



Chapter 6

Summary



Chapter 6.1

Summary

SUMMARY

In this thesis I discuss various aspects of the diagnosis and treatment of aphasia due to stroke. I address questions on adequate recognition and prognostication of aphasia, and I study the effect of medical and linguistic interventions on the recovery of language after stroke. I am using data from the *Rotterdam Aphasia Therapy Study (RATS) – 3* which I coordinated and three other studies. The most important findings are summarized in this closing chapter.

In *Chapter 1* I describe the general background of aphasia due to stroke and its consequences. I also address the importance of adequate and timely diagnosis, prediction of aphasia recovery and treatment for patients with aphasia.

I present a systematic review on screening tests for aphasia in *Chapter 2*. The systematic literature search yielded a total of 1021 abstracts. After careful selection, we identified 10 validation studies and one review paper that fitted our selection criteria, evaluating eight screening tests in total. We found that reporting was poor in the majority of studies; only three studies had an intermediate or low risk of bias. Two tests were found with the highest level of accuracy: the Language Screening Test (LAST) and the ScreeLing.

In *Chapter 3* I analyze aspects regarding the prognosis of aphasia recovery. I evaluate the effect of intra-arterial treatment (IAT) on the recovery of language function in ischemic stroke in *Chapter 3.1*. Patients with aphasia were selected from the MR CLEAN trial, a phase III randomized controlled trial on the effectiveness of IAT with retrievable stents compared to that of usual care. Language function was better in patients treated with IAT than in patients who received usual care, showing that this intervention improves the prognosis of aphasia recovery. A comparison of language function and motor arm function 24 hours and one week after intervention confirmed the thus far unverified clinical impression that motor function recovers more quickly than language function.

In *Chapter 3.2* I describe the external validation of a prognostic model for the prediction of good aphasia outcome one year after stroke, derived from the observational SPEAK study. Using data from RATS-3 we determined the sensitivity and specificity of this model. The model proved to be reliable in discriminating patients with good outcome from those with poor outcome. Calibration of the model was insufficient, meaning that the proportion of the observed outcomes was not similar to the predicted outcomes. This was most likely due to differences in timing of the collection of outcome variables between the derivation and validation cohort. Hence, we proposed an updated model.

In *Chapter 4*, I discuss aspects of aphasia treatment. I review several sources of evidence in search of a relationship between timing of language treatment and its efficacy for rehabilitation of aphasia in *Chapter 4.1*. I summarize results from research on aphasia rehabilitation, but also on animal studies and motor rehabilitation. There were arguments in favor of an early start of treatment, but also signals that early intensive treatment may be detrimental. Lack of randomized controlled trials and inconsistent results across all fields of research hampered drawing a conclusion on the effect of timing on efficacy of treatment.

In *Chapter 4.2* I describe the rationale and design of RATS-3. In this randomized controlled trial we compare the effect of intensive cognitive-linguistic treatment (CLT) primarily to that of no treatment in the acute phase after stroke, and secondarily to that of deferred regular treatment. A total of 152 stroke patients with aphasia were randomly

allocated to four weeks of either daily CLT or no language treatment within the first four to six weeks after stroke.

I present the findings from this trial in *Chapter 4.3*. With RATS-3 we showed that in general there is no effect of four weeks of intensive CLT when initiated within two weeks of stroke onset over spontaneous recovery. In the long-term, the early boost of CLT was not effective either. Hence, we conclude that there is no need to start impairment-based CLT as soon as possible after stroke. Our compliance results even showed that it may not be feasible to start this early with intensive CLT in the majority of stroke patients with aphasia.

When we restricted the analyses to the participants that had adhered to our protocol, we found a limited effect of early CLT on three tests measured four weeks after randomization. This implies that some patients may benefit from early intensive treatment and possibly that patient selection is important to determine who should start therapy early after stroke. However, we must be careful interpreting results from these post-hoc analyses.

Aphasia severity at onset may be one factor of importance for patient selection, and I explore this in *Chapter 4.4*. We compared three recovery profiles of different degrees of aphasia severity during the first six months after stroke. We observed statistically significant improvement during the first three months after stroke in all groups, but only in the very severe group we also found significant improvement in the period from three to six months after stroke. Interestingly, the very severe group seemed to benefit more from CLT than from communicative treatment.

In *Chapter 5* I discuss the major findings reported in this thesis. Methodological limitations are discussed and aims for future research are provided. I also describe the following implications of the findings for clinical practice:

- ▶ The ScreeLing is an adequate diagnostic tool for early screening of language function and to estimate initial aphasia severity shortly after stroke.
- ▶ Initial aphasia severity is an important factor for predicting the prognosis and recovery of language function.
- ▶ Variables collected in the first week after stroke can be used to estimate the expected outcome of aphasia one year after stroke.
- ▶ Language function is very capricious in the first weeks after stroke; hence it may be better to postpone detailed language diagnosis until language function has stabilized.
- ▶ Early after stroke it may be better to emphasize on restoring communicative abilities instead of starting with CLT, especially in those patients who are unable to tolerate intensive language treatment.
- ▶ Most language recovery is observed in the first three months after stroke, thus providing language treatment in this phase may be important to maximize recovery.
- ▶ In patients with very severe aphasia significant recovery is observed up to six months after stroke and maybe even longer, which justifies continuing treatment for six months or longer after stroke.
- ▶ Patients with very severe aphasia appeared to benefit more from CLT than patients with milder aphasia, hence this type of treatment may also be provided to patients with very severe aphasia, which is as yet uncommon.



Chapter 6.2

Nederlandse samenvatting

SAMENVATTING

In dit proefschrift behandel ik verschillende aspecten van de diagnostiek en behandeling van afasie ten gevolge van een beroerte. Ik bespreek het belang van het adequaat vaststellen van afasie en het geven van een gefundeerde prognose ten aanzien van het te verwachten herstel, evenals het effect van medische en logopedische interventies op het herstel van de taalfunctie na een beroerte. Hiervoor gebruik ik data uit de door mij gecoördineerde *Rotterdamse Afasie Therapie Studie (RATS)* – 3 en drie andere studies. De belangrijkste bevindingen vat ik in dit laatste hoofdstuk samen.

Een algemeen kader over afasie ten gevolge van een beroerte en de gevolgen ervan schets ik in *Hoofdstuk 1*. Ik benadruk het belang van een adequate en tijdige diagnostiek van afasie en het geven van een gefundeerde persoonlijke prognose ten aanzien van het herstel van de afasie. Ook bespreek ik de dagelijkse praktijk van de behandeling van afasiepatiënten.

Ik beschrijf een systematische review over screeningstesten voor afasie in *Hoofdstuk 2*. De systematische literatuurstudie resulteerde in 1021 abstracts. Na zorgvuldig selecteren, bleken tien studies en één review waarin acht screeningstesten besproken worden te voldoen aan de gestelde criteria. De meerderheid van de studies was slecht gerapporteerd; slechts drie studies hadden een gemiddeld of laag risico op bias. Uiteindelijk bleken de Language Screening Test (LAST) en de ScreeLing de enige twee testen te zijn met het hoogste niveau van nauwkeurigheid.

In *Hoofdstuk 3* analyseer ik aspecten met betrekking tot de prognose van het herstel van afasie. Ik evalueer het effect van intra-arteriële therapie (IAT) op het herstel van de taalfunctie bij afasie als gevolg van een herseninfarct in *Hoofdstuk 3.1*. Patiënten met afasie werden geselecteerd uit de MR CLEAN studie, een fase III gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van IAT met verwijderbare stents in vergelijking met die van de standaard behandeling. De taalfunctie van patiënten die behandeld waren met IAT bleek beter te zijn dan die van patiënten die de standaard behandeling hadden gekregen. Dit toont aan dat IAT het herstel van afasie bevordert en de prognose verbetert. Een vergelijking tussen de taalfunctie en de armmotoriek 24 uur en één week na de interventie bevestigde de tot dusver niet systematisch onderzochte klinische indruk dat motoriek sneller herstelt dan taal.

In *Hoofdstuk 3.2* beschrijf ik de externe validatie van een prognostisch model dat een goede uitkomst van afasie een jaar na de beroerte voorspelt. Het prognostisch model was afgeleid van data verzameld uit de observationele SPEAK studie. Met data verzameld uit RATS-3 werden de sensitiviteit en specificiteit van het model bepaald. Het SPEAK model bleek betrouwbaar in het onderscheiden van patiënten met een goede uitkomst van diegenen met een slechte uitkomst. Kalibratie van het model was matig, wat inhoudt dat een deel van de geobserveerde uitkomsten niet overeenkwam met de voorspelde uitkomsten. Dit is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een verschil in timing tussen de twee cohorten ten aanzien van het verzamelen van de uitkomst data. We stelden daarom een aanpassing van het model voor.

In *Hoofdstuk 4* bediscussieer ik diverse aspecten van de behandeling van afasie. Verschillende soorten wetenschappelijk bewijs betreffende de relatie tussen de timing van taaltherapie en de effectiviteit ervan bespreek ik in *Hoofdstuk 4.1*. Ik vat resultaten samen van onderzoek naar de revalidatie van afasie, maar ook van dierstudies en studies naar

motorische revalidatie. Er blijken meerdere argumenten voor een vroege start van de behandeling, maar er zijn ook signalen dat vroege therapie juist schadelijk zou kunnen zijn. Een gebrek aan gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en inconsistente resultaten op alle gebieden van vroege revalidatie na een beroerte bemoeilijken het formuleren van een conclusie ten aanzien van het effect van timing op de effectiviteit van een behandeling.

In *Hoofdstuk 4.2* beschrijf ik de rationale en het design van RATS-3. In dit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek vergeleken we vroege intensieve cognitief-linguïstische therapie (CLT) primair met geen taaltherapie in de eerste weken na een beroerte, en secundair met uitgestelde reguliere taaltherapie. In totaal werden 152 patiënten met afasie door een beroerte willekeurig verdeeld over twee behandelgroepen. De ene groep kreeg gedurende vier weken dagelijks behandeling met CLT en de andere groep kreeg geen taaltherapie gedurende de eerste vier tot zes weken na de beroerte.

De resultaten van deze trial presenteer ik in *Hoofdstuk 4.3*. Met RATS-3 hebben we aangetoond dat er over het algemeen geen toegevoegd effect is van vier weken intensieve CLT bovenop dat van spontaan herstel, wanneer de therapie binnen twee weken na de beroerte gestart wordt. Op de lange termijn bleek een vroege boost van CLT ook niet effectiever dan later gestarte reguliere therapie. Daarom concluderen we dat er geen urgentie is om zo snel mogelijk na de beroerte te starten met stoornisgerichte CLT. De resultaten over de therapietrouw in de interventiegroep toonden zelfs aan het in de meerderheid van de patiënten met afasie door een beroerte niet haalbaar is om vroeg te starten met CLT.

Wanneer we alleen de patiënten analyseerden die het onderzoeksprotocol trouw gevolgd hadden, vonden we een beperkt effect van vroege CLT op drie testen die vier weken na de randomisatie afgenomen waren. Dit impliceert dat sommige patiënten wel baat zouden kunnen hebben bij vroege intensieve therapie en dat patiëntselectie mogelijk belangrijk is bij het bepalen wie er wel en niet in aanmerking komt voor vroege taaltherapie. De resultaten van deze post-hoc analyse moeten echter met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Een factor die van belang zou kunnen zijn bij patiëntselectie is de ernst van de afasie kort na de beroerte en dit wordt in *Hoofdstuk 4.4* onderzocht. We vergeleken de herstelcurves gedurende de eerste zes maanden na de beroerte van drie patiëntgroepen met een verschillende ernstgraad van afasie. Statistisch significant herstel werd in alle groepen gevonden in de eerste drie maanden na de beroerte, maar uitsluitend de groep met zeer ernstige afasie herstelde nog aanzienlijk tussen drie en zes maanden na de beroerte. Tegen onze verwachting in, bleek de groep met zeer ernstige afasie, in tegenstelling tot de groepen met mildere afasie, meer te profiteren van CLT dan van behandeling gericht op functionele communicatie.

In *Hoofdstuk 5* bediscussieer ik de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift. Methodologische tekortkomingen, evenals aanwijzingen voor toekomstig onderzoek worden besproken. In dit hoofdstuk beschrijf ik de volgende implicaties van de bevindingen voor de klinische praktijk:

- ▶ de ScreeLing is een geschikt diagnostisch instrument om de taalfunctie kort na de beroerte te screenen en een inschatting te maken van de initiële ernst van de afasie.
- ▶ De initiële ernst van de afasie is een belangrijke factor bij het voorspellen van de prognose en het herstelverloop van de taalfunctie.

- ▶ Variabelen die in de eerste week na de beroerte geregistreerd worden, kunnen gebruikt worden om een adequate inschatting te maken van de te verwachten ernst van de afasie na een jaar.
- ▶ In de eerste weken na de beroerte is de taalfunctie zeer instabiel, waardoor het mogelijk beter is om te wachten met gedetailleerde diagnostiek tot de taalfunctie gestabiliseerd is.
- ▶ In de vroege fase na een beroerte is het mogelijk beter om de nadruk te leggen op het herstellen van communicatiemogelijkheden dan te starten met CLT, met name bij die patiënten die intensieve taaltherapie (nog) niet aan kunnen.
- ▶ Het meeste herstel van taalfunctie treedt op in de eerste drie maanden na de beroerte, waardoor het geven van taaltherapie in deze fase belangrijk lijkt om herstel te maximaliseren.
- ▶ Bij patiënten met een zeer ernstige afasie is nog tot zes maanden, maar mogelijk langer significant herstel zichtbaar, wat ervoor pleit om deze patiënten langer dan zes maanden na de beroerte te behandelen.
- ▶ Patiënten met zeer ernstige afasie lijken meer baat te hebben bij CLT dan patiënten met een mildere afasie, dus deze vorm van therapie kan ook aan patiënten met zeer ernstige afasie aangeboden worden, wat tot dusver niet gebruikelijk is.