

Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease

Citation for published version (APA):

Banning, L. C. P. (2019). *Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: associations with biomarkers*. Ridderprint BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20191220lb>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191220lb](https://doi.org/10.26481/dis.20191220lb)

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

Nearly all patients with Alzheimer's diseases (AD) develop neuropsychiatric symptoms (NPS) over the disease course, which also includes prodromal phases. NPS are associated with negative disease outcomes, such as faster disease progression, earlier institutionalization, increased caregiver distress and burden, and lower quality of life. Although it is now well-acknowledged that NPS are integral parts of the phenotype of AD, their etiology remains unclear. In the last decades, two types of developments provided the opportunity to examine the relationship between AD pathology and NPS: first, the development of in vivo biomarkers, as proxies for disease pathology, and secondly, large cohort studies that allowed maximization of scope and quality of AD-NPS research. Such well-defined and representative cohort studies were utilized in this thesis, such as the Dutch BioBank Alzheimer Center Limburg (BB ACL) study, the Clinical Course of Cognition and Comorbidity in Mild Cognitive Impairment (4C-MCI study), the Parelsnoer Institute – Neurodegenerative Diseases (PSI-NDZ), and two large US databases, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and the Uniform Data Set of the National Alzheimer's Coordinating Centre (UDS-NACC).

This thesis is an answer to the call of the expert panel of the Alzheimer's Association to systematically test the underlying neurobiological mechanisms of NPS in AD. In the first part, we provided an up-to-date overview of the literature regarding the AD-NPS association. In the second part, we examined the AD-NPS association across the AD spectrum, first in a cross-sectional manner and thereafter with longitudinal data. In the final part of this thesis, we related NPS to Health-Related Quality of Life (HRQoL) and we described the design and cohort characteristics of the BB ACL study, Maastricht, the Netherlands.

In **chapter 2** we analyzed data from 53 studies and calculated pooled estimates on the association of apolipoprotein (APOE) $\epsilon 4$ genotype and NPS. No association between APOE $\epsilon 4$ and depression, anxiety, apathy, agitation, irritability, or sleep disturbances in cognitively impaired subjects was found. Thus, NPS cannot be explained by a single gene.

In **chapter 3** the recent NIA-AA AT(N) classification scheme was used as a framework to systematically examine the literature on the AD-NPS topic, including 45 studies. AD biomarkers were classified as A markers (amyloid- β levels in cerebrospinal fluid (CSF) or on PET scans), T markers (CSF phosphorylated tau (p-tau) or tau PET), or N markers (hippocampal atrophy on MRI scans or CSF total tau (t-tau)). Depression and sleep disturbances were not related to AT(N) markers. Apathy was associated with A markers

(PET, not CSF). Conflicting findings were reported for apathy and T(N) markers; anxiety and A(N) markers; and between agitation and irritability and A markers. Agitation and irritability were not associated with T(N) markers.

The included studies in the meta-analysis and systematic review differed from each other in terms of study design, such as sample composition and the way that biomarkers and NPS were assessed, and the statistical approaches that were utilized. An association between pathology and NPS would imply that NPS are non-cognitive manifestations of underlying AD pathology, where NPS could either be a cause or effect of the pathology. In contrast, no association between AD pathology and NPS suggests that factors other than AD-specific pathology would lead to these symptoms. In **chapter 4** we studied the relation between AD pathology and NPS across the AD spectrum in two large independent studies, utilizing the neuropsychiatric inventory to assess NPS. We also examined whether and how disease severity influences this relationship. Again, depression and sleep disturbances were not associated with AD pathology, and neither were agitation and irritability. Anxiety and apathy were associated with AD biomarkers, although these associations were mediated by Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. This suggests that the association between AD pathology and anxiety and apathy might be explained by disease severity.

A caveat with these cross-sectional analyses is that they do not capture the fluctuating nature of NPS. That is, the presentation of NPS does not only differ *between* persons, but also *within* a person over time: symptoms may persist, remit, or recur episodically. In **chapter 5**, growth mixture modeling was used to identify trajectories of depression and apathy over time in two large independent cohorts. In both studies, multiple classes (i.e. trajectories) were identified, with the largest classes being stable low or no probability of apathy and depression over time. The other classes included (steep) in- or decreasing symptoms over time. The reliable biomarker measurements that were available in one of the two cohorts were then related to these trajectories. Baseline AD pathology was related with de novo or increasing symptoms of depression and apathy over a 5-year time period. This suggests that depression and apathy are consequences of underlying AD pathology, although we should remain cautious with making such causal inferences.

The impact of NPS, cognitive functioning, and somatic comorbidities on Health-Related Quality of Life (HRQoL) was examined in **chapter 6**. Agitation was most strongly associated with HRQoL over a 3-year time period, followed by appetite and eating abnormalities, and sensory impairments. Cognitive functioning was not associated with HRQoL over time. Importantly, HRQoL was also shown to fluctuate over time: an initial increase of HRQoL

was observed during the first year, followed by a decrease in later years. Thus, it should be emphasized that patients need to be adequately monitored over time.

The design of the prospective cohort BB ACL study and patient characteristics of the first 855 patients that were included is presented in **chapter 7**. BB ACL includes a broad range of clinical and biobank data, and is embedded in regular patient care. The sample includes patients ranging from subjective cognitive decline (SCD) to mild dementia. The study provides valuable opportunities for future research.

Overall, the studies in this thesis contribute to the ongoing debate in the literature with regard to the etiology of NPS, and provide important starting points for future research.

NEDERLANDSE SAMENVATTING (DUTCH SUMMARY)

De meeste mensen met de ziekte van Alzheimer (AD) ontwikkelen neuropsychiatrische symptomen (NPS) gedurende het ziekteproces – waaronder ook in de pre-dementie fase. De aanwezigheid van NPS hangt negatief samen met ziekte-uitkomsten, zoals een snellere progressie van het ziektebeloop, eerdere opname in een verpleeghuis, en een lagere kwaliteit van leven. Hoewel NPS nu als een belangrijk aspect van AD worden erkend, is hun etiologie nog altijd onduidelijk. In de laatste jaren zijn er twee ontwikkelingen geweest die de mogelijkheid om de relatie tussen AD pathologie en NPS te onderzoeken hebben bevorderd: allereerst, de ontwikkeling van *in vivo* biomarkers, welke AD pathologie gedurende het leven kunnen meten, en ten tweede, grote cohort studies welke de omvang en kwaliteit van AD-NPS onderzoek hebben vergroot. In dit proefschrift is gebruik gemaakt van goed gekarakteriseerde en representatieve cohorten, te weten de Nederlandse “BioBank Alzheimer Center Limburg” (BB ACL) studie, de “Clinical Course of Cognition and Comorbidity in Mild Cognitive Impairment” (4C-MCI) studie, de “Parelsnoer Institute – Neurodegenerative Diseases” (PSI-NDZ) studie, en twee grote Amerikaanse databases, de “Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative” (ADNI) en de “Uniform Data Set of the National Alzheimer’s Coordinating Centre” (UDS-NACC).

Dit proefschrift is een reactie op de oproep van een expert commissie van de Alzheimer’s Association om de onderliggende neurobiologische mechanismen van NPS in AD op systematische wijze te onderzoeken. In het eerste deel van dit proefschrift geven we een overzicht van de huidige stand van zaken in de AD-NPS literatuur. In het tweede deel onderzochten we de AD-NPS associatie bij mensen die zich op het spectrum van AD bevinden, eerst op een cross-sectionele manier en daarna met longitudinale data. In het laatste deel van dit proefschrift relateerden we NPS aan kwaliteit van leven en hebben we het design en cohort karakteristieken van de BB ACL studie beschreven.

In **hoofdstuk 2** analyseerden we data van 53 studies en berekenden we gepoolde schattingen van de associatie tussen apolipoproteïn (APOE) $\epsilon 4$ genotype en NPS. Er werd geen associatie tussen APOE $\epsilon 4$ en symptomen als depressie, angst, apathie, agitatie, prikkelbaarheid, of slaapstoornissen gevonden in personen met een cognitieve stoornis. NPS kunnen dus niet door één enkel gen verklaard worden.

In **hoofdstuk 3** werd het recentelijk gepubliceerde NIA-AA AT(N) classificatie framework gebruikt om de NPS-AD literatuur op een systematische wijze te bekijken, daarbij 45 studies inkluderend. AD biomarkers werden geclassificeerd als A markers (amyloïde- β levels in

hersenvocht (CSF) of op PET scans), T markers (gefosforyleerd tau eiwit in CSF (p-tau) of tau PET), of N markers (atrofie van de hippocampus op MRI scans, of CSF tau (t-tau)). Depressie en slaap stoornissen waren niet geassocieerd met AT(N) markers. Apathie was geassocieerd met A markers (enkel op PET scans, niet in CSF). Tegenstrijdige resultaten werden gevonden voor apathie en T(N) markers; angst en A(N) markers; en tussen agitatie en prikkelbaarheid en A markers. Agitatie en prikkelbaarheid waren niet geassocieerd met T(N) markers.

De studies welke geïnccludeerd werden in de meta-analyse en systematische review toonden onderlinge verschillen wat betreft hun studie design, zoals de manier waarop de steekproef was samengesteld alsook in de manier waarop de biomarkers en NPS werden gemeten, en in de gekozen statistische analyses. Een associatie tussen AD pathologie en NPS zou impliceren dat NPS niet-cognitieve uitingen zijn van onderliggende AD pathologie, waarbij NPS zowel een oorzaak als gevolg van AD pathologie kan zijn. Geen associatie zou daarentegen suggereren dat NPS door andere factoren dan AD pathologie worden veroorzaakt. In **hoofdstuk 4** bestudeerden we de associatie tussen AD pathologie en NPS over het AD spectrum in twee grote onafhankelijke studies, welke de “neuropsychiatric inventory” (NPI) gebruikten om NPS vast te stellen. We onderzochten tevens *of* en *hoe* ziekte-ernst deze relatie beïnvloedt. Opnieuw vonden we geen associatie tussen depressie en slaap stoornissen en AD pathologie, en ook niet voor agitatie en prikkelbaarheid. Angst en apathie waren wel geassocieerd met AD biomarkers, hoewel deze associaties gemedieerd waren door de Mini-Mental State Examinatie (MMSE). Dit suggereert dat de associatie tussen AD pathologie en angst en apathie verklaard zou kunnen worden door ziekte-ernst.

Een limitatie van deze cross-sectionele analyses is dat ze de fluctuerende aard van NPS niet weten te vangen. De presentatie van NPS verschilt namelijk niet alleen *tussen* personen, maar ook *binnen* één persoon over de tijd: symptomen kunnen aanhouden, afnemen, of af en toe voorkomen. In **hoofdstuk 5** gebruikten we “growth mixture modeling” in twee grote cohortstudies, om trajecten van depressie en apathie te identificeren. In beide studies werden meerdere groepen (trajecten) geïdentificeerd, waarbij de grootste groep een stabiel lage of zelfs geen kans op apathie of depressie over tijd had. De overige groepen lieten een (sterke) toe- of afname van symptomen over tijd zien. De betrouwbare biomarker metingen welke beschikbaar waren in één van de twee cohorten werden daarna gerelateerd aan deze NPS trajecten. Baseline AD pathologie was geassocieerd met nieuwe of toenemende symptomen van depressie en apathie over een 5-jaar follow-up periode. Dit suggereert dat onderliggende AD pathologie symptomen als depressie en apathie veroorzaakt, hoewel we waakzaam en voorzichtig moeten blijven wanneer we zulke causale interferenties maken.

De impact van NPS, cognitief functioneren, en somatische comorbiditeiten op (gezondheidsgerelateerde) kwaliteit van leven (HRQoL) werd onderzocht in **hoofdstuk 6**. Agitatie was het sterkst geassocieerd met HRQoL over een 3-jarige periode, gevolgd door abnormaliteiten in het eetgedrag en sensorische stoornissen. Cognitief functioneren was niet geassocieerd met HRQoL over tijd. Belangrijk is dat HRQoL over de tijd fluctueerde: waar het eerste jaar een toename van HRQoL werd geobserveerd, werd dit gevolgd door een afname in latere jaren. Patiënten moeten dus over de tijd adequaat gemonitord en gevolgd worden.

Het design van de prospectieve cohort studie BB ACL en karakteristieken van de eerste 855 geïncludeerd patiënten zijn in **hoofdstuk 7** beschreven. BB ACL omvat een breed scala aan klinische en biobank data, en is ingebed in reguliere patiëntenzorg. De studie includeert patiënten met subjectieve cognitieve achteruitgang tot aan de milde dementie fase. Deze studie biedt veel mogelijkheden voor toekomstig onderzoek.

De studies in dit proefschrift dragen bij aan de discussie in de literatuur betreffende de etiologie van NPS, en geven daarnaast ook belangrijke startpunten voor toekomstig onderzoek.