

Affective symptomatology in the prodromal and early stages of dementia

Citation for published version (APA):

Choe, K. (2022). *Affective symptomatology in the prodromal and early stages of dementia: The role of the kynurenine pathway and systemic inflammation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220906cc>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220906cc](https://doi.org/10.26481/dis.20220906cc)

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.

CHAPTER 7

Summary

CHAPTER 1 introduced the reader to the different types of dementia and the prodromal stages, i.e., subjective cognitive decline (SCD) and mild cognitive impairment (MCI). Moreover, it introduced the notion of affective symptomatology, such as depressive- and anxiety-like symptoms, commonly observed in patients with or at risk of developing dementia. Additionally, the chapter described the role of the kynurenine pathway (KP) associated metabolites, also known as kynurenines, and systemic inflammation in dementia and affective disorders. Furthermore, the interplay between kynurenines, inflammation, and cognitive and affective symptoms was discussed. Finally, an overview of the general structure of the thesis was presented.

CHAPTER 2 presented the first systematic review and meta-analysis investigating 1) the differences in tryptophan (TRP) and kynurenines levels in patients with evident cognitive impairment and healthy controls, as well as 2) the evidence of the relationship between levels of TRP and kynurenines in normal aging and cognition. After a careful and extensive screening process, 103 studies were deemed qualified for our systematic review, of which 68 studies compared metabolite levels between patients with cognitive impairment and neurologically healthy controls, 41 studies in metabolite associations with normal aging, 19 studies in metabolite associations with cognitive functions, and 26 studies met the meta-analysis criteria. In the systematic review, we have identified and summarized various cohort studies investigating TRP and kynurenines in cerebrospinal fluid (CSF), plasma, serum, post-mortem brain tissue, saliva, fecal, and urine samples. In all the biomaterial samples, TRP was the most measured amino acid followed by kynurenine (KYN) and kynurenic acid (KA). In the post-mortem brain tissue, TRP level was either higher or no difference and quinolinic acid (QA) showed no difference in Alzheimer's disease (AD) dementia patients compared to controls, while in saliva TRP was inconclusive. Lastly, urine samples showed either lower or no difference in TRP, lower KA and xanthurenic acid (XA), and either higher or no difference in KYN/TRP ratio (KTR) between AD and control, while no differences were reported for KYN and KA in the fecal samples between AD and control. Additionally, with regards to the relation between metabolite levels and age, age was associated with lower blood levels of TRP and a higher KTR and KYN level. Finally, higher KTR levels were associated with lower scores on several cognitive tests. Furthermore, our main meta-analysis, which compared AD dementia patients with controls, showed that AD dementia patients had lower overall (CSF and blood combined) levels of

TRP, anthranilic acid (AA), KA, XA, and QA. Additionally, no differences were observed for KYN, 3-hydroxykynurenine (3-HK), and the KTR. Our KA finding was in line with its hypothesized neuroprotective properties. Interestingly, while QA has been postulated to exert neurotoxic effects and thereby contributing to the pathogenesis of AD, our meta-analysis provided evidence of lower overall levels in AD dementia. Finally, meta-regression was performed to explain the inter-study differences in the meta-analysis. The results indicated that ‘analytical technique’ was the most frequently showed covariate and it explained the heterogeneity in KA and KTR. Additionally, the ‘type of biomaterial’ (CSF, blood, plasma, or serum), ‘year of publication’, and ‘gender’ were other covariates that caused the heterogeneity. Therefore, this study was shown to both validate the role of certain KP metabolites, while contradicting other current views on KP metabolite concentrations in AD dementia. Moreover, it has shown that KP metabolites were associated with aging and cognitive function and identified covariates that may influence the outcome.

In **CHAPTER 3**, for the first time, we demonstrated the use of both transcriptomic- and DNA (hydroxy)methylomic- profiling, as well as that of gene regulatory network (GRN) and associated network perturbation analyses, and pyrosequencing validation on the TRP catabolic pathway - more specifically the TRP metabolic pathway and the nicotinic adenine dinucleotide (NAD) pathway in patients with AD using post-mortem middle temporal gyrus (MTG) and in blood samples of two independent longitudinal AD cohorts, i.e., the Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe) cohort and the Biobank Alzheimer Center Limburg (BBACL) cohort. In the MTG analysis, we identified several TRP- and NAD-pathway-associated genes to be dysregulated at the transcriptomic- and/or DNA (hydroxy)methylomic- levels. In combination with GRN and associated network perturbation analysis, we identified three AD candidate genes, i.e., *IDO2*, *SLC7A5*, and *PARP14*, for further validation. In the AgeCoDe cohort, CpG site cg11251498 of *IDO2* was identified as a candidate methylation mark predicting future conversion to AD in healthy aged individuals. While pyrosequencing on the same CpG site in the BBACL cohort displayed no significant difference in methylation between SCD, MCI, and dementia patients, a significant negative age association was observed. As such, we have identified cg11251498 (*IDO2*) as a potential candidate biomarker for AD and have demonstrated that the use of transcriptional and DNA (hydroxy)methylomic profiling and associated *in silico* modeling

approaches represent a powerful tool to gain more insight in the development and course of disorders like AD.

CHAPTERS 4 and 5 represent large cross-sectional molecular-epidemiology studies making use of the BBACL cohort. Both chapters looked into affective symptomatology such as depressive- and anxiety-like symptoms through the informant-based neuropsychiatric inventory (NPI) depression (NPID) and NPI anxiety (NPJA) questionnaires, as well as making use of the self-administered 15-item geriatric depression scale (GDS15). The aim of **CHAPTER 4** was to investigate the association between plasma KP metabolites and affective symptomatology in patients with or at risk of developing dementia, while **CHAPTER 5** investigated the association between systemic inflammation markers and affective symptomatology in a similar context. In both **CHAPTERS 4 and 5**, caregivers in patients with dementia more commonly reported depressive-like symptoms than in patients with SCD and caregivers in patients with dementia more commonly reported anxiety-like symptoms than in patients with SCD and MCI. Moreover, in both **CHAPTERS 4 and 5**, our modeling showed that patient diagnosis status had little-to-no influence on the association analyses.

In **CHAPTER 4**, although unadjusted for factors, but adjusted for multiple testing, both patients with dementia and MCI had lower levels of TRP, XA, KA/QA ratio, and XA/QA ratio compared to patients with SCD, while KA/3-HK ratio was only lower in patients with dementia compared to patients with SCD. On the contrary, patients with dementia and MCI had higher levels of AA, QA, and KTR, while only patients with dementia had higher levels of KYN, 3-HK, and picolinic acid (PIC) compared to patients with SCD. No differences were shown for KA, 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA), and KA/KYN ratio between the groups. In the affective symptom associations, higher plasma levels of XA and PIC, as well as higher KA/QA, KA/KYN, and XA/QA ratios were associated with a lower incidence rate ratio (IRR) of developing depressive symptoms on the self-rated GDS15. Furthermore, the associations of XA, KYN, KA/QA, and XA/QA with depressive symptoms were robust and independent from various factors such as demographics, cognitive diagnosis, lifestyles, cofactors, and comorbidities, where KA/QA and XA/QA also remained significant after correcting for multiple testing. Finally, higher levels of KA were associated with a lower IRR of informant-reported anxiety-like symptoms

(NPIA). Altogether, we have demonstrated various kynurenines and associated ratios to be associated with affective symptoms in patients with dementia and its prodromal stages.

Since systemic inflammation plays a key role in mediating both affective and cognitive symptomatology, **CHAPTER 5** investigated the association between plasma inflammatory and endothelial markers and affective symptomatology in patients with or at risk of developing dementia. When comparing the systemic inflammation markers between the groups, although unadjusted for factors, but adjusted for multiple testing, both patients with dementia and MCI had higher levels of tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin 6 (IL6), IL8, and soluble vascular adhesion molecule 1 (sVCAM-1) than patients with SCD. Only MCI patients had higher soluble intercellular molecule 1 (sICAM-1) and lower serum amyloid A (SAA) levels when compared to patients with SCD. Lastly, no differences were shown for interferon gamma (IFN γ), IL1 β , IL10, IL2, C-reactive protein (CRP) and soluble E-selectin (sE-selectin). In the affective symptom association analysis, elevated levels of TNF α , IL6, IL8, CRP, SAA, sICAM-1, and sVCAM-1 were associated with higher IRR of developing depressive symptoms on the self-rated GDS15. Additionally, elevated IL10 levels in dementia patients and elevated sE-selectin in SCD and MCI patients were associated with a higher IRR on the GDS15. Lastly, higher levels of CRP and SAA in MCI patients and higher levels of sE-selectin in patients with dementia were associated with a lower IRR of informant-reported anxiety-like symptoms. Overall, we both validated previous observations and reported new findings in the association between systemic inflammation and affective symptomatology in patients with or at risk of developing dementia.

HOOFDSTUK 7

Nederlandse samenvatting

HOOFDSTUK 1 liet de lezer kennismaken met de verschillende vormen van dementie en de prodromale stadia, dat wil zeggen subjectieve cognitieve achteruitgang (subjective cognitive decline – SCD) en milde cognitieve stoornis (mild cognitive impairment – MCI). Bovendien introduceerde het de notie van affectieve symptomatologie, zoals symptomen van depressie en angst, die vaak worden waargenomen bij patiënten of mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie. Daarnaast beschreef het hoofdstuk de rol van kynurenine pathway (KP) geassocieerde metabolieten, ook bekend als kynurenines, en systemische inflammatie bij dementie en affectieve stoornissen. Verder werd het verband tussen kynurenines, inflammatie en cognitieve en affectieve symptomen besproken. Ten slotte werd een overzicht gegeven van de algemene structuur van het proefschrift.

HOOFDSTUK 2 presenteerde de eerste systematische review en meta-analyse die 1) de verschillen in tryptofaan (tryptophan – TRP) en kynurenineniveaus bij patiënten met duidelijke cognitieve stoornissen en gezonde controles onderzocht, evenals 2) het bewijs van de relatie tussen niveaus van TRP en kynurenines bij normale veroudering en cognitie. Na een zorgvuldig en uitgebreid screeningproces werden 103 onderzoeken gekwalificeerd geacht voor onze systematische review, waarvan 68 onderzoeken metabolietniveaus vergeleken tussen patiënten met cognitieve stoornissen en neurologisch gezonde controles, 41 onderzoeken naar metabolietassociaties met normale veroudering, 19 onderzoeken naar metabolietassociaties met cognitieve functies, waarvan in totaal 26 studies voldeden aan de meta-analysecriteria. In de systematische review hebben we verschillende cohortstudies geïdentificeerd en samengevat die TRP en kynurenines in cerebrospinale vloeistof (cerebrospinal fluid – CSF), plasma, serum, post-mortem hersenweefsel, speeksel, en fecale en urinemonsters onderzochten. In alle biomateriaalmonsters was TRP het meest gemeten aminozuur, gevolgd door kynurenine (kynurenine – KYN) en kynureninezuur (kynurenic acid – KA). In het post-mortem hersenweefsel was het TRP-niveau ofwel hoger of er was geen verschil waarneembaar. Chinolinezuur (quinolinic acid – QA) vertoonde geen verschil bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (Alzheimer's disease - AD) vergeleken met controles, terwijl TRP in speeksel geen uitsluitel gaf. Tenslotte vertoonden urinemonsters een lager niveau van of geen verschil in TRP, lagere niveaus van KA en xanthureenzuur (xanthuric acid – XA), en ofwel een hoger niveau of geen verschil in de KYN/TRP-verhouding (KYN/TRP ratio – KTR) tussen AD patiënten en controles, terwijl er geen

verschillen werden gerapporteerd voor KYN en KA in de fecale monsters tussen AD en controle. Bovendien, met betrekking tot de relatie tussen metaboliëtniveaus en leeftijd, was leeftijd geassocieerd met lagere bloedspiegels van TRP en een hoger KTR- en KYN-niveau. Ten slotte waren hogere KTR-niveaus geassocieerd met lagere scores op verschillende cognitieve tests. Bovendien toonde onze belangrijkste meta-analyse, waarin patiënten met AD-dementie werden vergeleken met controles, aan dat patiënten met AD-dementie lagere algemene (CSF en bloed gecombineerd) niveaus van TRP, antranilzuur (anthranilic acid – AA), KA, XA en QA hadden. Bovendien werden er geen verschillen waargenomen voor KYN, 3-hydroxykynurenine (3-HK) en de KTR. Onze KA-bevinding was in overeenstemming met de veronderstelde neuroprotectieve eigenschappen. Interessant is dat, hoewel wordt aangenomen dat QA neurotoxische effecten uitoefent en daardoor bijdraagt aan de pathogenese van AD, onze meta-analyse bewijst leverde van lagere algemene niveaus bij AD-dementie. Ten slotte werd een meta-regressie uitgevoerd om de verschillen tussen de studies in de meta-analyse te verklaren. De resultaten gaven aan dat 'analytische techniek' de meest voorkomende covariabele was en het verklaarde de heterogeniteit in KA en KTR. Bovendien waren het 'type biomateriaal' (CSF, bloed, plasma of serum), 'jaar van publicatie' en 'geslacht' andere covariabelen die de heterogeniteit veroorzaakten. Daarmee werd aangetoond dat deze studie zowel de rol van bepaalde KP-metaboliëten valideert, als andere huidige opvattingen over KP-metaboliëtenconcentraties bij AD-dementie tegensprekt. Bovendien heeft het aangetoond dat KP-metaboliëten geassocieerd waren met veroudering en cognitieve functie en werden covariaten geïdentificeerd die de uitkomst kunnen beïnvloeden.

In **HOOFDSTUK 3** hebben we voor het eerst het nut aangetoond van zowel transcriptoom- als DNA (hydroxy)methylomprofilering, gene regulatory network (GRN) en network perturbation analysis, en pyrosequencing-validatie op de TRP-katabolische pathway - meer specifiek de TRP metabole pathway en de nicotine adenine dinucleotide (NAD) pathway bij patiënten met AD met behulp van post-mortem middle temporal gyrus (MTG) en in bloedmonsters van twee onafhankelijke longitudinale AD-cohorten, namelijk de veroudering, Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe) en het cohort Biobank Alzheimer Centrum Limburg (BBACL). In de MTG-analyse identificeerden we verschillende TRP- en NAD-pathway-geassocieerde genen die ontregeld waren op transcriptomische en/of DNA (hydroxy)methylomische

niveau(s). In combinatie met een GRN en network perturbation analysis identificeerden we drie AD-kandidaatgenen, namelijk *IDO2*, *SLC7A5* en *PARP14*, voor verdere validatie. In het AgeCoDe-cohort werd de CpG-site cg11251498 van *IDO2* geïdentificeerd als een kandidaat-methyleringsmarkering die toekomstige conversie naar AD bij gezonde oudere personen voorspelde. Hoewel pyrosequencing op dezelfde CpG-plaats in het BBACL-cohort geen significant verschil in methylering vertoonde tussen SCD-, MCI- en patiënten met dementie, werd een significant negatief leeftijdsassociatie waargenomen. Als zodanig hebben we cg11251498 (*IDO2*) geïdentificeerd als een potentiële kandidaat-biomarker voor AD en hebben we aangetoond dat het gebruik van transcriptionele en DNA (hydroxy)methylomische profilering en geassocieerde *in silico* modeling een krachtig hulpmiddel vormen om meer inzicht te krijgen in de ontwikkeling en verloop van aandoeningen zoals AD.

HOOFDSTUK 4 en **5** vertegenwoordigen grote moleculair-epidemiologische studies die gebruik maken van het BBACL-cohort. In beide hoofdstukken werd ingegaan op affectieve symptomatologie, zoals symptomen van depressie en angst, onder andere met behulp van neuropsychiatrische vragenlijsten (neuropsychiatric inventory – NPI; depressie [NPID] en NPI angst [NPIA]) en de geriatrische depressieschaal (geriatric depression scale 15 – GDS15). Het doel van **HOOFDSTUK 4** was om de associatie tussen plasma KP-metaboliëten en affectieve symptomatologie te onderzoeken bij patiënten met of een risico op het ontwikkelen van dementie, terwijl **HOOFDSTUK 5** de associatie tussen systemische ontstekingsmarkers en affectieve symptomatologie in een vergelijkbare context onderzocht. Zowel in **HOOFDSTUK 4** als in **HOOFDSTUK 5** rapporteerden zorgverleners bij patiënten met dementie vaker depressieve symptomen dan bij patiënten met SCD en zorgverleners bij patiënten met dementie rapporteerden vaker angstachtige symptomen dan bij patiënten met SCD en MCI. Bovendien toonde onze modellen zowel in **HOOFDSTUK 4** als in **HOOFDSTUK 5** aan dat de status van de diagnose van de patiënt weinig tot geen invloed had op de associatieanalyses.

In **HOOFDSTUK 4**, gecorrigeerd voor multiple testing, hadden zowel patiënten met dementie als MCI lagere TRP en XA waardes, alsmede een lagere KA/QA- en XA/QA-ratio vergeleken met patiënten met SCD, terwijl de KA/3-HK-ratio alleen lager was bij patiënten met dementie in vergelijking met patiënten met SCD. Integendeel, patiënten met dementie en MCI hadden hogere niveaus van

AA, QA en KTR, terwijl alleen patiënten met dementie hogere niveaus van KYN, 3-HK en picolinezuur (picolinic acid – PIC) hadden in vergelijking met patiënten met SCD. Er werden geen verschillen aangetoond voor KA, 3-hydroxyantranilzuur (3-hydroxyanthranilic acid – 3-HAA) en de KA/KYN-verhouding tussen de groepen. In de associaties met affectieve symptomen waren hogere plasmaspiegels van XA en PIC, evenals hogere KA/QA-, KA/KYN- en XA/QA-ratio's geassocieerd met een lagere incidentieratio (incidence rate ratio – IRR) van het ontwikkelen van depressieve symptomen op de zelfgerapporteerde GDS15. Bovendien waren de associaties van XA, KYN, en de KA/QA en XA/QA ratio's met depressieve symptomen robuust en onafhankelijk van verschillende factoren zoals demografie, cognitieve diagnose, levensstijl, cofactoren en comorbiditeiten, waarbij ook de KA/QA en XA/QA ratio's significant bleven na correctie voor multiple testing. Ten slotte waren hogere niveaus van KA geassocieerd met een lagere IRR van door informant gerapporteerde angstachtige symptomen (NPIA). Al met al hebben we aangetoond dat verschillende kynurenines en bijbehorende ratio's geassocieerd zijn met affectieve symptomen bij patiënten met dementie en de prodromale stadia ervan.

Aangezien systemische ontsteking een sleutelrol speelt bij het mediëren van zowel affectieve als cognitieve symptomatologie, onderzocht **HOOFDSTUK 5** de associatie tussen de niveaus van inflammatoire en endotheliale markers in het plasma en affectieve symptomatologie bij patiënten met of mensen met een risico op het ontwikkelen van dementie. Bij het vergelijken van de markers voor systemische ontsteking tussen de groepen, gecorrigeerd voor multiple testing, hadden zowel patiënten met dementie als MCI hogere niveaus van tumornecrosefactor-alfa (tumor necrosis factor alpha – TNF α), interleukine 6 (interleukin 6 – IL6), IL8 en oplosbaar vasculaire adhesiemolecuul 1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1 – sVCAM-1) dan patiënten met SCD. Alleen MCI-patiënten hadden hogere oplosbare intercellulaire molecuul 1 (soluble intercellular adhesion molecule-1 – sICAM-1) en lagere serumamyloïde A (serum amyloid A – SAA)-spiegels in vergelijking met patiënten met SCD. Ten slotte werden geen verschillen aangetoond voor interferon-gamma (IFN γ), IL1 β , IL10, IL2, C-reactief proteïne (C-reactive protein – CRP) en oplosbaar E-selectine (soluble E-selectin – sE-selectine). In de affectieve symptoomassociatie-analyse waren verhoogde niveaus van TNF α , IL6, IL8, CRP, SAA, sICAM-1 en sVCAM-1 geassocieerd met een hogere IRR van het

ontwikkelen van depressieve symptomen op de GDS15. Bovendien waren verhoogde IL10-spiegels bij patiënten met dementie en verhoogd sE-selectine bij SCD- en MCI-patiënten geassocieerd met een hogere IRR op de GDS15. Ten slotte waren hogere niveaus van CRP en SAA bij MCI-patiënten en hogere niveaus van sE-selectine bij patiënten met dementie geassocieerd met een lagere IRR van door informanten gerapporteerde angstachtige symptomen. Over het algemeen hebben we zowel eerdere observaties gevalideerd als nieuwe bevindingen gerapporteerd in de associatie tussen systemische ontsteking en affectieve symptomatologie bij patiënten met of mensen met een risico op het ontwikkelen van dementie.

