

# Cognitive correlates of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease

Citation for published version (APA):

Reijs, B. (2018). Cognitive correlates of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20180221br>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2018

**DOI:**

[10.26481/dis.20180221br](https://doi.org/10.26481/dis.20180221br)

**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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

With the aging population, the number of patients with Alzheimer disease (AD) is increasing. This places a huge burden on patients, caregivers and society. As of today, no effective disease modifying treatments exist. To facilitate treatment development, there is an urgent need to better understand the pathophysiological mechanism of AD, to detect AD in an early stage before the onset of dementia, and to better understand predictors of disease expression. Furthermore, early detection of AD and a better understanding of disease progression will benefit present patient care. The availability of biomarkers for AD-related brain changes makes it now possible to study the development of the disease in-vivo. In this thesis we tested associations between in-vivo established and emerging AD biomarkers and risk factors, and cognitive decline across the clinical spectrum of AD ranging from preclinical AD to mild dementia.

In **chapter 2**, we examined the association of CSF  $\alpha\beta42$  and tau biomarkers with performance on different memory domains at baseline and at follow-up. The main finding was that both CSF  $\alpha\beta42$  and tau were most strongly associated with episodic memory independent of diagnostic group. This suggests that episodic memory is the most sensitive cognitive marker for AD pathology reflected in CSF.

In **chapter 3**, we examined the association of CSF  $\alpha\beta42$  and tau biomarkers with performance on multiple cognitive domains at baseline and follow-up in individuals with Mild Cognitive Impairment (MCI). When both biomarkers were abnormal, lower scores were found on episodic memory and global cognition. Cognitive decline was only detected in individuals with abnormal tau, suggesting that tau is a better prognostic marker than abnormal  $\alpha\beta42$ .

In **chapter 4**, we examined the association of odour identification with CSF biomarkers at baseline, and with performance on several cognitive domains at baseline and over time. Odour identification was associated with tau, with multiple cognitive domains at baseline and with decline in global cognition at follow-up independent of diagnostic group. These findings suggest that odour identification may have potential as marker for tau pathology, and as diagnostic and prognostic marker.

In **chapter 5**, we examined the association of emerging biomarkers in CSF (i.e. C3a, C5a, MAC, hFABP and SAP) with CSF  $\alpha\beta42$  and tau, and with global cognition over time. We found that lower C3a was associated with lower  $\alpha\beta42$  in individuals with dementia, and higher C3a was associated with stronger decline in  $\alpha\beta42$  in individuals without dementia

with normal  $\alpha\beta 42$ . Higher HfAPB was associated with higher tau independent of dementia status and was increased in individuals with dementia and MCI. This suggests that C3a is involved in amyloid aggregation, while HfABP is a marker of neuronal injury.

In **chapter 6**, we examined the association of lifestyle risk factors for dementia with AD biomarkers in CSF and hippocampal volume in individuals with Subjective Cognitive Decline (SCD) and MCI. In addition, we examined the association of lifestyle risk factors with risk for converting to AD-type dementia in individuals with MCI. Lifestyle risk factors were not associated with AD biomarkers or conversion to AD-type dementia. This indicates that lifestyle risk factors may contribute to dementia through non-AD processes.

In **chapter 7**, an overview is provided of CSF and blood samples collected for the European study BIOMARKAPD funded by Joint Programming Initiative Neurodegenerative Diseases (JPND). The biobank was set-up to support validation of emerging biomarkers for the diagnosis of neurodegenerative disorders. Samples are accessible for researchers in the field of dementia and other neurodegenerative diseases.

In **chapter 8**, we described a general discussion of our results, its methodological considerations, implications and future directions.

## SAMENVATTING

Door de vergrijzing blijft het aantal mensen met de ziekte van Alzheimer toenemen. De ziekte van Alzheimer is zeer belastend voor mensen die de ziekte hebben, voor mantelzorgers en voor de samenleving. Op dit moment bestaat er geen effectief medicijn wat het ziekte proces kan beïnvloeden. Om de ontwikkeling van effectieve medicatie te bevorderen is het noodzakelijk dat we het pathofysiologische mechanisme van Alzheimer beter kunnen begrijpen, dat we Alzheimer in een vroeg stadium kunnen detecteren voordat er sprake is van dementie en dat we een beter begrip krijgen van ziekte voorspellers. Daarnaast zal ook de patiëntenzorg er baat bij hebben wanneer we Alzheimer al in een vroeg stadium kunnen detecteren en we een beter begrip hebben van het beloop van de ziekte. Inmiddels kunnen we de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer al in-vivo bestuderen door middel van biomarkers die een weerspiegeling geven van Alzheimer gerelateerde veranderingen in het brein. In deze thesis onderzoeken we de associaties tussen in-vivo bestaande en opkomende biomarkers en risicofactoren voor de ziekte van Alzheimer en achteruitgang in cognitie over het brede klinische spectrum van Alzheimer beginnend van preklinisch tot een milde vorm van dementie.

In **hoofdstuk 2**, onderzochten we de relatie tussen hersenvocht biomarkers beta-amyloïde-42 (CSF  $\alpha\beta42$ ) en tau en prestatie op verschillende geheugendomeinen gemeten op baseline en follow-up. De hoofdbevinding was dat zowel CSF  $\alpha\beta42$  als tau sterk gecorreleerd waren met episodisch geheugen onafhankelijk van diagnostische groep. Dit suggereert dat episodisch geheugen de meest gevoelige cognitieve voorspeller is van Alzheimer pathologie gemeten in het hersenvocht.

In **hoofdstuk 3**, onderzochten we de relatie tussen biomarkers CSF  $\alpha\beta42$  en tau en prestatie op verschillende cognitieve domeinen gemeten op baseline en op follow-up in mensen met milde cognitieve beperkingen (MCI). Lagere scores werden gevonden op het episodische geheugen en globale cognitie bij mensen met abnormale waardes van beide biomarkers. Cognitieve achteruitgang werd alleen gevonden in mensen met abnormaal tau wat suggereert dat tau een betere prognostische voorspeller is dan abnormaal  $\alpha\beta42$ .

In **hoofdstuk 4**, onderzochten we de relatie tussen geur identificatie en CSF biomarkers op baseline en de relatie tussen geur identificatie en scores op meerdere cognitieve domeinen op baseline en over tijd. Geur identificatie was geassocieerd met tau, met scores op meerdere cognitieve domeinen op baseline en met achteruitgang in

globale cognitie op follow-up onafhankelijk van diagnostische groep. Deze resultaten suggereren dat geur identificatie mogelijk potentie heeft als marker voor tau pathologie en als diagnostische en prognostische marker.

In **hoofdstuk 5**, onderzochten we de relatie tussen opkomende biomarkers in hersenvocht (namelijk C3a, C5a, MAC, hFABP en SAP) met CSF  $\alpha\beta42$  en tau en met score op globale cognitie over tijd. Wij vonden dat lager C3a geassocieerd was met lager  $\alpha\beta42$  in mensen met dementie en dat hoger C3a geassocieerd was met sterkere achteruitgang in  $\alpha\beta42$  in mensen zonder dementie met normaal  $\alpha\beta42$ . Hoger HfAPB was geassocieerd met hoger tau onafhankelijk of iemand wel of niet dementie had en HfAPB was verhoogd in mensen met dementie en MCI. Dit suggereert dat C3a betrokken is bij de stapeling van amyloïde terwijl HfABP een betere marker is voor neuronale schade.

In **hoofdstuk 6**, onderzochten we de relatie tussen levensstijl risicofactoren voor dementie en Alzheimer biomarkers in CSF en hippocampus volume in mensen met subjectieve cognitieve klachten en MCI. Daarnaast onderzochten we de relatie tussen levensstijl risicofactoren en het risico voor conversie naar dementie van het Alzheimer type in mensen met MCI. Levensstijl risicofactoren waren niet geassocieerd met Alzheimer biomarkers of met conversie naar dementie van het Alzheimer type. Dit suggereert dat levensstijl risicofactoren mogelijk bijdragen aan dementie door niet Alzheimer gerelateerde ziekte processen.

In **hoofdstuk 7**, wordt er een overzicht gegeven van hersenvocht en bloed materiaal verzameld voor de Europese studie BIOMARKAPD gesubsidieerd door "Joint Programming Initiative Neurodegenerative Diseases" (JPND). De biobank was opgezet om opkomende biomarkers voor de diagnose van neurodegeneratieve ziektes te kunnen valideren.

In **hoofdstuk 8**, wordt er een algemene discussie van onze resultaten beschreven met bijbehorende methodologische overwegingen, implicaties en aanbevelingen voor verder onderzoek.