

Vascular cognitive impairment : phenomenology, course, risk factors

Citation for published version (APA):

Rasquin, S. M. C. (2004). *Vascular cognitive impairment : phenomenology, course, risk factors*. NeuroPsych Publishers.

Document status and date:

Published: 01/01/2004

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Stroke is, after myocardial infarction and cancer, the third leading cause of death in Western countries and is associated with a high level of permanent handicap in the elderly. For patients who survive, stroke can have tremendous consequences, both physically and mentally. It is only recently that the cognitive deficits due to stroke have received more attention. Most studies on the relation between stroke and cognitive disorders have reported on vascular dementia (VaD). However, the concept VaD has been questioned because it falsely implies a homogeneous entity with a single underlying pathology. The broader concept of vascular cognitive impairment (VCI) circumvents these problems [7]. In VCI, vascular refers to all causes of ischemic cerebrovascular disease, while cognitive impairment encompasses all levels of cognitive decline. However, it is unclear how the cognitive deficits progress with time and which risk factors cause deterioration. More needs to be learned about these gaps in our knowledge before criteria for VCI can be defined and used to identify patients at risk of cognitive deficits or of becoming demented. The CODAS (COgnitive Disorders After Stroke) study is described in this thesis.

In *chapter II* we described the concept Vascular Cognitive Impairment (VCI). The term Vascular Dementia (VaD) is widely used, but it remains problematic. Hitherto, the term 'vascular' has been unclearly described. Most criteria for VaD insufficiently reflect the underlying pathology. The diagnosis 'dementia' from VaD is based on the criteria of Alzheimer's Disease. Consequently, in the diagnostic process of VaD, the importance of memory disturbances has been over-emphasised. The broader concept 'vascular cognitive impairment' (VCI) was recently introduced by Bowler and Hachinski [7] to describe a profile of cognitive deficits related to vascular brain damage. VCI includes not only dementia, but also milder forms of cognitive deterioration.

In *chapter III* the methodological set-up used in the CODAS project was described. This chapter comments on the methodological choice made in CODAS i.e. design, procedure, patient population, clinical assessment (both neuropsychological as medical assessment), and how we dealt with missing data. Moreover, the different diagnostic criteria used; post stroke mild cognitive impairment, VaD, and how we defined cognitive improvement or deterioration are explained in this chapter.

In *chapter IV* we investigated memory functioning, executive functioning, mental speed performance, and overall cognitive functioning after stroke. Stroke patients (N = 101) were compared with a healthy control group matched for age, sex, and level of education. Most cognitive deficits were found in the domain of mental speed (50% of the patients). Most people remained stable on the four cognitive domains (ranging from 37.6% to 83.5%), and a substantial

group improved (ranging from 12.9% to 52.1%). Older and female patients had more cognitive disturbances. Overall the conclusion is that the prognosis of cognitive functioning after stroke is general favourable, especially in younger patients.

Long-term cognitive performance after stroke was described in *chapter V*. We investigated the frequency of post-stroke dementia, post-stroke Mild Cognitive Impairment (MCI), and post-stroke amnesic MCI at different times. In addition, cognitive disorders and their course were studied. Frequency of post-stroke dementia was about 10 % at all the evaluation times. Most patients had post-stroke MCI. Performance on almost all cognitive tests was improved 6 and 12 months after stroke. Thus, while the frequency of post-stroke dementia is low, the frequency of post-stroke MCI is high but improvement of cognitive function is possible.

In *chapter VI* we investigated the influence of different diagnostic criteria on the prevalence and incidence of post-stroke dementia. At 1, 6, 12, and 24 months after stroke we clinically evaluated 194 first-ever stroke patients, without pre-stroke dementia. VaD was defined according to DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10-NA, NINDS-AIREN, and ADDTC criteria. The prevalence of VaD was highest at 1 month; ranging from 11.3% with the NINDS-AIREN to 20.1% with the ICD-10-NA. The incidence was highest at 6 months, ranging from 2.6% with the ADDTC to 5.2% with the ICD-10-NA. We concluded that both the prevalence and incidence of VaD are highest directly after stroke but exact rates are influenced by the diagnostic criteria used.

As the concept VCI can also be used for describing patients at risk for becoming demented, we investigated in *chapter VII* whether the concept Mild Cognitive Impairment (MCI), specified in amnesic MCI, multiple domains MCI, and single non-memory domain MCI, has prognostic validity in predicting AD or VaD. Patients from a memory clinic (N = 118) were compared to patients from a stroke unit (N = 80). Patients from both cohorts were older than 55 years and with a cognitive deficit in at least one domain (without dementia). Multiple domains MCI had the highest sensitivity for both AD (80.8%) and VaD (100%), and 'amnesic MCI' had the highest specificity (85.9% for AD, 100% for VaD). The positive predictive value was low for all subtypes (0.0 - 32.7%), whereas the negative predictive value was high (72.8 - 100%). We concluded that although the positive predictive value was low, the concept 'multiple domains impaired MCI' has high sensitivity in identifying patients at risk for dementia.

In *chapter VIII* reversible MCI (meaning permanent recovery) was investigated. One-hundred eighteen patients with a first-ever cerebral stroke and with MCI

(defined as a cognitive deficit in at least one domain but not being demented) at baseline were followed up for 2 years. Possible predictors of reversible MCI were demographic variables, baseline MMSE-scores, presence of stroke risk factors, and CT-variables. Twenty-four (20.3%) patients were classified as having permanent reversible MCI. Higher baseline-MMSE scores and female sex were independent predictors of recovery. We concluded that recovery from cognitive deficits is possible, and that this recovery is related to higher baseline MMSE score and female sex.

In *chapter IX* we evaluated whether stroke related and demographic variables are related to vascular cognitive impairment at 1, 6, and 12 months after stroke. Three groups of patients with dementia, vascular cognitive impairment (VCI), or vascular mild cognitive impairment (MCI) were compared with patients without cognitive disorders. At 1 month none of the variables were predictors of dementia; at 6 months low education (OR = 13.2) and territorial infarct (OR = 16.2) predicted dementia; and at 12 months older age (OR = 1.1) predicted dementia. Predictors of VCI were low education (OR = 3.3) and territorial infarct (OR = 2.4) at 1 month; older age (OR = 1.1) and low education (OR = 3.34) at 6 months; and older age (OR = 1.1) at 12 months. Predictors of vascular MCI were low education (OR = 4.9) and territorial infarct (OR = 3.6) at 1 month; and older age and lower education at 6 months (OR = 1.1 and OR = 3.9 respectively) and at 12 months (OR = 1.1 and OR = 2.3 respectively). Territorial infarct, older age, and low educational level, are predictors of cognitive disorders after stroke.

In *chapter X* we tested the hypothesis that progressive brain damage is related to cognitive decline. In this chapter 101 patients (with both baseline and 2 years follow-up scan) were followed up for 2 years. Progression in white matter lesions and (silent) infarcts was recorded. Patients with progressive brain damage performed worse on cognitive tasks, both 1 and 24 months after stroke, yet changes in cognitive functioning was not different from that of patients without progressive brain damage. We concluded that there is not a simple relation between progression of ischemic brain damage and decline in cognitive functioning after first-ever stroke. Future research should address this issue in a larger stroke population.

In *chapter XI* we presented a new screening instrument (CLCE-24) and aspects of the feasibility and validity were investigated. The CLCE-24 was assessed in 69 stroke patients at 6 months after stroke. The CLCE-24 was validated against the neuropsychological test data from CODAS. Patients and assessors are positive about its use. Eighty percent had cognitive and/or emotional problems; 73 % had cognitive problems, while 51% had emotional problems. Correlations between the CLCE-24 and MMSE, CAMCOG, and SCL-90 were significant. The

CLCE-24 is a significant predictor of the MMSE (Adj R²=0.31) and CAMCOG (Adj R²=0.16) at 12 months post stroke. The sensitivity is above 80%, the specificity varies between 22 and 47%. The CLCE-24 is a feasible and valid instrument. Further research and implementation in clinical practice is recommended.

Whether psychiatric symptoms are risk factors for VCI was investigated in *chapter XII*. In this chapter patients with psychiatric symptoms (55.5%) at baseline were compared to patients without psychiatric symptoms (54.5%) in terms of risk for being diagnosed with either VaD or vascular MCI. Patients with psychiatric symptoms have a 7-fold chance of being diagnosed with VaD compared to patients without such complaints. Moreover, we found that patients with psychiatric complaints are at increased risk for cognitive deterioration. We concluded that only in very severe cognitive deficits psychiatric symptoms are related to cognitive deficits. Whether this is due to an underlying pathophysiological mechanism should be established in future research.

In *chapter XIII* we evaluated the results of the CODAS study. The aim of the CODAS study was to investigate the phenomenology of VCI, its course and risk factors. It may be concluded that the cognitive profile of patients with VCI is characterised by mental speed problems and that although most patients remained stable in cognitive functioning, a substantial part of the patients improved. Further study is needed to investigate whether this cognitive profile is attributed to a specific underlying neuropathology. Older patients and patients with territorial infarcts are at risk for developing VCI. Moreover, psychiatric symptoms seem to be risk factors for post stroke cognitive deficits. Our findings contribute to a better knowledge of the concept VCI. However, they also imply that further research is needed especially in homogeneous subgroups, based on the underlying pathology.

Samenvatting

Beroerte, is na een hartinfarct en kanker doodsoorzaak nummer 1 in Westerse landen. Een beroerte gaat doorgaans gepaard met een hoge mate van blijvende handicap zowel op het fysieke vlak als mentaal. Recentelijk krijgen cognitieve stoornissen als gevolg van een beroerte meer aandacht. De meeste onderzoekers die de relatie tussen een beroerte en het cognitief functioneren bestuderen, richtten zich op het ontstaan van vasculaire demantie (VaD). Echter, omdat het concept VaD de suggestie wekt dat het om één enkele ziektebeeld gaat met slechts één onderliggende pathologie, wordt het begrip steeds vaker in twijfel getrokken. Het breder concept Vascular Cognitive Impairment (VCI) omzeild deze problemen. In het concept VCI, staat 'vascular' voor alle oorzaken van ischemische vasculaire hersenschade en 'cognitive impairment' omvat alle vormen van cognitieve stoornissen. Ondanks dat steeds meer onderzoek over cognitieve gevolgen van een beroerte zich richt op VCI blijven een aantal zaken onopgehelderd. Zo is het onduidelijk hoe VCI zich uit, welke neuropsychologisch profiel past bij VCI en hoe het beloop van de cognitieve stoornissen is. Bovendien bestaat er nog onduidelijkheid over de risicofactoren die een rol spelen bij het ontstaan van VCI. Meer kennis is nodig om deze hiaten in de kennis in te vullen, voordat criteria voor VCI opgesteld kunnen worden om in de toekomst mensen te identificeren die at risk zijn voor het ontstaan van VCI.

In *hoofdstuk II* zijn we nader ingegaan op het concept VCI. Ondanks dat het concept VaD wijdverbreid wordt toegepast kent het een aantal problemen. Zo wordt de term 'vasculair', slecht omschreven in de diagnostische systemen. De meeste criteria operationaliseren onvoldoende de onderliggende pathologie. De diagnose 'dementie' in het concept VaD is gebaseerd op die van de ziekte van Alzheimer. Als gevolg hiervan wordt te veel waarde gehecht aan de aanwezigheid van een geheugenstoornis bij de diagnose VaD. Het bredere concept VCI werd door Bowler en Hachinski geïntroduceerd, om het profiel van cognitieve stoornissen als gevolg van vasculaire hersenschade te beschrijven. VCI omvat niet enkel demantie, maar ook mildere cognitieve stoornissen.

In *hoofdstuk III* beschreven we de methodologische aspecten van het CODAS onderzoek. In het hoofdstuk gingen we dieper in op de methodologische keuzes die gemaakt zijn in CODAS, zoals het design, de procedure, de patiëntpopulatie, de neuropsychologische tests en medische gegevens en hoe we missing data hebben verwerkt. Bovendien bespreken we in dit hoofdstuk welke definities wij hebben gehanteerd om Mild Cognitive Impairment, VaD en VCI te identificeren en hoe we vooruitgang of achteruitgang in cognitief functioneren definiëren.

In *hoofdstuk IV* onderzochten we het geheugen, executief functioneren, mentale snelheid en het algeheel cognitief functioneren. Patiënten met een beroerte (N = 101) werden vergeleken met een normpopulatie die gematched waren op

leeftijd, opleiding en geslacht. We vonden dat de meeste cognitieve stoornissen in het gebied van mentale snelheid (50% van de patiënten) voorkwamen. De meeste patiënten presteerden op een later meetmoment hetzelfde als eerder (variërend van 37.6% tot 83.5%), maar een groot deel van de patiënten herstelde (variërend van 12.9% tot 52.1%). Oudere patiënten en vrouwelijke patiënten hadden vaker een cognitieve stoornis. Concluderend, kunnen we stellen dat de prognose gunstig is na een beroerte vooral voor jonge patiënten.

Cognitief functioneren op de lange termijn werd beschreven in *hoofdstuk V*. We onderzochten het voorkomen van dementie, MCI en van amnestie MCI op verschillende tijden na de beroerte. Bovendien werd het cognitief functioneren op verschillende neuropsychologische tests en het beloop van dit functioneren onderzocht. De prevalentie van VaD was op elk meetmoment 10%. De meeste patiënten werden gediagnosticeerd als post-stroke MCI. Het cognitief functioneren verbeterde op bijna alle neuropsychologische tests 6 en 12 maanden na de beroerte. De frequentie van MCI na een beroerte hoog is, maar de frequentie van VaD is laag.

In *hoofdstuk VI* onderzochten we wat de invloed is van het gebruik van verschillende diagnostische criteria op de prevalentie en incidentie van VaD. Op 1, 6, 12 en 24 maanden na de beroerte werd uitgebreid klinisch onderzoek verricht bij 194 patiënten. VaD werd gediagnosticeerd volgens de DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10-NA, NINDS-AIREN en de ADDTC criteria. De prevalentie van VaD was het hoogste direct na de beroerte en varieerde van 11.3% volgens de NINDS-AIREN tot 20.1% volgens de ICD-10-NA criteria. De incidentie was het hoogste 6 maanden na de beroerte, variërend van 2.6% volgens de ADDTC tot 5.2% volgens de ICD-10-NA. Wij concludeerde dat zowel de prevalentie als de incidentie wordt beïnvloed door het gebruik van verschillende criteria.

Omdat het concept VCI ook wordt toegepast om patiënten te identificeren die een verhoogd risico hebben op dementie onderzochten we in *hoofdstuk VII* of het concept Mild Cognitive Impairment (MCI) en meer specifiek, 'amnestie MCI', 'meerdere domeinen MCI' en 'een niet-geheugen gerelateerd domein MCI', prognostische waarden heeft voor het ontwikkelen van Alzheimers dementie (AD) of VaD. Patiënten van een geheugenpoli (N = 118) werden vergeleken met patiënten van een stroke unit (N= 80). Patiënten van beide cohorten waren ouder dan 55 jaar en hadden ten minste op een cognitief gebied een stoornis, maar geen dementie. 'Meerdere domeinen MCI' had de hoogste sensitiviteit (80.8% voor AD en 100% voor VaD), terwijl 'amnestie MCI' de hoogste specificiteit had (85.9% voor AD en 100% voor VaD). De positief voorspellende waarde was laag voor alle MCI subtypes (0.0 - 32.7%), terwijl de negatief voorspellende waarde hoog was (72.8 - 100%). Wij concludeerden dat ondanks de lage positief

voorspellende waarde, 'meerdere domeinen MCI' hoge sensitiviteit heeft om patiënten te identificeren die een verhoogd risico hebben op dementie.

In *hoofdstuk VIII* werd onderzocht of herstel van MCI mogelijk is. Patiënten met een beroerte die op baseline gediagnosticeerd werden met MCI werden 2 jaar gevolgd. Mogelijke voorspellers voor herstel van MCI waren: demografische variabelen, baseline MMSE score, aanwezigheid van beroerte gerelateerde risicofactoren en CT-variabelen. Vierentwintig patiënten (20.3%) herstelden van MCI. Hoger baseline MMSE score en vrouwelijk geslacht hebben een gunstige invloed op het beloop van MCI. We kunnen stellen dat na een beroerte herstel van MCI mogelijk is en dat dit herstel gerelateerd is aan hogere MMSE score en vrouwelijk geslacht.

In *hoofdstuk IX* beschreven we de relatie tussen demografische en beroerte gerelateerde variabelen en cognitieve stoornissen op 1, 6 en 12 maanden na het infarct. Drie patiëntgroepen (VaD, vascular MCI en VCI) werden vergeleken met patiënten zonder cognitieve stoornissen. Op 1 maand na het infarct was geen enkele variabelen geassocieerd met VaD; op 6 maanden na de beroerte waren dit lage opleiding (OR = 13.2) en corticaal infarct (OR = 16.2); op 12 voorspelde leeftijd (OR = 1.1) dementie. Voorspellers van VCI waren lage opleiding (OR = 3.3) en corticaal infarct (OR = 2.4) op 1 maand; ouderdom (OR = 1.1) en lage opleiding (OR = 3.3) op 6 maanden; en ouderdom (OR = 1.1) op 12 maanden na het infarct. Voorspellers voor vascular MCI waren lage opleiding (OR = 4.9) en corticaal infarct (OR = 3.6) op 1 maand, ouderdom en lager opleiding (OR = 1.1 en OR = 3.9 respectievelijk) op 6 maanden en ook op 12 maanden (OR = 1.1 en OR = 2.3 respectievelijk) na het infarct. Corticaal infarct, ouderdom en lage opleiding zijn voorspellers voor cognitieve stoornissen na een infarct.

In *hoofdstuk X* toetsten we de hypothese dat toenemende hersenschade in het brein gerelateerd is aan cognitieve achteruitgang. In dit onderzoek werden 101 patiënten (die zowel baseline als een 2-jaars follow-up CT scan hadden) gevolgd voor 2 jaar. Toename in witte stof beschadiging en in (stille) infarctering werd onderzocht. Patiënten met toegenomen hersenbeschadiging presteerden slechter (zowel op 1 als op 24 maanden) op de cognitieve taken dan de patiënten zonder deze toename, terwijl de veranderingen in cognitief functioneren vergelijkbaar waren tussen de twee groepen. Er is dus blijkbaar geen simpele een op een relatie tussen toegenomen hersenbeschadiging en achteruitgang in cognitief functioneren. Toekomstig onderzoek moet dit nadere bekijken in een groter CVA-populatie.

In *hoofdstuk XI* presenteerden we een nieuw signaleringinstrument (CLCE-24) en gingen we dieper in op de toepasbaarheid en de validiteit van dit instru-

ment. De CLCE-24 werd afgenomen bij 69 patiënten 6 maanden na hun beroerte. De CLCE-24 werd afgezet tegen het cognitief functioneren gemeten met een neuropsychologisch onderzoek. Zowel de patiënt als de persoon die de test afnam waren positief over het instrument. Cognitieve klachten en emotionele problemen kwamen voor bij 80% van de mensen, 73% had cognitieve klachten en 51% emotionele. Correlaties tussen de CLCE-24 en MSSE, CAMCOG en SCL-90 waren positief en significant. De CLCE-24 had een voorspellende waarde voor het cognitief functioneren op 12 maanden na de beroerte (Adj OR = 0.31 voor de MMSE en Adj R = 0.16 voor de CAMCOG). De sensitiviteit was hoger dan 80% en de specificiteit varieerde van 22 tot 47%. De CLCE-24 is een handzaam en valide instrument om cognitieve en emotionele klachten na een beroerte op te sporen. Toekomstig onderzoek moet zich richten op de implementatie in de klinische praktijk.

In *hoofdstuk XII* onderzochten we of psychiatrische symptomen van invloed zijn op het cognitief functioneren na een beroerte. In dit hoofdstuk worden cva-patiënten met psychische symptomen (55,5%) vergeleken met cva-patiënten zonder deze psychische symptomen (45,5%) op het voorkomen van cognitieve stoornissen (VaD of vascular MCI). Patiënten met psychische symptomen hebben 7 keer zoveel kans om als VaD te worden gediagnosticeerd dan mensen zonder psychische symptomen. Bovendien hebben mensen met psychische symptomen een grotere kans om cognitief achteruit te gaan. We kunnen stellen dat de relatie tussen psychische symptomen en cognitie alleen terug te vinden is bij ernstige cognitieve stoornissen. Of deze relatie ten grondslag ligt aan een zelfde onderliggende pathologie moet in toekomstig onderzoek worden bekeken.

In *hoofdstuk XIII* beschreven we de bevindingen in dit proefschrift en hun betekenis. Het doel van de CODAS studie was om de fenomenologie, het beloop en de risicofactoren van VCI in kaart te brengen. We kunnen concluderen dat het cognitief profiel van patiënten met VCI wordt gekenmerkt door snelheidsproblemen en dat ondanks dat de meeste patiënten niet veranderen qua cognitief functioneren, herstelt een belangrijk deel. In toekomstig onderzoek moet onderzocht worden of het cognitieve profiel dat wij hebben gevonden past bij één specifieke onderliggende neuropathologische oorzaak. Oudere patiënten, patiënten met corticale infarcten en patiënten met psychische symptomen hebben een groter risico op VCI. Onze bevindingen dragen bij aan een beter begrip over het concept VCI, maar ze zetten ook aan tot het opzetten van nieuw onderzoek naar VCI in homogene(gebaseerd op de onderliggende neuropathologische schade) subgroepen.