

Biomarkers of Alzheimer's Disease

Citation for published version (APA):

Bos, I. (2018). *Biomarkers of Alzheimer's Disease: relations with vascular factors and cognition in the pre-dementia stages*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Proefschriftmaken.nl | Uitgeverij Boxpress. <https://doi.org/10.26481/dis.20181012ib>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20181012ib](https://doi.org/10.26481/dis.20181012ib)

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

Biomarkers have greatly improved our understanding of the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD). However, there are still gaps in current knowledge as biomarker studies thus far have mainly focused on the classical pathological hallmarks of AD: amyloid- β (A β) plaques and neurofibrillary tangles. In this thesis, we examined how vascular and neurodegenerative mechanisms relate to established AD biomarkers (A β and tau) and to cognitive decline in the pre-dementia stages. To investigate this on a large scale we reused and combined existing data in the context of the European Medical Information Framework for AD (EMIF-AD) project, which is described in part I. In part II, we concentrated on the relationship between vascular risk factors and pathology with AD biomarkers. Part III centers around established and novel biomarkers in cerebrospinal fluid (CSF) and how they relate to cognition.

To overcome current challenges in AD research powerful and generalizable analyses should be conducted, which require large scaled databases. Such voluminous datasets can be realized by reusing and combining existing data. In **chapter 2**, we described the EMIF-AD infrastructure which served as the methodological backbone of this thesis. The facilities developed in the context of EMIF-AD include an online catalogue with meta-data of cohorts, a data platform for storage of harmonized subject-level data, and the AD-Switchbox which allows for pooled analyses on local databases. **Chapter 3** concentrates on one of the major studies of EMIF-AD: the EMIF-AD Multimodal Biomarker Discovery (EMIF-AD MBD) study. In this study data from 1221 individuals originating from 11 cohort studies across Europe were combined. Clinical data was harmonized and plasma, DNA and CSF samples and MRI scans were analyzed centrally. The first analyses on the clinical data confirm the central roles of A β and *APOE* ϵ 4 in AD pathogenesis. The planned multimodal analyses will provide new insights into underlying mechanisms of AD and facilitate the discovery of new AD biomarkers.

To increase insight into possible vascular contributions to pre-dementia AD, we investigated the relations between vascular risk factors, vascular pathology, AD biomarkers and cognition. In **chapter 4**, we combined data from 14 studies which resulted in a dataset containing 1394 individuals with Mild Cognitive Impairment (MCI). We showed that in individuals with a high likelihood of AD according to their biomarker profile depression, obesity and hypercholesterolemia occurred less frequent compared to individuals with a low likelihood of AD. None of the ten assessed risk factors were associated with a high-AD-likelihood biomarker profile. Moreover, we found that only alcohol intake increased the risk of cognitive decline regardless of AD pathology. Overall these findings suggest that vascular risk factors play a limited role in the prodromal AD stage. Next, as described

in **chapter 5**, we tested whether vascular risk factors might play a role in an earlier disease stage, the preclinical stage. In this study, we investigated the relationship between vascular risk factors, AD biomarkers and cognition in 433 cognitively normal participants from the longitudinal studies at the Knight Alzheimer's Disease Research Center at Washington University in St. Louis. We found that obesity was less common among individuals who had tau pathology and that cardiovascular disorders were more common in individuals with abnormal AD biomarkers, compared to individuals with normal AD biomarkers. Moreover, hypertension, lack of obesity and a high vascular risk score were associated with a faster increase in tau pathology over time, particularly in individuals who already had amyloid pathology. This suggests that treatment of these factors may be considered as secondary prevention strategy for AD. In **chapter 6**, we focused on the interrelationship between $A\beta$ and white matter hyperintensities (WMH), which are a pathological hallmark of cerebrovascular disease. In this study, we examined the data of 271 non-demented memory clinic patients and found an additive association of $A\beta$ and WMH on medial temporal lobe atrophy. Regarding cognitive decline, we found that both pathologies were of influence, but when both present the effect were not stronger. These findings may have implications for the short-term prognosis of memory clinic patients.

To obtain a better understanding of the temporal pattern of pathologies involved in AD pathophysiology and how these might affect cognition, we examined how established and novel AD biomarkers are related to each other and to cognitive decline. In **chapter 7**, we investigated in a combined dataset consisting of 907 cognitively normal individuals whether $A\beta$ and tau influenced cognitive test performance. We found that $A\beta$ negatively influenced performance on four neuropsychological tests, whereas we found no influence of tau on cognitive tests. Consequently, we created novel normative data for these four tests based on individuals without $A\beta$ pathology. For memory tests the novel norms yielded more sensitive in identifying individuals at risk of progression to dementia than traditional published norms. In the study described in **chapter 8**, we included 770 individuals across the clinical AD spectrum and investigated the relationship between $A\beta$ status, *APOE* $\epsilon 4$ carriership and cognition with novel cerebrospinal fluid markers of synaptic dysfunction (Neurogranin, Ng), axonal degeneration (Neurofilament-light, NFL) and astroglial activation (YKL-40). We showed that axonal degeneration, synaptic dysfunction and astroglial activation are involved in AD pathophysiology already in the preclinical stage and that all three markers are associated with cognitive decline. In **chapter 9**, we characterized individuals with MCI with AD-like neuronal injury but without evidence of amyloid pathology, who are often referred to as having Suspected Non-Alzheimer's Disease Pathophysiology (SNAP). We included 584 individuals with normal cognition or MCI from eight different cohorts in which we analyzed established and novel CSF biomarkers and performed cluster analyses on CSF markers to define SNAP subgroups. MCI-SNAP showed evidence of amyloid production as they had strongly increased levels

of non-aggregating forms of A β isoforms in CSF, compared to the control group. Cluster analyses identified three SNAP subgroups that differed on the degree in neuronal activity. These findings suggest that MCI-SNAP is a heterogeneous condition that warrants further investigation.

Chapter 10, provides a general discussion of our findings, the implications for scientific research, prevention trials and clinical practice.

Nederlandse samenvatting

Biomarkers hebben de kennis en het inzicht in de ziekte van Alzheimer (AD) vergroot. Desalniettemin begrijpen we nog niet alles rondom deze ziekte, met name omdat de tot nu toe uitgevoerde biomarker studies zich met name gericht op de klassieke pathologische kenmerken van AD: amyloid- β ($A\beta$) “plaques” en neurofibrillaire “tangles”. In dit proefschrift hebben we onderzocht hoe vasculaire en neurodegeneratieve processen zich verhouden tot de traditionele AD biomarkers ($A\beta$ en tau) en cognitieve achteruitgang in de pre-dementie fases. Om dit op grote schaal te kunnen onderzoeken hebben we bestaande data hergebruikt en gecombineerd in het kader van het European Medical Information Framework for AD (EMIF-AD) project dat wordt beschreven in deel I. In deel II concentreerden we ons op de relatie tussen vasculaire risicofactoren, vasculaire pathologie en AD biomarkers. Deel III richt zich op traditionele en nieuwe AD biomarkers in het hersenvocht en hoe deze zich verhouden tot cognitieve achteruitgang.

Om het wetenschappelijk onderzoek rondom AD verder te helpen zijn krachtige en generaliseerbare statistische analyses nodig. Dergelijke analyses kunnen enkel uitgevoerd worden in grootschalige databases, welke gerealiseerd kunnen worden door het combineren van bestaande data. In **hoofdstuk 2** beschreven we de EMIF-AD infrastructuur die als methodologische basis diende voor dit proefschrift. De EMIF-AD infrastructuur bevat een online catalogus met meta-data over cohorten, een dataplatform voor de opslag van geharmoniseerde subject-level data en de “AD-Switchbox” die gepoolde analyses op lokale databases mogelijk maakt. **Hoofdstuk 3** richt zich op een grote studie binnen EMIF-AD: “EMIF-AD Multimodal Biomarker Discovery” (EMIF-AD MBD) studie. In deze studie is data van 1221 oudere volwassenen van boven de 50 jaar, die oorspronkelijk onderdeel uitmaakten van 11 verschillende cohortstudies, samengevoegd. Klinische data is geharmoniseerd en MRI-scans, plasma-, DNA- en CSF-monsters zijn centraal geanalyseerd. De klinische data bevestigde de centrale rollen van $A\beta$ en *APOE* $\epsilon 4$ in de pathogenese van AD. De geplande multimodale analyses uitgevoerd zullen nieuwe inzichten verstrekken over de onderliggende mechanismes van AD.

Om de invloed van vasculaire aandoeningen op pre-dementie AD beter te begrijpen hebben we de relaties tussen vasculaire risicofactoren, vasculaire pathologie, AD biomarkers en cognitie onderzocht. In **hoofdstuk 4** hebben we data van 14 cohortstudies gecombineerd wat resulteerde in een dataset met gegevens over 1394 personen met lichte cognitieve stoornissen (MCI). In deze studie toonden wij aan dat depressie, obesitas en hypercholesterolemie minder vaak voor kwamen bij personen met een hoog-risico-AD biomarker-profiel in vergelijking met personen met een laag-risico-AD biomarker-profiel. Geen van de tien onderzochte risicofactoren kwam vaker voor bij mensen met een hoog-

risico-AD biomarker profiel. Verder vonden we dat alleen alcohol gebruik het risico op cognitieve achteruitgang vergrootte, onafhankelijk van AD biomarkers. Samen suggereren deze bevindingen dat vasculaire risicofactoren wellicht een beperkte invloed hebben in het MCI-stadium. Daarom hebben we vervolgens, zoals beschreven in **hoofdstuk 5**, een studie uitgevoerd naar de relatie tussen vasculaire risicofactoren, AD biomarkers en cognitie in cognitieve gezonde vrijwilligers. Voor deze studie hebben we data van 433 deelnemers van de longitudinale studies bij het Knight Alzheimer's Disease Research Center bij Washington University in St. Louis gebruikt. We toonden aan dat obesitas minder vaak voorkwam bij mensen met tau pathologie en dat cardiovasculaire aandoeningen vaker voorkwamen bij mensen met A β en tau pathologie, in vergelijking met mensen met normale AD biomarkerwaarden. Verder vonden we dat hypertensie, gebrek aan obesitas en een hoge vasculaire risicoscore waren geassocieerd met een snellere toename van tau pathologie over de tijd, in het bijzonder bij mensen die al A β pathologie hadden. Gezien deze bevindingen zouden secundaire preventie strategieën voor AD zich kunnen richten op behandeling van deze factoren in de vroege fase van de ziekte. In **hoofdstuk 6** hebben we ons gericht op de relatie tussen A β en witte stof hyperintensiteiten (WMH), welke pathologische kenmerken van cerebrovasculaire aandoeningen zijn. In deze studie hebben we data van 271 geheugenpoli patiënten zonder dementie geanalyseerd, waaruit bleek dat zowel A β en WMH pathologie invloed hadden op atrofie van de mediale temporale hersenkwab en als ze beiden aanwezig waren dan werd de invloed versterkt. Wat betreft cognitieve achteruitgang vonden we dat zowel A β als WMH hierop een invloed hadden, maar ze versterkten elkaar niet. Deze bevindingen zouden implicaties kunnen hebben voor de korte termijn prognose van geheugenpoli patiënten.

Om het inzicht te vergroten wat betreft het temporele patroon van AD pathologieën en de mogelijke invloed op cognitie, hebben we onderzocht hoe traditionele en nieuwe AD biomarkers zich tot elkaar verhouden en tot cognitieve achteruitgang. In **hoofdstuk 7**, hebben we in een gecombineerde dataset bestaande uit 907 cognitief gezonde ouderen, de invloed van A β en tau op cognitieve prestaties onderzocht. We vonden dat A β een negatieve invloed had op de prestaties bij vier neuropsychologische testen. Daarentegen vonden we geen invloed van tau op cognitie in deze vroege fase van de ziekte. Vervolgens hebben we onderzocht of normen voor cognitieve tests gebaseerd op mensen zonder A β pathologie de vroege detectie van dementie zou kunnen verbeteren. Voor geheugentesten bleken de nieuwe normen gevoeliger in het identificeren van mensen met een risico op het ontwikkelen van dementie, in vergelijking met traditionele normen. In **hoofdstuk 8** beschrijven we een studie waarbij data is gebruikt van 770 ouderen in verschillende cognitieve stadia van AD waarbij we de relatie tussen A β status, APOE ϵ 4 dragerschap en cognitie met biomarkers in hersenvocht voor synaptische disfunctie (Neurogranin, Ng), axonale degeneratie (Neurofilament-light, NFL) en astrogliale activiteit (YKL-40) onderzochten. In deze studie toonden we aan dat de processen axonale degeneratie, synaptische

dysfunctie en astrogliale activiteit al in de vroege, preklinische, fase van AD een rol spelen, alsmede dat alle drie deze processen een invloed hebben op cognitieve achteruitgang. In **hoofdstuk 9** hebben we ons gericht op personen met MCI die AD gerelateerde neuronale schade hadden maar normale A β biomarkers hadden, een biomarker subtype dat kan worden aangeduid als ‘Suspected Non-Alzheimer’s Disease Pathophysiology’ (SNAP). In deze studie hebben we 584 mensen met normale cognitie of MCI geïnccludeerd van acht verschillende cohorten waarin we traditionele en nieuwe biomarkers in het hersenvocht hebben onderzocht en cluster analyses hebben uitgevoerd om SNAP-subtypes te definiëren. We vonden dat MCI-SNAP zich kenmerkte door een sterk verhoogd niveau van niet-klonterende vormen van A β isoformen in het hersenvocht, in vergelijking met de controlegroep. De cluster analyses identificeerden drie SNAP subgroepen die verschillen in de mate van neuronale activiteit. Deze bevindingen laten zien dat MCI-SNAP een heterogene staat is die verder onderzocht behoort.

Hoofdstuk 10 biedt een algemene discussie van de resultaten van alle aparte hoofdstukken en de implicaties voor wetenschappelijk onderzoek, medicijnstudies en de klinische praktijk.