

# The kynurenine pathway and cognitive functioning

Citation for published version (APA):

Bakker, L. (2023). *The kynurenine pathway and cognitive functioning: a transdiagnostic approach*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231215lb>

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## DOI:

[10.26481/dis.20231215lb](https://doi.org/10.26481/dis.20231215lb)

## 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

The kynurenine pathway (KP) is the main metabolic pathway of tryptophan (TRP) metabolism, producing neuroactive intermediates and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>). Over the last decades, the KP has received an increasing amount of attention, due to its associations with different diseases, including neurodegenerative, neurological, and psychiatric disorders. Additionally, associations between the KP and age, the most important risk factor for dementia, are gaining attention. Yet, the current literature including clinical studies is generally contradictory and the role of kynurenines in aging and in dementia is still largely unclear. Therefore, in the **first part** of this thesis we explored the current literature on associations between kynurenines and age and between kynurenines and cognitive functioning and cognitive problems outside the scope of normal aging.

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia and is characterized by neuronal atrophy, particularly of the medial temporal lobe and cortex, which can be visualized using magnetic resonance imaging (MRI). Additionally, a lumbar puncture can give more insight in levels of amyloid-beta (A $\beta$ <sub>1-42</sub>) and tau, the classical hallmark of AD. However, in many cases, AD is accompanied by vascular brain damage as well. Studies suggest that the kynurenine pathway is associated with pathophysiological mechanisms in AD. Therefore, in the **second part** of this thesis we explored whether kynurenines are associated with these pathological markers in cerebrospinal fluid (CSF) and on MRI.

As mentioned previously, through their role in various (pathological) processes, kynurenines have been associated with several different disease states. However, previous studies were generally small and heterogeneous. Therefore, in the **third part** of this thesis we explored associations between a comprehensive number of KP metabolites and cognitive and affective symptomatology in multiple relatively large cohort studies, including community dwelling middle-aged and older adults (40-75 years) and different patient populations (type 2 diabetes, stroke and a memory clinic populations).

### *Part 1 The kynurenine pathway and cognitive functioning: What is known?*

In the first part of this thesis, a systematic review was done in which we summarized the available evidence for (1) associations between kynurenines and age (**chapter 2**), (2) differences in kynurenines in patients with evident cognitive decline compared to cognitively healthy individuals (**chapter 3**), and (3) associations between kynurenines and cognitive test scores (**chapter 3**).

In **chapter 2**, 40 studies were included in the systematic review investigating associations between kynurenines and age. These studies suggest that blood levels of TRP decrease with age, while blood and CSF levels of kynurenine (KYN) and its ratio with TRP (KTR) increase. Studies investigating associations between CSF and blood levels of kynurenic acid (KA) and age reported either positive or non-significant findings. Only few studies investigated associations of other downstream kynurenines with age.

In **chapter 3**, 76 studies were included in the systematic review of which 25 were included in meta-analyses comparing patients with AD dementia to cognitively healthy controls. Blood levels of TRP, KA and xanthurenic acid (XA) were lower in patients with AD dementia compared to cognitively healthy controls. Unfortunately, too few studies were available to investigate

levels of quinolinic acid (QA) separately in blood or CSF. However, when these studies were combined, QA levels showed a non-significant tendency towards lower levels in AD dementia. Associations with cognitive test scores were generally non-significant. These results suggest that AD dementia is associated with lower blood levels of several KP metabolites.

Next to associations with age and cognition, results from **chapter 2 and 3** pointed towards directions for future research. For instance, almost all studies were cross-sectional, and only a small number of included studies investigated associations of other side- and downstream kynurenines (e.g. anthranilic acid (AA), 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA), and picolinic acid (PIC)) and relevant ratios in blood, whereas kynurenines in other tissues (e.g. CSF, post-mortem brain tissue) were even less often investigated. With respect to **chapter 3**, most studies that were included, and especially the older ones, did not correct for important confounders such as age, sex, educational level, renal function, and lifestyle factors. Additionally, most of the studies included individuals with AD dementia, demonstrating the need for studies in other clinical populations, such as vascular dementia, Lewy body dementia, and frontotemporal dementia.

### *Part 2 The kynurenine pathway and pathological markers.*

In the second part of this thesis, we investigated associations between kynurenines and pathological markers. In **chapter 4**, we studied correlations between kynurenines in plasma and CSF and their associations with CSF amyloid-beta ( $A\beta_{1-42}$ ) and tau levels in 138 patients from the memory clinic spanning the whole cognitive spectrum from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment and dementia. Plasma concentrations of TRP, all kynurenines, KTR and neopterin were all positively correlated with their corresponding CSF concentrations. Additionally, several kynurenines were statistically significant but weakly correlated with AD CSF-markers  $A\beta_{1-42}$ , total tau (T-tau) or phosphorylated tau (P-tau). More specifically, plasma levels of the KA/QA ratio were negatively correlated with  $A\beta_{1-42}$ . Additionally, plasma levels of TRP were negatively correlated with T-tau and KYN with P-tau. With respect to CSF, levels of KYN, KA, and KTR were all positively correlated with  $A\beta_{1-42}$ . Finally, TRP and KYN were negatively, and neopterin positively correlated with P-tau.

**Chapter 5** presented the cross-sectional analyses between kynurenines in plasma and markers of neurodegeneration, white matter hyperintensities (WMH), and cerebral small vessel disease (cSVD) on MRI in 1618 community-dwelling older adults from The Maastricht Study. Higher levels of TRP, KYN, and 3-HAA were associated with lower CSF volume, indicative of less neurodegeneration. Additionally, non-linear associations were found as well for TRP, KYN, KA, AA, QA, and neopterin with CSF. XA was negatively associated with CSF volume in older adults only. Additionally, for XA and 3-HAA, negative associations with CSF were found in men. For AA, positive associations with CSF were found in men only, whereas for QA, a negative association with CSF was found in women only. These associations were independent of glucose metabolism status. No evidence of associations with volumes of WMH or a presence of cSMD was found.

### *Part 3 Associations of kynurenines with clinical outcomes – A transdiagnostic approach.*

In the third part of this thesis, we explored associations between a comprehensive number of kynurenines and cognitive and affective symptomatology in multiple relatively large cohort studies, including community dwelling older adults, patients after stroke, and patients from the memory clinic.

**Chapter 6** presented cross-sectional associations between plasma kynurenines and cognitive impairment and cognitive domain scores in 2358 participants from The Maastricht Study. Effect modification by glucose metabolism status was found for several associations with cognitive impairment, hence analyses were stratified. In individuals with prediabetes, 3-HK and 3-HAA were associated with lower odds of cognitive impairment. In individuals with type 2 diabetes, KYN, 3-HK, KA, XA, and 3-HAA were all associated with lower odds of cognitive impairment. KA and XA were also associated with better executive function/attention. No associations were observed in individuals with normal glucose metabolism. Low levels of kynurenines might be involved in the pathway of type 2 diabetes and cognitive decline, but this needs further research.

In **chapter 7**, we aimed to investigate kynurenines as potential early markers for changes in post-stroke cognitive functioning over time. For this study, we used data from 198 stroke patients, who were followed up over a period of 3 years after stroke. At baseline, higher levels of AA were associated with better episodic memory. Additionally, a linear-quadratic association was found of the KA/QA ratio with episodic memory, showing stronger positive associations at more extreme values. Higher levels of KA were associated with better processing speed in women, but not in men. These associations did not change over time. No evidence of associations between kynurenines and odds of post-stroke cognitive impairment or performance in executive functioning were found.

In **chapter 8**, cross-sectional associations between plasma kynurenines and affective symptomatology were investigated in 768 patients with cognitive complaints from the memory clinic. Higher levels of XA, PIC, KA/QA, KA/KYN, and XA/QA were associated with lower levels of depressive symptoms on the self-rated questionnaire. Additionally, higher levels of KA were associated with lower levels of anxiety-like symptoms as reported by informants. These results were independent of the diagnosis. Although the exact mechanisms through which kynurenines plays a role in both cognitive and affective symptoms remains unclear, our findings suggest that higher levels of kynurenines are associated with a lower presence of affective symptoms in patients across different phases of cognitive decline. However, given the exploratory nature of these and other findings from the third part of this thesis, these results should be interpreted with caution and verified in other prospective studies.

In **chapter 9**, the main findings of the studies that were conducted in light of this thesis, their strengths and limitations, and future directions were discussed.

## Nederlandse samenvatting

De kynurenine-pathway (KP) is de belangrijkste stofwisselingsroute van tryptofaan (*tryptophan*; TRP), waarbij neuro actieve tussen- en eindproducten en nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) worden geproduceerd. Doordat de KP geassocieerd is met verschillende ziektebeelden, waaronder neurodegeneratieve ziekten, neurologische aandoeningen en psychiatrische aandoeningen, heeft de KP in de afgelopen decennia almaar meer aandacht gekregen. Daarnaast is er steeds meer aandacht voor associaties tussen de KP en leeftijd, de belangrijkste risicofactor voor dementie. Een probleem met de huidige literatuur rondom klinische studies is echter dat er over het algemeen tegenstrijdige resultaten worden gerapporteerd. Met die reden is de rol van kynurenines in veroudering en in dementie nog grotendeels onduidelijk. Het **eerste deel** van dit proefschrift gaat dieper in op de literatuur en onderzoekt het reeds bestaande bewijs voor associaties tussen kynurenines en leeftijd en tussen kynurenines en cognitief functioneren en cognitieve problemen die buiten de normale veroudering vallen.

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende oorzaak van dementie en wordt gekenmerkt door neuronale atrofie, met name van de mediale temporale kwab en cortex, die kan worden gevisualiseerd met behulp van medische beeldvorming (MRI). Daarnaast kan een lumbaalpunctie meer inzicht geven in de concentraties van bèta-amyloïd ( $A\beta_{1-42}$ ) en tau, de klassieke kenmerken van AD, in het hersenvocht. In veel gevallen gaat AD echter ook gepaard met vasculaire hersenbeschadiging. Studies suggereren dat de KP geassocieerd is met pathofysiologische mechanismen zoals die in AD. Met die reden hebben we in het **tweede deel** van dit proefschrift onderzocht of kynurenines geassocieerd zijn met deze eerdergenoemde pathologische markers in hersenvocht ( $A\beta_{1-42}$  en tau) en op MRI (neurodegeneratie, vasculaire schade).

Zoals eerder vermeld, worden kynurenines door hun rol in verschillende (pathologische) processen in verband gebracht met verschillende ziekte toestanden. Eerdere studies op dit gebied waren echter relatief klein en heterogeen. Met die reden hebben we in het **derde deel** van dit proefschrift associaties onderzocht tussen een uitgebreid aantal kynurenines en cognitieve en affectieve symptomatologie in meerdere relatief grote cohortstudies, waaronder volwassenen van middelbare tot oudere leeftijd (40-75 jaar) uit de algemene bevolking en in verschillende patiënten populaties, zoals patiënten met diabetes type 2, patiënten na een beroerte en een geheugenkliniek populatie.

### *Deel 1 De kynurenine-pathway en cognitie: wat is er al bekend?*

In het eerste deel van dit proefschrift werd een systematische review gedaan waarin we het beschikbare bewijs onderzochten voor (1) associaties tussen kynurenines en leeftijd (**hoofdstuk 2**), (2) verschillen in kynurenines tussen patiënten met cognitieve achteruitgang en cognitief gezonde individuen (**hoofdstuk 3**), en (3) associaties tussen kynurenines en cognitieve test scores (**hoofdstuk 3**).

In **hoofdstuk 2** werden 40 studies geïncludeerd in een systematische review waarin het mogelijke verband tussen kynurenines en leeftijd werd onderzocht. De resultaten van deze studies suggereren dat de bloedspiegels van TRP afnemen met toenemende leeftijd, terwijl de bloed- en CSF-spiegels van kynurenine (KYN) en de verhouding met TRP (KTR) toenemen. Studies naar associaties tussen CSF en bloedspiegels van kynureenzuur (*kynurenic acid*; KA) en

leeftijd rapporteerden ofwel positieve of niet-significante bevindingen. Andere kynurenines werden in slechts enkele studies onderzocht.

In **hoofdstuk 3** werden 76 studies geïncludeerd in het systematische review. Hiervan konden 25 studies gebruikt worden in een meta-analyse waarbij kynurenines werden vergeleken tussen patiënten met AD-dementie en cognitief gezonde controles. De bloedspiegels van TRP, KA en xanthureenzuur (*xanthurenic acid*; XA) waren lager in patiënten met AD-dementie. Helaas waren er niet voldoende studies beschikbaar om concentraties van chinolinezuur (*quinolinic acid*; QA) apart te onderzoeken in bloed of CSF. Indien deze studies echter gecombineerd werden, gingen concentraties van QA in de richting van lagere niveaus in patiënten met AD-dementie, al was dit verschil ten opzichte van cognitief gezonde controles niet significant. Associaties met cognitieve testcores waren over het algemeen niet significant. Deze resultaten suggereren dat AD-dementie geassocieerd is met lagere bloedspiegels van verschillende KP-metaboliëten.

Naast associaties met leeftijd en cognitie, werden in **hoofdstuk 2 en 3** suggesties gegeven voor toekomstig onderzoek. Zo waren bijna alle onderzoeken cross-sectioneel en slechts een klein aantal van de geïncludeerde onderzoeken onderzocht associaties met andere kynurenines (bijv. antranilzuur (*anthranilic acid*; AA), 3-hydroxyantranilzuur (*3-hydroxyanthranilic acid*; 3-HAA) en picolinezuur (*picolinic acid*; PIC) en relevante ratios in bloed, terwijl kynurenines in andere weefsels (bijv. CSF, post-mortem hersenweefsel) nog minder vaak werden onderzocht. Met betrekking tot **hoofdstuk 3** corrigeerden de meeste studies die werden geïncludeerd, en dan met name de oudere studies, niet voor belangrijke confounders zoals leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, nierfunctie en leefstijlfactoren. Bovendien betroffen de meeste onderzoeken personen met AD-dementie en is het belangrijk dat in toekomstig onderzoek andere vormen van dementie, zoals vasculaire dementie, Lewy body-dementie en frontotemporale dementie ook meer aandacht krijgen.

#### *Deel 2 De kynurenine-route en pathologische markers.*

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we associaties tussen kynurenines en pathologische markers onderzocht. In **hoofdstuk 4** bestudeerden we correlaties tussen kynurenines in plasma en CSF en hun associaties met CSF-A $\beta_{1-42}$  en tau in 138 patiënten van de geheugenkliniek die het hele cognitieve spectrum bestrijken, van subjectieve cognitieve achteruitgang tot milde cognitieve stoornis en dementie. Plasma concentraties van TRP, alle kynurenines, KTR en neopterine waren allemaal positief gecorreleerd met hun concentraties in CSF. Daarnaast waren verschillende kynurenines statistisch significant maar zwak gecorreleerd met AD CSF-markers A $\beta_{1-42}$ , totale tau (T-tau) of gefosforyleerd tau (P-tau). Zo waren de plasma spiegels van het KA/QA-ratio negatief gecorreleerd met A $\beta_{1-42}$ . Plasma concentraties van TRP waren negatief gecorreleerd met T-tau en KYN met P-tau. Met betrekking tot CSF waren de niveaus van KYN, KA en KTR allemaal positief gecorreleerd met A $\beta_{1-42}$ . Tot slot waren TRP en KYN negatief en was neopterine positief gecorreleerd met P-tau.

**Hoofdstuk 5** presenteerde de cross-sectionele analyses tussen kynurenines in plasma en markers van neurodegeneratie, witte stof hyperintensiteiten (WMH), en cerebral small vessel disease (cSVD) op MRI in 1618 oudere volwassenen van de Maastricht Studie. Hogere niveaus van TRP, KYN en 3-HAA waren geassocieerd met een lager CSF-volume, wat wijst op minder

neurodegeneratie. Bovendien werden ook niet-lineaire associaties gevonden van TRP, KYN, KA, AA, QA en neopterine met CSF. XA was alleen bij oudere volwassenen negatief geassocieerd met CSF-volume. Daarnaast werden voor XA en 3-HAA negatieve associaties met CSF gevonden in mannen. Voor AA werden alleen in mannen positieve associaties met CSF gevonden, terwijl voor QA alleen in vrouwen een negatieve associatie met CSF werd gevonden. Deze associaties waren onafhankelijk van de glucose metabolisme status. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor associaties met volumes van WMH of met de aanwezigheid van cSMD.

### *Deel 3 Associaties van kynurenines met klinische uitkomsten - Een trans diagnostische benadering.*

In het derde deel van dit proefschrift hebben we associaties onderzocht tussen een uitgebreid aantal kynurenines en cognitieve en affectieve symptomatologie in meerdere relatief grote cohortstudies, waaronder relatief gezonde ouderen, patiënten na een beroerte en patiënten van de geheugenkliniek.

**Hoofdstuk 6** presenteerde de cross-sectionele associaties tussen kynurenines in plasma en de aanwezigheid van een cognitieve stoornis en cognitieve domeinscores in 2358 deelnemers van de Maastricht Studie. Effectmodificatie door glucose metabolisme status werd gevonden voor verschillende associaties tussen kynurenines en de aanwezigheid van een cognitieve stoornis. Met die reden werden de analyses gestratificeerd onderzocht in deelnemers met een normale glucose tolerantie, prediabetes en type 2 diabetes. Bij personen met prediabetes waren 3-HK en 3-HAA geassocieerd met een lagere kans op het hebben van een cognitieve stoornis. Bij personen met diabetes type 2 waren KYN, 3-HK, KA, XA en 3-HAA allemaal geassocieerd met een lagere kans op het hebben van een cognitieve stoornis. KA en XA werden ook geassocieerd met een betere executieve functie/aandacht. Er werden daarentegen geen associaties gevonden in personen met een normaal glucose metabolisme. Lage niveaus van kynurenines zijn mogelijk betrokken in de associatie tussen diabetes type 2 en cognitieve achteruitgang, maar dit moet verder worden onderzocht.

In **hoofdstuk 7** hebben we onderzoek gedaan naar de mogelijke rol van kynurenines als vroege markers voor veranderingen in het cognitief functioneren na een beroerte (PSCI). Voor deze studie gebruikten we gegevens van 198 patiënten die gedurende een periode van 3 jaar na het hebben van beroerte werden gevolgd. Op baseline, 3 maanden na de beroerte, waren hogere niveaus van AA geassocieerd met een beter episodisch geheugen. Bovendien werd een lineair-kwadratische associatie gevonden van de KA/QA-ratio met episodisch geheugen, met sterkere positieve associaties bij extremere waarden. Hogere niveaus van KA waren geassocieerd met een betere verwerkingssnelheid bij vrouwen, maar niet bij mannen. Deze associaties veranderden niet gedurende de periode van 3 jaar na de beroerte. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor associaties tussen kynurenines en de kans op PSCI of met prestaties op het gebied van executief functioneren.

In **hoofdstuk 8** werden cross-sectionele associaties tussen kynurenines in plasma en affectieve symptomatologie onderzocht in 768 patiënten met cognitieve klachten van de geheugenkliniek. Hogere concentraties van XA, PIC, KA/QA, KA/KYN en XA/QA waren geassocieerd met minder depressieve symptomen zoals gerapporteerd door de patiënt. Daarnaast waren hogere niveaus van KA geassocieerd met lagere niveaus van angst, zoals

gerapporteerd door de informant van de patiënt. Deze resultaten waren onafhankelijk van de diagnose. Hoewel de exacte mechanismen van kynurenines in zowel cognitieve als affectieve symptomatologie nog steeds onduidelijk zijn, suggereren onze bevindingen dat hogere niveaus van kynurenines geassocieerd zijn met een lagere aanwezigheid van affectieve symptomen in patiënten in verschillende fasen van cognitieve achteruitgang. Echter, gezien de exploratieve aard van deze en andere bevindingen uit het derde deel van dit proefschrift, dienen deze resultaten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden en dienen zij geverifieerd te worden in andere, bij voorkeur prospectieve, studies.

In **hoofdstuk 9** werden de belangrijkste bevindingen van de studies die werden uitgevoerd in het kader van dit proefschrift, hun sterke punten en beperkingen, en richtingen voor toekomstig onderzoek besproken.



