierwszej pracy była ocena wpływu majaczenia w ostrej fazie udaru na funkcjonowanie psychiczne pacjentów w trakcie hospitalizacji, po 3 i 12 miesiącach od udaru. Zbadano również częstość występowania zaburzeń emocjonalnych (depresji, lęku, apatii i agresji) u wszystkich pacjentów kolejno przyjmowanych na oddział udarowy i spełniających kryteria włączenia. Oceny funkcjonowania psychicznego dokonano w trakcie hospitalizacji, po 3 i 12 miesiącach od udaru. Do badania włączono grupę kolejnych 750 osób z rozpoznaniem udaru (niedokrwiennego/krwotocznego) lub TIA. Od 1 do 7 dnia pobytu w szpitalu pacjenci byli oceniani skalami przesiewowymi (Confusion Assessment Method/Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) w celu identyfikacji majaczenia. Rozpoznanie delirium stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne DSM – V. W 7-10 dobie hospitalizacji dokonano pomiaru stanu emocjonalnego za pomocą skal: do pomiaru depresji – Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta – 9 (PHQ – 9), do pomiaru lęku – Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI, do pomiaru agresji – Skala Agresji Buss – Durkee (SABD), do pomiaru apatii – The Apathy Evaluation Scale w wersji dla klinicysty (AES – C). Po 3 i 12 miesiącach pacjenci zostali ponownie przebadani tymi samymi skalami do oceny stanu emocjonalnego, co w trakcie trwania hospitalizacji.

U 203 (27,07%) osób rozpoznano delirium. W trakcie hospitalizacji objawy depresyjne wystąpiły u 51,2% wszystkich włączonych do badania pacjentów (w tym u 47,14% osób bez majaczenia i u 72,6% pacjentów z majaczeniem). Po 3 miesiącach od udaru objawy depresyjne występowały u 56,18% osób (w tym u 53,4% pacjentów bez majaczenia i 73,91%, u których występowało delirium w trakcie hospitalizacji). Po 12 miesiącach objawy depresyjne utrzymywały się u 52,14% badanych (w tym u 52,36% osób bez majaczenia i u 50% pacjentów z wcześniejszym majaczeniem).

Podczas hospitalizacji objawy lękowe wystąpiły u 29,03% wszystkich włączonych do badania pacjentów (w tym u 26,55% osób bez majaczenia i u 40,48% pacjentów z majaczeniem). Po 3 miesiącach od udaru objawy lękowe występowały u 26,96% osób (w tym u 23,13% pacjentów bez i 49,02% z delirium w trakcie hospitalizacji). Po 12 miesiącach objawy lękowe utrzymywały się u 16,89% badanych (w tym u 15,58 % osób bez i u 26,92% pacjentów z wcześniejszym majaczeniem).

Podczas hospitalizacji apatia wystąpiła u 31,35% wszystkich włączonych do badania pacjentów (w tym u 25,56% osób bez majaczenia i u 65,57% pacjentów z majaczeniem). Po 3 miesiącach od udaru apatia występowała u 34,72% osób (w tym u 30,27% pacjentów bez i 65,12% z majaczeniem w trakcie hospitalizacji). Po 12 miesiącach objawy apatii utrzymywały się u 24,68% badanych (w tym u 21,05 % osób bez majaczenia i u 59,09% pacjentów z wcześniejszym majaczeniem).

W trakcie hospitalizacji czynnik Agresja pojawił się u 8,62% osób, a Wrogość u 48,03% (w tym u 7,34% (Agresja) i 42,93% (Wrogość) osób bez majaczenia i u 15,07% (Agresja) i 75,34% (Wrogość) pacjentów z majaczeniem). Po 3 miesiącach od udaru czynnik Agresja pojawił się u 10,12% osób, a Wrogość u 21,39% (w tym u 9,76% (Agresja) i 19,53% (Wrogość) bez majaczenia i u 12,24% (Agresja) i 32,65% (Wrogość) pacjentów z majaczeniem). Po 12 miesiącach czynnik Agresja utrzymywał się u 7,25% osób, a Wrogość u 21,26% (w tym u 6,95% (Agresja) i 21,39% (Wrogość) osób bez majaczenia i u 10% (Agresja) i 20% (Wrogość) pacjentów ze zdiagnozowanym wcześniej majaczeniem).

Wyniki analiz wskazują, że majaczenie stanowi czynnik ryzyka depresji, lęku i wrogości w trakcie trwania hospitalizacji i 3 miesiące później oraz agresji i apatii w trakcie całego okresu trwania obserwacji. Majaczenie jest też niezależnym czynnikiem ryzyka depresji i agresji podczas trwania hospitalizacji, lęku po 3 miesiącach oraz apatii podczas całego okresu trwania obserwacji.

Wyniki badania pokazują, że zaburzenia emocjonalne są częstym następstwem udaru mózgu, a wystąpienie delirium stanowi dodatkowy czynnik ryzyka ich wystąpienia.

Celem drugiej pracy była ocena zmian w funkcjonowaniu (rozumianych jako poziom niepełnosprawności) oraz śmiertelności w ciągu roku od udaru u pacjentów, u których wystąpiły lub nie objawy depresyjne. Do badania włączono 524 pacjentów z diagnozą udaru lub TIA. Oceny występowania objawów depresyjnych dokonano między 7-10 dniem hospitalizacji za pomocą Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta (PHQ – 9). Po 3 i 12 miesiącach od udaru zebrano dane na temat poziomu niepełnosprawności lub śmierci pacjenta. Do oceny stopnia niepełnosprawności użyto Zmodyfikowanej Skali Rankina (mRS).

W badanej grupie objawy depresyjne zdiagnozowano u 54,58% pacjentów w trakcie pobytu na oddziale. Osoby z depresją w porównaniu do tych bez objawów depresyjnych były istotnie starsze, częściej płci żeńskiej, rzadziej występował u nich udar lewopółkulowy i leczenie rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (rt – PA). U osób depresyjnych częściej występowało zapalenie płuc i miały wyższy poziom białka C-reaktywnego (CRP) w trakcie trwania hospitalizacji. Ponadto przed przyjęciem były znacznie bardziej niepełnosprawne fizycznie, częściej miały TIA lub udar w przeszłości i więcej chorób

współistniejących. Wcześniej pojawiającym się objawom depresyjnym istotnie częściej towarzyszyły też inne stany neuropsychiatryczne tj. apatia, lęk, majaczenie i demencja.

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że pacjenci, u których wystąpiły objawy depresyjne w ostrej fazie udaru, mieli około sześciokrotnie większe ryzyko zgonu po trzech miesiącach od udaru i prawie 4,5-krotnie większe ryzyko po 12 miesiącach, w porównaniu z pacjentami bez depresji. Depresja poudarowa negatywnie wpłynęła na poziom niepełnosprawności i śmiertelność po 3 i 12 miesiącach od udaru. Oba wyniki były niezależne od ciężkości udaru i współistniejących zaburzeń neuropsychiatrycznych.

Celem trzeciego badania była ocena związku pomiędzy poziomem białka C-reaktywnego (CRP) w krwi obwodowej a wystąpieniem objawów depresji poudarowej. Do badania włączono pacjentów, u których zdiagnozowano udar niedokrwienny lub TIA i oznaczono poziom CRP w surowicy w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów udaru. Pomiaru depresji dokonano za pomocą Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta (PHQ – 9) u 405 pacjentów pomiędzy 7-10 dniem pobytu na oddziale oraz u 306 badanych 3 miesiące po udarze. W porównaniu do pacjentów z mniej nasilonymi objawami depresyjnymi, osoby z wyższą punktacją w PHQ – 9 (≥ 10) częściej były płci żeńskiej, cierpiały z powodu nadciśnienia tętniczego, wcześniejszego udaru, obniżenia funkcji poznawczych przed udarem, przyjmowały leki przeciwdepresyjne przed wystąpieniem udaru i miały wyższy wynik w skali oceniającej występowanie współistniejących zaburzeń neuropsychiatrycznych (ocena Inwentarzem Neuropsychiatrycznym NPI). Poziom CRP był wyższy u osób z bardziej nasilonymi objawami depresyjnymi.

Wyniki analiz wskazują również, że poziom CRP powyżej 9,2 mg/L był związany z wyższym poziomem depresji w ostrej fazie udaru. Po 3 miesiącach od udaru w analizie jednoczynnikowej poziom CRP powyżej 4,3 mg / l wiązał się z większymi objawami depresyjnymi, natomiast związek ten tracił istotność w analizie wieloczynnikowej skorygowanej o nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, majaczenie, stosowanie leków przeciwdepresyjnych i wynik w skali NPI. Uzyskane w badaniu wyniki wskazują, że wyższy poziom CRP jest związany z wczesnym wystąpieniem objawów depresyjnych w udarze niedokrwiennym.

Summary

The aim of the first study was to evaluate the impact of delirium on mental functioning of patients during hospitalization, 3 and 12 months after the stroke. The frequency of emotional disorders (depression, anxiety, apathy and aggression) in all patients consecutively admitted to the stroke unit and meeting the inclusion criteria was also examined. Mental functioning was assessed during hospitalization, 3 and 12 months after the stroke. The study included a group of consecutive 750 patients diagnosed with stroke (ischemic or hemorrhagic) or transient ischemic attack (TIA). From day 1 to day 7 of hospital stay, patients were assessed using screening scales (Confusion Assessment Method / Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) to identify delirium. The diagnosis of delirium was made on the basis of the DSM-V diagnostic criteria. On the 7-10th day of hospitalization, the emotional state was assessed using the following scales: for depression - Patient Health Questionnaire - 9 (PHQ - 9), for anxiety - State and Features Inventory STAI anxiety, for aggression - Buss - Durkee Aggression Scale (SABD), for apathy - The Apathy Evaluation Scale - version for the clinician (AES - C). After 3 and 12 months, the patients were re-examined with the same scales.

Delirium was diagnosed in 203 (27.07%) patients. During hospitalization, depressive symptoms occurred in 51.2% of all patients included in the study (in 47.14% of patients without delirium and in 72.6% of patients with delirium). Three months after the stroke, depressive symptoms were present in 56.18% of patients (in 53.4% of patients without delirium and in 73.91% of patients with delirium during hospitalization). After 12 months, symptoms of depression were identified in 52.14% of the respondents (in 52.36% of those without delirium and in 50% of patients with delirium).

During hospitalization, anxiety symptoms occurred in 29.03% of all patients enrolled in the study (in 26.55% of those who were not diagnosed with delirium and in 40.48% of patients with delirium). Three months after the stroke, anxiety symptoms occurred in 26.96% of patients (in 23.13% of patients without delirium and in 49.02% of patients with delirium during hospitalization). After 12 months, anxiety symptoms persisted in 16.89% of the subjects (in 15.58% of those without delirium and in 26.92% of patients with delirium).

During hospitalization, apathy occurred in 31.35% of all patients enrolled in the study (in 25.56% of those with delirium and in 65.57% of patients with delirium). After 3 months, apathy was present in 34.72% of patients (in 30.27% of patients without delirium and in 65.12% of patients with delirium during hospitalization). After 12 months, symptoms of apathy were persistent in 24.68% of the subjects (in 21.05% of those without delirium and in 59.09% of patients with in-hospital delirium).

During hospitalization, the Aggression factor appeared in 8.62% of patients, and Hostility in 48.03% (including 7.34% (Aggression) and 42.93% (Hostility) of people who without

delirium and in 15,07% (Aggression) and 75.34% (Hostility) of patients with delirium). Three months after the stroke, Aggression appeared in 10.12% of people and Hostility in 21.39% (in 9.76% (Aggression) and in 19.53% (Hostility) of people without delirium and in 12.24% (Aggression) and in 32.65% (Hostility) of patients with delirium). After 12 months, the Aggression factor was present in 7.25% of the subjects, and Hostility in 21.26% (in 6.95% (Aggression)

and 21.39% (Hostility) of those without delirium and in 10% (Aggression) and in 20% (Hostility) of patients previously diagnosed with delirium).

The results of the analyzes indicate that delirium is a risk factor for depression, anxiety and hostility during hospitalization and 3 months later, as well as for aggression and apathy throughout the observation period. Delirium is also an independent risk factor for depression and aggression during hospitalization, anxiety after 3 months, and apathy during the entire follow-up period.

The results of the study show that emotional disorders are a common consequence of stroke, and the occurrence of delirium is an additional risk factor for their occurrence.

The aim of the second study was to assess changes in functioning (understood as the level of disability) and mortality within one year of stroke in patients with or without depressive symptoms. The study included 524 patients diagnosed with stroke or TIA. The occurrence of depressive symptoms was assessed between 7-10th day of hospitalization using the Patient Health Questionnaire (PHQ - 9). Three and 12 months after the stroke, data on the level of disability or death of the patient was collected. The Modified Rankin Scale (mRS) was used to assess the degree of disability.

In the study group, depressive symptoms were diagnosed in 54.58% of patients during hospitalization. Compared to those without depressive symptoms, people with depression were significantly older, more often females, less frequently had left-hemispheric stroke and received treatment with recombinant tissue plasminogen activator (rt - PA). Pneumonia was more common in depressed patients and they also had higher levels of C-reactive protein (CRP) during hospitalization. They also were significantly more physically disabled prior to hospitalization, less often had TIA or stroke in the past, and had more comorbidities. Early depressive symptoms were significantly more often accompanied by other neuropsychiatric disturbances such as apathy, anxiety, delirium and dementia.

The results of the analyzes indicate that patients who developed depressive symptoms in the acute phase of stroke had an approximately six-fold higher risk of death three months after the stroke and almost 4.5-fold higher risk at 12 months, compared to patients without depression. Post-stroke depression negatively affected the level of disability and mortality

3 and 12 months after the stroke. Both outcomes were independent of the stroke severity and coexisting neuropsychiatric disorders.

The aim of the third study was to evaluate the relationship between the level of C-reactive protein (CRP) in the peripheral blood and the development of symptoms of post-stroke depression. The study enrolled patients who had been diagnosed with ischemic stroke or TIA and had CRP assessed within 48 hours of the stroke onset. Depression was measured using the Patient Health Questionnaire (PHQ - 9) in 405 patients between 7-10th day of hospitalization and in 306 patients 3 months after the stroke. Compared to patients with less severe depressive symptoms, those with higher PHQ-9 scores (≥ 10) were more often women; suffered from hypertension, previous stroke, and pre-stroke cognitive decline; took antidepressants before index stroke, and had higher score on the scale assessing the presence of comorbid neuropsychiatric disorders (assessment with the NPI Neuropsychiatric Inventory). CRP levels were higher in people with more severe depressive symptoms.

The results of the analyzes also indicate that CRP levels above 9.2 mg/l were associated with greater depression symptoms in the acute phase of stroke. Three months after the stroke CRP levels above 4.3 mg/l were associated with greater depressive symptoms in univariate analysis. This association was non-significant in the multivariate analysis adjusted for hypertension, diabetes mellitus, delirium, the use of antidepressant and the NPI score. The results obtained in the study indicate that a higher CRP level is associated with the early onset of depressive symptoms in ischemic stroke.