

Prodromal Alzheimer s disease in subjects with Mild Cognitive Impairment predictive and diagnostic aspects

Citation for published version (APA):

Ramakers, I. H. G. B. (2008). *Prodromal Alzheimer s disease in subjects with Mild Cognitive Impairment predictive and diagnostic aspects*. NeuroPsych Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.20080925ir>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20080925ir](https://doi.org/10.26481/dis.20080925ir)

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

Problems in cognitive functioning are common in middle-aged and older subjects. Whether these cognitive problems are early symptoms of AD or not remains an important question. The transitional phase between normal cognitive functioning and dementia is often called Mild Cognitive Impairment (MCI). In the last 20 years, there has been a lot of interest in subjects with MCI, because these subjects are at increased risk for developing AD. However, not all subjects with MCI will develop AD in the future. To be able to differentiate between subjects who will develop AD and those who will not, it is important to identify predictors for future AD in subjects with cognitive problems. In the first part of this thesis, the predictive value of several cognitive and non-cognitive factors for AD was investigated. In the second part, we focused on the development of memory clinic settings in the Netherlands and on the characteristics of subjects who seek help at a memory clinic for subjective memory complaints.

In Chapter 2, the predictive accuracy of learning strategies for AD was investigated in subjects with MCI from the Maastricht memory clinic. Subjects were reassessed over a period of 10 years. We found that effortful strategies, such as subjective organization, which requires an active reorganization of the presented information, was a significant predictor for future AD in subjects with MCI. The more passive serial clustering, on the other hand, was no predictor for AD. These effects were similar in middle-aged and older subjects. This finding may help to identify subjects with prodromal AD in subjects with MCI. We also found an association between the use of subjective organization during the immediate recall trials and the delayed recall performance. This information can be used in the development of cognitive training programs.

In Chapter 3, we investigated the relation between the Apolipoprotein (APOE) e4 allele and memory dysfunction in middle-aged and older subjects with MCI from the Maastricht memory clinic. In middle-aged subjects, the APOE e4 allele was most strongly related to decreased subjective organization and in the older subgroup to a decreased delayed recall performance. After excluding subjects with incipient AD, results remained similar in the middle-aged subgroup, but there was no longer an association between the APOE genotype and any of the memory measures in the old subgroup. We concluded that the APOE e4 allele is associated with impaired memory functioning, but that the memory measure affected varies with age. We also concluded that the effect of the APOE e4 allele on memory function may be dependent on underlying AD pathology in elderly subjects, but not in middle-aged subjects. This could mean that the APOE e4 allele directly affects memory functioning, independent of underlying AD pathology, or that the follow-up period was not long enough for middle-aged subjects to identify everyone who would progress to clinical AD. In that case subjective organization could be a very early marker of AD.

In Chapter 4, the predictive value of affective symptoms for AD was investigated in subjects with MCI selected from the Maastricht memory clinic. We focused on symptoms of depression, anxiety, apathy, sleep problems, and somatic problems as measured with the HDRS. The follow-up period was up to 10 years. At least one follow-up was available for 228 subjects. Seventy-nine subjects developed AD. At baseline, affective symptoms were present in 50-70% of the MCI subjects. Sleeping problems were associated with significantly lower risk for AD. Symptoms of depression and anxiety showed a trend in the same direction. The presence of amnesic MCI modified the relation between depressive symptoms and the risk for AD, as depression was associated with a decreased risk in subjects without amnesic MCI, but not in subjects with amnesic MCI. Age and length of follow-up did not modify the risk of affective symptoms for AD. We concluded that affective symptoms are not diagnostic for prodromal AD as these symptoms are associated with decreased risk for AD. In table 3 of this chapter, an overview is given of previous studies that established the predictive value of depressive symptoms for AD in subjects with MCI. The pooled OR of these studies indicates that depression is not predictive for AD in subjects with MCI. However, given the high prevalence of these symptoms in prodromal AD, the presence of these symptoms does certainly not exclude the possibility of prodromal AD. Because affective symptoms are common in subjects with MCI, services for subjects with cognitive complaints should pay attention to this symptomatology, and should have psychiatric expertise available to diagnose and treat these symptoms.

In Chapter 5, we investigated the predictive value of cognitive impairments, affective symptoms, behavioural problems, vascular problems, gait disturbances and changes in weight and appetite for dementia in subjects from the GP registration network (RNH). We compared 74 subjects with dementia to 125 age and sex matched control subjects from the same GP setting. In this study, we investigated a period of five years prior to the diagnosis of dementia. In the five years prior to the diagnosis of dementia, subjects with preclinical dementia visited their GP more often than control subjects. Gait disturbances were the earliest predictor for dementia. Cognitive complaints were predictive in the three years before the diagnosis of dementia, with the strongest predictive value in the year before the diagnosis. In the year before the diagnosis 58% of the subjects with preclinical dementia reported these symptoms to their GP compared to only 2% of the control subjects. All other symptoms, except vascular symptoms, were predictive in the year prior to diagnosis. We concluded that preclinical dementia is associated with an increased contact frequency between patient and GP at least five years prior to the diagnosis of dementia. Gait disturbances and cognitive complaints are the earliest symptoms of preclinical dementia in GP practice. Given that almost half of the subjects with preclinical dementia did not report cognitive symptoms in the year prior to the diagnosis, we contend that the GP must play an active role in identifying subjects at risk for dementia.

In Chapter 6, we investigated which factors determine why people with subjective memory complaints (SMC) seek medical attention. We compared 33 cases with SMC who sought help at a memory clinic to 85 control subjects with SMC from a population-based study who did not seek help for their memory complaints. All cases and control subjects did not have an objectified impairment on formal memory tests and both groups had comparable MMSE scores. We investigated symptoms of depression, anxiety, extraversion and neuroticism, memory self-efficacy, quality of life, changes in memory and daily functioning according to a relative, life-changing events, and a family history of dementia. Cases who sought help for SMC had lower memory self-efficacy and lower quality of life related to mental aspects. Relatives of cases reported more deterioration in daily functioning than relatives of control subjects and cases were more often worried due to a positive family history of dementia. Levels of depression, anxiety, extraversion and neuroticism were comparable in cases and control subjects. We concluded that subjects who seek medical attention for SMC are characterized by lower memory self-efficacy and quality of life, more deterioration in daily functioning and worries due to a family history of dementia, compared to subjects who did not seek help for SMC. These findings are important for the development of adequate interventions for subjects without objective memory impairment who visit a memory clinic for memory complaints.

In Chapter 7, we investigated the development of memory clinics (MCs) in the Netherlands. In addition, we studied whether, and how these facilities can play a role in non-demented subjects, such as subjects with MCI. We found that since 1998, the number of MC's increased from 12 to 40 and that the number of referrals per service has also increased. Nowadays, the focus is less exclusively on academic centres. Dementia was the most important syndromal diagnosis (62%), but also milder cognitive problems, such as MCI (23%) and no cognitive disorder (15%) were common. Compared to 1998, current there is increasing emphasis for milder cognitive problems. There was a large variability between the settings in the proportion of the diagnoses dementia/MCI/no cognitive disorder. The concept MCI was used in 92% of the settings. The most common diagnostic classification of subjects with MCI were primary degenerative, vascular and not specified. The treatment of subjects with MCI was in 84% of the settings different to the treatment of demented subjects. The conclusion was that MCs are nowadays part of the standard care for subjects with dementia. Besides this, MCs play also an increasing role in the diagnostic and therapeutic procedures of subjects with milder cognitive problems. The treatment possibilities of MCs should be fitted to the problems of their visitors, and should not be limited to the pharmacological treatment for dementia.

In the last chapter of this thesis (Chapter 8), a general discussion of the main findings is provided. Methodological considerations with respect to study designs, selected subjects,

used MCI criteria and statistical methods were made. We discussed the scientific and clinical relevance of the findings and made some recommendations for future research.

Samenvatting

Problemen in het cognitief functioneren komen vaak voor bij mensen van middelbare en oudere leeftijd. Het blijft een belangrijke vraag of deze cognitieve problemen vroege symptomen zijn van de ziekte van Alzheimer (AD) of niet. De overgangsfase tussen normaal cognitief functioneren en dementie wordt vaak Mild Cognitive Impairment (MCI) genoemd. In de laatste 20 jaar is er grote interesse ontstaan in mensen met MCI, omdat deze mensen een verhoogd risico hebben om AD te ontwikkelen. Echter niet alle mensen met MCI zullen in de toekomst AD ontwikkelen. Om te kunnen differentiëren tussen mensen die wel of geen AD zullen ontwikkelen, is het belangrijk om voorspellers te identificeren voor toekomstige AD in mensen met cognitive problemen. In het eerste deel van dit proefschrift wordt de voorspellende waarde van verschillende cognitieve en niet-cognitieve factoren voor AD onderzocht. In het tweede deel hebben we ons gericht op de ontwikkeling van de geheugenpolikliniek in Nederland en hebben we de kenmerken onderzocht van mensen die hulp zoeken bij een geheugenpolikliniek voor subjectieve geheugenklachten.

In hoofdstuk 2 is de voorspellende waarde van leerstrategieën voor AD onderzocht in mensen met MCI van de Maastrichtse geheugenpolikliniek. Mensen krijgen herhalingsonderzoeken gedurende 10 jaar. We vonden dat effortful strategieën, zoals subjectieve organisatie, die een actieve reorganisatie van de aangeboden informatie vereist, een significante voorspeller is van toekomstige AD in mensen met MCI. De meer passieve strategie, seriële clustering, was daarentegen geen voorspeller voor AD. Deze effecten zijn gelijk in mensen van middelbare en oudere leeftijd. Deze bevinding kan bijdragen bij het identificeren van mensen met prodromale AD in mensen met MCI. Ook was er een associatie tussen het gebruik van subjectieve organisatie tijdens de leerfase en de uitgestelde geheugen prestatie. Deze informatie kan gebruikt worden bij de ontwikkeling van cognitieve training programma's.

In hoofdstuk 3 hebben we de relatie tussen het APOE e4 allel en geheugen disfunctioneren onderzocht in mensen met MCI van middelbare en oudere leeftijd van de Maastrichtse geheugenpolikliniek. In mensen van middelbare leeftijd was het APOE e4 allel het sterkst gerelateerd aan een verminderde subjectieve organisatie en in de oudere groep aan een verlaagde uitgestelde recall prestatie. Na de exclusie van mensen met onderliggende AD blijven de resultaten gelijk voor mensen van middelbare leeftijd, maar er was geen relatie meer tussen het APOE genotype en de geheugenmaten in de oudere subgroep. Wij hebben geconcludeerd dat het APOE e4 allel geassocieerd is met beperkingen in het geheugenfunctioneren, maar dat de geheugenmaat die betroffen is, varieert met de leeftijd. Wij concludeerden ook dat het effect van het APOE e4 allel op geheugenfunctioneren afhankelijk kan zijn van onderliggende AD pathologie in oudere mensen, maar niet in mensen van middelbare leeftijd. Dit kan betekenen dat het APOE e4 allel een directe invloed heeft op het geheugenfunctioneren, onafhankelijk van AD pathologie, of dat de follow-up periode voor mensen van middelbare

leeftijd niet lang genoeg was om iedereen die klinische AD zal ontwikkelen, te identificeren. In dit geval zou subjectieve organisatie een hele vroege voorspeller van AD kunnen zijn.

In hoofdstuk 4 is de voorspellende waarde van affectieve symptomen voor AD onderzocht in mensen met MCI van de Maastrichtse geheugenpolikliniek. We hebben symptomen van depressie, angst, apathie, slaapproblemen en somatische problemen zoals gemeten met de HDRS onderzocht. De follow-up periode was 10 jaar. 228 mensen hadden tenminste een follow-up meting beschikbaar. 79 mensen ontwikkelden AD. Op baseline waren affectieve symptomen aanwezig in 50-70% van de mensen met MCI. Slaapproblemen waren geassocieerd met een significant lager risico op AD. Depressieve en angst symptomen lieten een trend in dezelfde richting zien. De aanwezigheid van amnestische MCI had invloed op de relatie tussen depressieve symptomen en het risico op AD. Depressie was namelijk geassocieerd met een significant lager risico bij mensen zonder amnestische MCI, maar niet in mensen met amnestische MCI. Leeftijd en lengte van de follow-up periode had geen invloed op het risico van affectieve symptomen op AD. Wij concludeerden dat affectieve symptomen geen diagnosticum zijn voor prodromale AD, omdat deze symptomen geassocieerd waren met een verlaagd risico op AD. In tabel 3 van dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van eerdere studies die de voorspellende waarde van depressieve symptomen op AD hebben onderzocht in mensen met MCI. De gepoolde OR van deze studies laat zien dat depressie niet voorspellend is voor AD in mensen met MCI. Maar gezien de hoge prevalentie van deze symptomen in prodromale AD, sluit de aanwezigheid van deze symptomen de mogelijkheid van prodromale AD zeker niet uit. Omdat affectieve symptomen vaak voorkomen in mensen met MCI, zouden zorginstellingen voor mensen met cognitieve klachten aandacht moeten besteden aan deze symptomatologie en psychiatrische expertise beschikbaar moeten hebben om deze symptomen te diagnosticeren en behandelen.

In hoofdstuk 5 wordt de predictieve waarde van cognitieve beperkingen, affectieve symptomen, gedragsmatige problemen, vasculaire problemen, loopstoornissen en veranderingen in gewicht en eetlust voor dementie onderzocht in mensen van het RegistratieNet Huisartsenpraktijken (RNH). We hebben 74 mensen met dementie vergeleken met 125 controles, gematched voor leeftijd, geslacht en huisartsenpraktijk. In deze studie hebben we een periode van vijf jaar voorafgaande aan de diagnose dementie onderzocht. In de vijf jaar voorafgaande aan de diagnose dementie bezochten mensen met preklinische dementie hun huisarts vaker dan controle personen. Loopstoornissen waren de vroegste voorspeller voor dementie. Cognitieve klachten waren voorspellend vanaf drie jaar voor de diagnose, waarbij de voorspellende waarde het sterkste was in het eerste jaar voorafgaande aan de diagnose. In het eerste jaar voorafgaande aan de diagnose rapporteerden 58% van de mensen met preklinische dementie cognitieve klachten bij hun huisarts vergeleken met 2% van de controle personen. Alle an-

dere symptomen, met uitzondering van vasculaire symptomen waren voorspellend in het jaar voorafgaande aan de diagnose. Wij hebben geconcludeerd dat preklinische dementie geassocieerd is met een toename van het aantal huisartsbezoeken vanaf tenminste vijf jaar voorafgaande aan de diagnose dementie. Loopstoornissen en cognitieve klachten zijn de vroegste symptomen van preklinische dementie in de huisartsenpraktijk. Gegeven het feit dat bijna de helft van de mensen met preklinische dementie geen cognitieve klachten rapporteert in het jaar voorafgaande aan de diagnose, vinden we dat de huisarts een actieve rol moet spelen bij het identificeren van mensen met een verhoogd risico op dementie.

In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht welke factoren bepalen of mensen met subjectieve geheugenklachten (SMC) medische hulp zoeken. We hebben 33 mensen met SMC die hulp gezocht hebben bij een geheugenpolikliniek vergeleken met 85 controle personen met SMC van een populatiestudie die geen hulp hebben gezocht voor hun geheugenklachten. Zowel de mensen van de geheugenpolikliniek als ook de controlepersonen hadden geen objectieve stoornis op geheugentests en beide groepen hadden een vergelijkbare MMSE score. We onderzochten symptomen van depressie, angst, extraversie en neuroticisme, memory self-efficacy, kwaliteit van leven, veranderingen in geheugen en dagelijks functioneren beoordeeld door een naaste, life-events en een familie anamnese voor dementie. Mensen die hulp zochten voor hun SMC hadden een lagere memory self-efficacy en een lagere mentale kwaliteit van leven. Naasten van mensen die hulp zochten rapporteerden een grotere afname in dagelijks functioneren dan naasten van controle personen en mensen die hulp zochten waren vaker bezorgd omdat ze een positieve familie anamnese hadden voor dementie. Mate van depressie, angst, extraversie en neuroticisme waren vergelijkbaar in beide groepen. Wij concludeerden dat mensen die medische hulp zochten voor hun SMC gekenmerkt werden door een lagere memory self-efficacy en kwaliteit van leven, meer achteruitgang in dagelijks functioneren en bezorgdheid door een positieve familie anamnese voor dementie vergeleken met mensen die geen hulp zochten voor SMC. Deze bevindingen zijn belangrijk bij de ontwikkeling van adequate interventies voor mensen zonder objectiveerbare geheugenstoornis die een geheugenpolikliniek bezoeken voor geheugenklachten.

In hoofdstuk 7 is de ontwikkeling van geheugenpoliklinieken in Nederland onderzocht. Daarnaast hebben we onderzocht of en hoe deze voorzieningen een rol kunnen spelen in niet-demente mensen, zoals mensen met MCI. We vonden dat sinds 1998 het aantal geheugenpoliklinieken is toegenomen van 12 naar 40 en dat het aantal verwijzingen per instelling ook is toegenomen. Tegenwoordig ligt de nadruk minder op academische centra. Dementie was de belangrijkste syndroom diagnose (62%), maar ook lichtere cognitieve problemen, zoals MCI (23%) en geen cognitieve stoornis (15%) waren gebruikelijk. In vergelijking met 1998 is er tegenwoordig toenemende aandacht voor lichtere cognitieve problema-

tiek. Er was een grote variabiliteit tussen de instellingen in de verdeling van de diagnoses dementie/MCI/geen cognitieve stoornis. Het concept MCI werd gebruikt in 92% van de instellingen. De meest voorkomende diagnostische classificatie van mensen met MCI was primair degeneratief, vasculair en niet gespecificeerd. De behandeling van mensen met MCI was in 84% van de instellingen anders dan de behandeling van mensen met dementie. De conclusie was dat geheugenpoliklinieken tegenwoordig deel uitmaken van het reguliere zorgsysteem voor patienten met dementie. Daarnaast spelen geheugenpoliklinieken ook een steeds grotere rol in de diagnostiek en therapeutische procedures van mensen met lichtere problematiek. De behandelmogelijkheden van geheugenpoliklinieken zouden afgestemd moeten zijn op de problematiek van de bezoekers en moet niet beperkt zijn tot de farmacologische behandeling van dementie.

In het laatste hoofdstuk van dit proefschrift (hoofdstuk 8) wordt een algemene discussie van de hoofdbevindingen gegeven. Methodologische overwegingen met betrekking tot designs van de studies, geselecteerde patiënten, gebruikte criteria voor MCI en statistische methoden worden beschreven. We discussieerden de wetenschappelijke en klinische relevantie van de bevindingen en beschreven aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

