



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

**Expanding the spectrum of cerebral amyloid angiopathy:  
non-classical symptoms and the emerging iatrogenic  
subtype**

Kaushik, K.

**Citation**

Kaushik, K. (2025, February 12). *Expanding the spectrum of cerebral amyloid angiopathy: non-classical symptoms and the emerging iatrogenic subtype*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4180270>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4180270>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

**Abbreviations**

A $\beta$	Amyloid- $\beta$ protein
AD	Alzheimer's Disease
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid precursor protein
AURORA	HCWHA-D follow-up study
CAA	Cerebral amyloid angiopathy
CMB	Cerebral microbleed
CSF	Cerebrospinal fluid
CSO-EPVS	Centrum semi-ovale enlarged perivascular spaces
cSAH	Convexity subarachnoid haemorrhage
cSS	Cortical superficial siderosis
CSVD	Cerebral small vessel disease
CT	Computed tomography
D-CAA	Hereditary Dutch-type CAA
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
FOCAS	Follow-up in sporadic CAA study
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCHWA-D	Hereditary Cerebral Haemorrhages with Amyloidosis Dutch-type (now D-CAA)
HTA	Hypertensive arteriopathy
iCAA	iatrogenic CAA
ICH	Intracerebral haemorrhage
LUMC	Leiden University Medical Centre
NPI-Q	Neuropsychiatric inventory questionnaire
MCID	Minimal clinically important difference
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NPS	Neuropsychiatric symptom
PET	Positron emission tomography
RBC	Red blood cell
sCAA	Sporadic CAA
TFNE	Transient focal neurological episode
TNS	Transient neurological symptom
TTH	Tension Type Headache
WMH	White matter hyperintensities

## List of Publications

### This Thesis

1. van Etten ES\*, **Kaushik K\***, Jolink WMT, Koemans EA, Ekker MS, Rasing I, Voigt S, Schreuder FHBM, Cannegieter SC, Rinkel GJE, Lijfering WM, Klijn CJM, Wermer MJH. *Trigger Factors for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Case-Crossover Study*. Stroke. 2022 May;53(5):1692-1699.
2. **Kaushik K**, van Etten ES, Siegerink B, Kappelle LJ, Lemstra AW, Schreuder FHBM, Klijn CJM, Peul WC, Terwindt GM, van Walderveen MAA, Wermer MJH. *Iatrogenic Cerebral Amyloid Angiopathy Post Neurosurgery: Frequency, Clinical Profile, Radiological Features, and Outcome*. Stroke. 2023 May;54(5):1214-1223.
3. **Kaushik K**, Wermer MJH, van Etten ES. *Cerebral amyloid angiopathy decades after red blood cell transfusions: a report of two cases from a prospective cohort*. Eur J Neurol. 2024 Mar 18:e16277.
4. **Kaushik K**, de Kort AM, van Dort R, van der Zwet RGJ, Siegerink B, Voigt S, van Zwet EW, van der Plas MC, Koemans EA, Rasing I, Kessels RPC, Middelkoop HAM, Schreuder FHBM, Klijn CJM, Verbeek MM, Terwindt GM, van Etten ES, Wermer MJH. *Neuropsychiatric symptoms with focus on apathy and irritability in sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy*. Alzheimers Res Ther. 2024 Apr 6;16(1):74.
5. De Kort AM, **Kaushik K**, Kuiperij HB, Jäkel L, Li H, Tuladhar AM, Terwindt GM, Wermer MJH, Claassen JAHR, Klijn CJM, Verbeek MM, Kessels RPC, Schreuder FHBM. *The relation of a cerebrospinal fluid profile associated with Alzheimer's disease with cognitive function and neuropsychiatric symptoms in sporadic cerebral amyloid angiopathy*. Alzheimers Res Ther. 2024 May 4;16(1):99.
6. **Kaushik K**, Waslam NG, Van der Zwet RGJ, Voigt S, Van Dort R, Van Zwet EW, Terwindt GM, Van Etten ES, Wermer MJH. *Quality of Life, Depression and Anxiety in Cerebral Amyloid Angiopathy – A Cross-Sectional Study*. Eur J Neurol. 2024 Dec;31(12):e16476
7. Van Dort R, **Kaushik K**, Rasing I, Van der Zwet RGJ, Schipper MR, Van der Grond J, Van Rooden S, Van Zwet EW, Terwindt GM, Middelkoop HAM, Hart EP, Van Osch MJP, Van Walderveen MAA, Wermer MJH. *Cognition in (pre)symptomatic Dutch-type Hereditary and Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy*. Alzheimers Dement. 2024 Nov;20(11):7518-7528.

### Other publications

8. Schutte T, **Kaushik K**, Postmes L, Bremer A. *Ethics approval for health professions education research: Necessary and beneficial*. Med Educ. 2020 Jul;54(7):672.
9. van Etten ES, **Kaushik K**, van Zwet EW, Voigt S, van Walderveen MAA, van Buchem MA, Terwindt GM, Wermer MJH. *Sensitivity of the Edinburgh Criteria for Lobar*

- Intracerebral Hemorrhage in Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy*. Stroke. 2020 Dec;51(12):3608-3612.
10. De Kort AM, Kuiperij HB, Marques TM, Jäkel L, van den Berg E, Kersten I, van Berckel-Smit HEP, Duering M, Stoops E, Abdo WF, Rasing I, Voigt S, Koemans EA, **Kaushik K**, Warren AD, Greenberg SM, Brinkmalm G, Terwindt GM, Wermer MJH, Schreuder FHBM, Klijn CJM, Verbeek MM. *Decreased Cerebrospinal Fluid Amyloid  $\beta$  38, 40, 42, and 43 Levels in Sporadic and Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy*. Ann Neurol. 2023 Jun;93(6):1173-1186.
  11. Voigt S, Koemans EA, Rasing I, van Etten ES, Terwindt GM, Baas F, **Kaushik K**, van Es ACGM, van Buchem MA, van Osch MJP, van Walderveen MAA, Klijn CJM, Verbeek MM, van der Weerd L, Wermer MJH. *Minocycline for sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy (BATMAN): study protocol for a placebo-controlled randomized double-blind trial*. Trials. 2023 Jun 5;24(1):378.
  12. Schipper MR, Vlegels N, van Harten TW, Rasing I, Koemans EA, Voigt S, Luca A, **Kaushik K**, van Etten ES, van Zwet EW, Terwindt GM, Biessels GJ, van Osch MJ, van Walderveen MA, Wermer MJ. *Microstructural white matter integrity in relation to vascular reactivity in Dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy*. J Cereb Blood Flow Metab. 2023 Sep 14:271678X231200425.
  13. van der Zwet R, Koemans EA, Voigt S, van Dort R, Rasing I, **Kaushik K**, van Harten TW, Schipper MR, Terwindt GM, van Osch M, van Walderveen M, van Etten ES, Wermer M. *Sensitivity of the Boston criteria version 2.0 in Dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy*. Int J Stroke. 2024 Mar 21:17474930241239801.
  14. Koemans EA, Rasing I, Voigt S, van Harten TW, van der Zwet RGJ, **Kaushik K**, Schipper MR, van der Weerd N, van Zwet EW, van Etten ES, van Osch MJP, Kuiperij B, Verbeek MM, Terwindt GM, Greenberg SM, van Walderveen MAA, Wermer MJH. *Temporal Ordering of Biomarkers in Dutch-Type Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy*. Stroke. 2024 Apr;55(4):954-962.
  15. Panteleienko L, Mallon D, Oliver R, Toosy A, Hoshino Y, Murakami A, **Kaushik K**, Wermer MJH, Hara H, Yakushiji Y, Banerjee G, Werring DJ. *Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy in older adults*. Eur J Neurol. 2024 Mar 21:e16278.
  16. Van der Plas MC, Rasing I, Geraedts VJ, Tromp SC, Terwindt GM, Van Dort R, **Kaushik K**, Van Zwet EW, Tannemaat MR, Wermer MJH. *Quantitative Electroencephalography in Cerebral Amyloid Angiopathy*. Clin Neurophysiol. 2024; 164: 111-118.
  17. Rasing I, Vlegels N, Schipper MR, Voigt S, Koemans EA, **Kaushik K**, Van Dort R, Van Harten TW, De Luca A, Van Etten ES, Van Zwet EW, Van Buchem MA, Middelkoop HAM, Biessels GJ, Terwindt GM, Van Osch MJP, Van Walderveen MAA, Wermer MJH. *Microstructural White Matter Damage on MRI is Associated with Disease Severity in Dutch-type Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy*. J Cereb Blood Flow Metab. 2024 Jun 17:271678X241261771

## Appendices

18. Rasing I, Jellema L, Voigt S, **Kaushik K**, Koemans EA, Van Zwet EW, Van Etten ES, Greenberg SM, Van Walderveen MAA, Terwindt GM, Wermer MJH. *Paternal Influence on Intracerebral Hemorrhage Onset in Hereditary Dutch-type Cerebral Amyloid Angiopathy*. *Cerebrovasc Dis*. 2024 Jul 17:1-6
19. Voigt S, Rasing I, Van der Plas MC, Khidir SJH, Koemans EA, **Kaushik K**, Van Etten ES, Schoones JW, Van Zwet EW, Wermer MJH. *The Impact of Vascular Risk Factors on Cerebral Amyloid Angiopathy: a Cohort Study in Hereditary CAA and a Systematic Review in Sporadic CAA*. *Cerebrovasc Dis*. 2024 Nov 18:1-27

### Submitted manuscripts

20. **Kaushik K**, Eijkholt MM, De Graeff N, Banerjee G, Werring DJ, Terwindt GM, Van Etten ES, Wermer MJH. *Ethical Considerations of Disclosure of Iatrogenic Cerebral Amyloid Angiopathy*
21. **Kaushik K**, Esmeijer YP, Rasing I, Van Zwet EW, Voigt S, Koemans EA, Van der Plas MC, Van der Zwet RGJ, Van Veelen N, Van Dort R, Siegerink B, Van Etten ES, Terwindt GM, Wermer MJH. *Transient Neurological Symptoms and Headache in Cerebral Amyloid Angiopathy in Relation to Cortical Superficial Siderosis; a Prospective One-year Follow-up Study*
22. Pikija S, Toma A, Radlberger R, Griessenauer CJ, Hecker C, Ki PH, Kraus T, Weis S, Wermer MJH, Van Etten ES, **Kaushik K**. *Iatrogenic Cerebral Amyloid Angiopathy in Patients Treated with Cadaveric Dura Mater during Childhood Neurosurgery: a retrospective cohort study*
23. Van der Plas MC, Koemans EA, Schipper MR, Voigt S, Rasing I, Van der Zwet RGJ, **Kaushik K**, Van Dort R, Schriemer SE, Van Harten TW, Van Zwet EW, Van Etten ES, Van Osch MJP, Terwindt GM, Van Walderveen MAA, Wermer MJH. *One-year Radiological Progression in Sporadic and Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy*. [under revision]

### Group-authorships and acknowledgements

24. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al.; **ANNEXA-I Investigators**. *Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage*. *N Engl J Med*. 2024 May 16;390(19):1745-1755.
25. Kolk A, Overbeek CL, De Groot JH, Nelissen RGHH, Nagels J. *Reliability and discriminative accuracy of 5 measures for craniocaudal humeral position: an assessment on conventional radiographs*. *JSES Int*. 2020 Feb 29;4(1):189-196

## PhD Portfolio

PhD student: K. Kaushik  
 Primary thesis advisor: prof.dr. M.J.H. Wermer  
 Other thesis advisor(s): prof.dr. G.M. Terwindt, dr. E.S. van Etten  
 Title of Thesis: Expanding the Spectrum of Cerebral Amyloid  
 Angiopathy: Non-classical symptoms and the  
 emerging iatrogenic subtype

<b>Courses</b>	<b>Year</b>
PhD introductory meeting, Universiteit Leiden (UL)	2020
Basic methods and reasoning in biostatistics, LUMC	2020
Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers (BROK)	2021
Speed reading for PhDs, UL	2021
Data and projectmanagement for PhDs, UL	2021
Reference management in Endnote, UL	2021
Onderhandelen voor promovendi, UL	2021
Academic outreach, UL	2021
Basisprincipes van etiologisch onderzoek (Rothman), LUMC	2021
Prediction modelling and INTERvention research (PINT), LUMC	2021
Regression analysis, LUMC	2021
Repeated Measurements, LUMC	2021
Mayo Clinic Laboratories IATA training for Shipping of Category A, Infectious Substance Affecting Humans; Category B, Biological Substance	2022
Workshop Scientific Conduct, LUMC	2022
Onderzoeksopzet en analyse – Klinische Epidemiologie (Schiermonnikoog), LUMC	2022
Causal Inference, LUMC	2022
Statistical aspects of clinical trials, LUMC	2022
Meta-analysis, LUMC	2022
Skills for the practising epidemiologist (SKIPE), LUMC	2022
Capita Selecta, LUMC	2022-
	2023
Survival analysis, LUMC	2023
Datacamp Data Analyst in R courses	2023

<b>Congress attendance and poster or oral presentations</b>	<b>Year</b>
European Stroke Organisation – World Stroke Organisation Conference, online (attendance)	2020
European Stroke Organisation Conference (ESOC), online – <i>AURORA: Dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy natural history study</i> (ePoster)	2021
ESOC, online – <i>FOCAS: Follow-up in sporadic cerebral amyloid angiopathy study</i> (ePoster)	2021
International Stroke Conference, online (attendance)	2021
ESOC, Lyon – <i>Iatrogenic CAA after neurosurgery; frequency, clinical and radiological features, and outcome</i> (oral presentation)	2022
ESOC, Lyon – <i>Health-related quality of life and depression in patients with hereditary and sporadic CAA</i> (oral presentation)	2022
World Stroke Congress, Singapore - <i>Iatrogenic CAA after neurosurgery; frequency, clinical and radiological features, and outcome</i> (oral presentation)	2022
World Stroke Congress, Singapore - <i>Health-related quality of life and depression in patients with hereditary and sporadic CAA</i> (ePoster)	2022
International CAA conference, Perth - <i>Iatrogenic CAA after neurosurgery; frequency, clinical and radiological features, and outcome</i> (poster)	2022
International CAA conference, Perth - <i>Health-related quality of life and depression in patients with hereditary and sporadic CAA</i> (poster)	2022
NVN Neurovasculaire nascholing (attendance)	2023
World eHealth Living Lab Digital Health & Care/ Culture of Innovation symposium (attendance)	2023
International CAA association Early Career Researchers Meeting, online – <i>Neuropsychiatric symptoms with focus on apathy and irritability in sporadic and Dutch-type CAA</i> (oral presentation)	2023
Massachusetts General Hospital Boston Stroke Researchers Meeting, online- <i>Iatrogenic CAA, where do we stand now?</i> (oral presentation)	2024
Wetenschapsdag Neurologie LUMC – <i>Iatrogene CAA, omgang met een nieuwe ziekte</i> (oral presentation)	2024
ESOC, Basel - <i>An international registry for iatrogenic CAA</i> (poster)	2024
ESOC, Basel - <i>Ethical considerations on disclosure of presumed iatrogenesis in CAA</i> (ePoster)	2024

<b>Award</b>	<b>Year</b>
Best poster presentation by a PhD Student, International CAA conference, Perth	2022

<b>Teaching and supervising</b>	<b>Year</b>
Working group Spoedeisende zorg	2021
Minor translational neuroscience	2021
Lecture frontier of science (FOS) course Imaging in Neurosciences	2021
Research Internship, Brent Hoffman	2021
Research Internship, Imara Vliegen	2021
Research internship Yannick Esmeijer	2022
Critical appraisal of a topic (CAT) project, Ole de Bruin	2022
Working groups Algemene Wetenschappelijke Vorming (AWV) 3	2022
Critical appraisal of a topic	
Working groups and practicals Methoden en Technieken biomedische wetenschappen jaar 1	2022
Working groups VVV coschap neurologie	2022
Working groups Praktische onderzoeksvaardigheden (POV)	2022
Minor translational neuroscience	2022
Minor neurobiology, human behaviour and clinical neuroscience, Milan: supervising Matteo de Morest and Rogier Dolman	2022
Course coordinator Study designs and their application in epidemiological research	2022
Research internship Natasha Waslam	2023
Research internship Niels J Regeer	2024

<b>Miscellaneous</b>	<b>Year</b>
Member of the European Stroke Organisation	2022-2024
Peer reviewing 32 articles for SCI-listed journals	2022-2024
Interview in Stroke Alert Podcast	2023
International registry for Iatrogenic CAA - Central Steering Committee, member	2023-2024

## **Curriculum Vitae**

Kanishk Kaushik was born on May, 8<sup>th</sup> 1995 in The Hague, the Netherlands. He attended the Gymnasium Haganum secondary school in The Hague, taking part in the Leiden Advanced Pre University Programme for Top Students and graduating cum laude in 2013. He attained his Bachelor's in medicine at the Leiden University Medical Centre (LUMC; 2013-2016). Alongside his studies, he served in various functions as student representative, and one year as the full-time treasurer on the board of the Medical Faculty for Leiden Students (2016-2017).

During his Masters in medicine (2017-2021), Kanishk joined the Ethical Review Board for research on medical care education (NVMO-ERB; 2019-2021) and he started in research under guidance of prof. dr. Marieke J.H. Wermer, prof.dr. Gisela Terwindt, and dr. Ellis S. van Etten (2020). This enabled him to follow the LUMC clinical research and epidemiology masterclass (Noordwijk, the Netherlands). After becoming a medical doctor, he started his PhD research (2021). Simultaneously, he followed the training programme to become a registered Epidemiologist and to this end, he worked at the Department of Clinical Epidemiology with mentorship from dr. Bob Siegerink (2022).

Kanishk presented his works at multiple international conferences and (inter)national meetings, receiving a prize at the 8<sup>th</sup> international CAA conference. Together with colleagues at UCL (London), he set-up an international registry for iatrogenic CAA (2023). He has worked as a medical doctor at the neurology department of the Reinier de Graaf Gasthuis (Delft, July – November 2024), and currently works in the Parnassia psychiatric institute, the Hague.

## **Dankwoord**

Graag bedank ik hen die door hun wetenschappelijke, sociale en/of persoonlijke steun hebben bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift. Allereerst de deelnemers en hun naasten, voor de inspanningen en het vertrouwen in onze onderzoeksgroep.

Prof. dr. Wermer, beste Marieke, bedankt voor alle wijsheden, de meer dan prettige samenwerking, de aanmoedigingen om wetenschappelijk betrokken te raken, om epidemioloog te worden, het delen van jouw immer optimistische zienswijze op de wereld en haar uitdagingen en voor de steun op persoonlijk vlak in de afgelopen jaren. Het is een privilege om jou als promotor te hebben; een promotor die ruim baan geeft om academische vrijheid te ervaren.

Prof. dr. Terwindt, beste Gisela, bedankt voor jouw scherpe blik en de vele uren met (wetenschaps)filosofische overpeinzingen en discussie. Het is inspirerend om jouw menselijke benadering van patiëntenzorg en management te zien en ik ben dankbaar voor jouw eerlijkheid, eindeloos enthousiasme voor de wetenschap en doortastendheid in het creëren en behouden van een veilig werkklimaat: je bent een boegbeeld in leiderschap.

Dr. van Etten, beste Ellis, jouw adviezen reiken verder dan het wetenschappelijke domein: zonder jouw kalmte, inzicht en bemoedigende woorden was deze reis nooit begonnen en dit proefschrift niet tot stand gekomen. Jouw mentorschap in de omgang met de geneeskunst, het onderzoek en samenwerking maken mij een beter professional; jouw blik op cultuur en reflecties op zingeving, maken mij een beter mens.

Collega's van de Klinische Epidemiologie en MSTAT, in het bijzonder Bob Siegerink en Erik van Zwet, bedankt voor alle methodologische kennis en

begeleiding. Dagelijks streven we naar meer inzichten om de werkelijkheid te begrijpen en te benaderen; zonder gedegen basis in methodologie en statistiek is het uitdragen van het opgedane begrip nagenoeg onmogelijk.

Colleague dr. Banerjee, thank you for your sustained enthusiasm, the enjoyable adventure of researching iCAA, and the collaborative efforts in realizing the International Registry.

Beste medeonderzoekers Emma, Ingeborg en Sabine, bedankt voor jullie vertrouwen en sterke schouders om op te staan. Het was fijn om samen te werken, te ventileren bij Tabú en elke mijlpaal, hoe klein ook, te vieren! Medeonderzoekers Rosemarie, Maaïke, Manon, Sanne, Naomi, Anne en Hine, bedankt voor de samenwerking, congreservaringen en onvergetelijke tijden op de K5.

Het biedt mij rust te weten dat ik tijdens mijn verdediging van dit proefschrift zal worden bijgestaan door mijn paranimfen. Coen, de energie en kracht die jij en Annabelle mij geven zijn niet in woorden te vatten. Mijn dank en waardering zijn eindeloos. Reinier, bedankt voor de persoonlijke uitdagingen in de afgelopen jaren. Je bent een belangrijke inspiratiebron met een moreel zuivere blik en fascinerend geïnteresseerde geest. Integrity is doing the right thing, even when no one is watching.

Gewaardeerde Reindert, bedankt voor jouw zijn en diepe vriendschap. Abdullah, Marco, Carl en Ruben, bedankt voor de maatschappelijke verbreding, relativerende woorden, vriendschap en voortreffelijke etentjes.

Lieve ouders, bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun en adviezen. Het creëren van begrip in deze wereld is geen eenvoudige taak, maar de spiegel die jullie mij continu voorhouden helpt om scherp te blijven. Dank voor alle kansen

die jullie hebben gecreëerd en de warmte die jullie bieden. Deepa, het is fijn om met jou uit die immer analytische stand, terug naar de werkelijkheid te kunnen komen. Wij zelf zijn de regiehouders in het verkrijgen van voorspoed. Peter, hoe jij problemen reduceert tot hun kern en luchtigheid in lastige situaties weet te brengen blijft bewonderenswaardig. Martin, Renate en Oma, het voelt fijn om zo warm, begripvol en stabiel ontvangen te worden. Bedankt voor al jullie overweldigende trots, ondersteuning en optimisme.

Mijn Nancy, wat een voorrecht om deze tijd met jou te besteden. Jouw creatieve geest inspireert me dagelijks om meer van de wereld te zien, ontdekken en proberen te begrijpen. Hoe je faciliteert dat het goed gaat met mij en me richting geeft waar nodig, is mij dierbaar. Bedankt voor de avonturen die we samen doorlopen; voor het geluk dat je me brengt.

