

Summary & Samenvatting

ENGLISH SUMMARY

As our life expectancy rises, the prevalence of common age-related brain diseases such as cognitive decline, dementia and neurovascular disease will increase. Effective preventive and curative interventions are scarce, whilst causative factors remain largely unknown. The role of cerebral white matter in age-related diseases has been established. However, macrostructural white matter changes, which are visible on a conventional MRI, constitute only the tip of the iceberg of the white matter pathology that have occurred. Recently, it has become possible to investigate white matter microstructural changes, thought of as an earlier and more sensitive markers, using diffusion-weighted MRI. It is hypothesized that white matter microstructural damage lead to loss of communication between different cortical networks, resulting in ‘disconnectivity’ leading to age-related brain diseases. Population data on determinants of white matter microstructural changes globally but in particular in specific white matter tracts in middle-aged and elderly persons were scarce.

The aims of the studies described in this thesis were to study determinants of global and tract-specific white matter microstructural damage, and to investigate the link between white matter microstructural damage and age-related brain diseases. The studies were embedded within the Rotterdam Study, which is a large population-based cohort study since 1990, investigating causes and consequences of diseases in the elderly.

In **chapter 2** determinants (in which we focused on aging and systemic influences on the brain) of white matter microstructural changes were described. To establish reference values of change in diffusion-weighted MRI measures in aging we performed a longitudinal analysis in **chapter 2.1**. I found loss of white matter microstructural integrity widespread in the brain. Global fractional anisotropy (FA) decreased, MD increased after 2 years of follow-up. The small vessels in kidney and retina are similar with anatomical and hemodynamic similarities. In **chapter 2.2 and chapter 2.3** I found that both kidney function and retinal vessel calibers associated with white matter microstructural integrity respectively. The association between reduced kidney function and poorer white matter microstructure was throughout the brain and partly driven by cardiovascular risk factors. In **chapter 2.3** I found that wider venules and narrower arterioles were related to reduced white matter microstructural integrity. This suggests that white matter microvascular damage is more widespread than visually detectable as white matter hyperintensities. In **chapter 2.4** focusing on lung function and white matter microstructure we found tract-specific differences. Reduced lung function related to a low white matter microstructural integrity, in particular in the association tracts. This may be explained by the location of the association tracts in watershed areas making these tracts more susceptible to vascular damage. In **chapter 2.5** the association between thyroid hormones and brain changes was assessed. I found

an age-dependent effect of free thyroxine (FT4). Higher FT4 levels were associated with larger brain volumes and higher white matter microstructural integrity in younger individuals, but not in the elderly. Adjusting for cardiovascular risk factors did not change the estimates marginally pointing towards other pathways explaining the found association.

Chapter 3 of this thesis was dedicated to the relation of white matter microstructural integrity and age-related brain diseases. Higher age, stroke and cardiovascular risk factors were related to mild cognitive impairment (MCI) in **chapter 3.1**. In addition, persons with MCI, in particular amnesic MCI had larger white matter hyperintensity load, poorer global white matter microstructural integrity and more lacunar infarcts than cognitively healthy participants. These results highlight the importance of vascular factors in early phases of dementia. Next, in **chapter 3.2** I investigated the link between white matter microstructure and cognition and found that reduced white matter microstructural integrity throughout the brain, but mainly in the association and projection tracts related to poorer cognition. A similar pattern was found in **chapter 3.3** in which white matter microstructural integrity across the whole brain, but in particular in the association, projection and limbic system tracts related to risk of dementia and with more pronounced cognitive decline. These results indicate that there is an association already in the preclinical phase of dementia and suggest that diffusion-weighted MRI may be useful in risk stratification or even prediction. Since hearing loss is considered a risk factor for dementia, we also studied the relation of white matter microstructural integrity and hearing acuity in middle-aged and elderly persons. In **chapter 3.4** I found that poorer white-matter microstructure, in particular in auditory and language-related association tracts, was significantly associated with worse hearing acuity. In **chapter 3.5** I investigated how white matter microstructural integrity was related to all-cause and cardiovascular mortality in persons free from stroke and dementia. Persons with a lower microstructural integrity, mainly in the association tracts, were at a higher risk of mortality. The associations were most profound for cardiovascular mortality indicating that white matter microstructural integrity is prone to vascular insults. In **chapter 3.6** I aimed to elucidate the associations of the genetic variants underlying cognition with cognitive decline, daily functioning, dementia, parkinsonism, stroke and brain imaging markers. The genetic variants associated with cognition related to cognitive decline, larger intracranial volume, higher educational attainment and associated with a better white matter microstructure. This study suggests that these genetic variants represent both the developmental and degenerative components of cognitive performance. In **chapter 3.7** I tried to make the first step to the clinical implication of brain imaging markers and aimed to evaluate a previously proposed prediction tool namely the Disease State Index (DSI) to predict cognitive decline using imaging and non-imaging features. Best performance of the prediction of global cognitive decline was obtained

using only age as input feature. Adding additional imaging markers did not improve prediction. This calls for other prediction tools, more advanced imaging markers or other analytical approaches in the prediction of age-related diseases.

Finally in **chapter 4** I discuss the main findings of this thesis, methodological considerations, clinical implications, and I make recommendations for future research. My conclusions were firstly that systemic influences relate to a lower white matter microstructural integrity via different pathways. Proposed mechanisms are vascular factors, hypoxia, oxidative stress, inflammation, genetics, or a multifaceted interplay of the previous mentioned mechanisms. Secondly, white matter microstructural integrity (mainly in the association tracts) plays a role in several age-related brain diseases such as cognitive decline, mild cognitive impairment, dementia and hearing loss. Thirdly, using a previously proposed prediction tool, using imaging features on top of age did not improve the prediction of cognitive decline, calling for other prediction tools, more advanced imaging markers or other analytical approaches in prediction modelling.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De levensverwachting van mensen neemt toe en als een gevolg daarvan zullen ook vaak voorkomende aan veroudering-gerelateerde hersenziekten zoals cognitieve achteruitgang, dementie en vasculaire hersenziekten gaan toenemen. Er is nog relatief weinig bekend over de oorzaken van aan veroudering-gerelateerde ziekten en ook preventieve en curatieve interventies zijn schaars. Dat de witte stof van de hersenen een rol speelt in aan veroudering-relateerde hersenziekten is inmiddels aangetoond. Macrostructurele witte stof veranderingen, welke zichtbaar zijn op een conventionele MRI, laten vaak maar een klein gedeelte zien van de opgetreden witte stof schade. Met behulp van een geavanceerde magnetic resonance imaging (MRI) techniek, namelijk een diffusie-gewogen MRI kan men tegenwoordig in een vroeg stadium al kleine veranderingen van de witte stof opsporen die nog niet voor het blote oog waarneembaar zijn en die dus kunnen dienen als vroege markers voor witte stof schade. De hypothese is dat deze microstructurele witte stof veranderingen ervoor zorgen dat verschillende corticale gebieden in de hersenen minder goed met elkaar kunnen communiceren, resulterend in disconnectiviteit wat uiteindelijk kan leiden tot cognitieve klachten en andere aan veroudering-gerelateerde hersenziekten. Bevolkingsstudies in personen van middelbare en oudere leeftijd die deze microstructurele veranderingen van de witte stof globaal, maar ook in specifieke witte stof banen hebben bestudeerd zijn schaars. Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was om met behulp van diffusie-gewogen MRI verschillende factoren van microstructurele witte stof veranderingen te onderzoeken en de relatie van deze microstructurele witte stof veranderingen met aan veroudering-gerelateerde hersenziekten in beeld te brengen. Dit onderzoek heb ik uitgevoerd binnen de Rotterdam Studie, een grote bevolkingsstudie uitgevoerd onder inwoners van middelbare en oudere leeftijd van de wijk Ommoord in Rotterdam. In **hoofdstuk 2** beschrijf ik verschillende determinanten (met focus op de invloed van ouder worden en op systemische invloeden op het brein) van microstructurele witte stof veranderingen. Om referentie waarden van verandering van diffusie-gewogen MRI maten in verouderende hersenen vast te kunnen stellen heb ik in **hoofdstuk 2.1** een longitudinale studie verricht. Ik vond een verslechterde microstructurele witte stof integriteit in vrijwel het gehele brein. Global fractionele anisotropie (FA) nam af, de gemiddelde diffusiviteit (MD) nam toe na 2 jaar.

De kleinste bloedvaten in de nier, retina en de hersenen tonen veel anatomische en hemodynamische overeenkomsten. In **hoofdstuk 2.2 en 2.3** respectievelijk vond ik dat zowel nierfunctie als de diameters van de retinale vaten geassocieerd zijn met microstructurele witte stof veranderingen. De associatie tussen verminderde nierfunctie en een verminderde witte stof integriteit was diffuus aanwezig in het brein, dus niet in bepaalde witte stof banen in het bijzonder, en werd deels verklaard door cardiovasculaire

risicofactoren. In **hoofdstuk 2.3** vond ik dat wijdere retinale venulen (kleine aders) en nauwere arteriolen (kleine slagaders) gerelateerd zijn aan een verminderde microstructurele witte stof integriteit. Dit suggereert dat microvasculaire witte stof veranderingen uitgebreider zijn dan wordt gezien als witte stof hyperintensiteit. In **hoofdstuk 2.4** onderzocht ik de relatie tussen longfunctie en witte stof microstructurele integriteit en vond ik verschillen tussen witte stof banen. Verminderde longfunctie relateerde aan een verminderde witte stof microstructurele integriteit, en dan met name van de associatie vezels. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden door de anatomische locatie van de associatie vezels in waterscheidingsgebieden, waardoor deze witte stof vezels mogelijk meer gevoelig zijn voor vasculaire schade. In **hoofdstuk 2.5** vond ik een leeftijdsafhankelijk effect van het schildklierhormoon vrij thyroxine (FT4). Hogere waarden van FT4 waren geassocieerd met grotere brein volumes en een betere microstructuur van de witte stof in jongere personen, maar niet in oudere mensen. De resultaten werden niet beïnvloed door het corrigeren voor cardiovasculaire factoren en dit wijst erop dat ook andere mechanismen een rol spelen in de gevonden associatie.

Hoofdstuk 3 in dit proefschrift is gewijd aan de relatie tussen witte stof microstructuur en aan leeftijds-gerelateerde hersenziekten. Hogere leeftijd, een herseninfarct in de voorgeschiedenis en het hebben van cardiovasculaire risicofactoren waren gerelateerd aan milde cognitieve stoornis (MCI) in **hoofdstuk 3.1**. Daarbij hadden personen met MCI, in het bijzonder amnestische MCI een groter witte stof hyperintensiteit volume, een slechtere globale microstructurele witte stof integriteit en meer lacunaire infarcten dan cognitief gezonde mensen. Deze resultaten onderstrepen het belang van vasculaire factoren in de vroege fase van dementie. Vervolgens heb ik in **hoofdstuk 3.2** gekeken naar de relatie tussen witte stof microstructuur en cognitief functioneren. Verminderde witte stof microstructuur in het gehele brein, maar met name in de associatie en projectie vezels relateerde aan een verminderd cognitief functioneren. Een vergelijkbaar patroon werd gevonden in **hoofdstuk 3.3** waarin een slechtere witte stof microstructuur in vrijwel het gehele brein maar ook met name in de associatie, projectie en limbische vezels relateerde aan een verhoogd risico op dementia en een verhoogde afname in cognitief functioneren. Deze resultaten indiceren dat er al een associatie is in de preklinische fase van dementie en suggereren dat diffusie-gewogen MRI bruikbaar kan zijn voor risico predictie.

Gehoorverlies wordt gezien als een risicofactor voor dementia en daarom heb ik ook de relatie tussen witte stof microstructuur en gehoorverlies bestudeerd in middelbare en oudere personen. In **hoofdstuk 3.4** vond ik dat een slechtere witte stof microstructuur, met name in aan gehoor en spraak gerelateerde associatie vezels associeerde met een slechtere gehoorfunctie.

In **hoofdstuk 3.5** heb ik onderzocht hoe microstructurele witte stof integriteit relateerde aan sterfte in personen zonder beroerte of dementia. Personen met een mindere

witte stof microstructurele integriteit hadden een hoger risico op sterfte, met name cardiovasculaire sterfte en dit onderstreept nog verder dat de microstructuur van de witte stof gevoelig is voor vasculaire schade.

In **hoofdstuk 3.6** was het doel om de associaties van genetische varianten onderliggend aan cognitie te bestuderen met cognitieve achteruitgang, dagelijks functioneren, dementie, parkinsonisme, beroerte en MRI markers van het brein. De bestudeerde genetische varianten hingen samen met cognitieve achteruitgang, een groter brein volume en een betere educatie. Dit suggereert dat deze genetische varianten zowel de ontwikkelingscomponent als de degeneratieve component van cognitie representeren. Mijn bevindingen in **hoofdstuk 3.2 en 3.3**, gericht op de relatie tussen witte stof microstructuur en cognitie en dementie, worden dus mogelijk naast neurodegeneratie ook deels verklaard door ontwikkelingsfactoren.

In **hoofdstuk 3.7** wilde ik de eerste stap maken naar de klinische bruikbaarheid van brein MRI markers en had ik als doel om een eerder voorgestelde predictie methode genaamd de 'Disease State Index' te gebruiken om cognitieve achteruitgang te voorspellen aan de hand van verschillende markers inclusief MRI markers. Ik vond dat leeftijd de belangrijkste predictor was en dat andere predictors geen toegevoegde waarde hadden in de voorspelling van cognitieve achteruitgang bovenop leeftijd. Dit geeft aan dat voor de predictie van aan verouderings-gerelateerde hersenziekten andere predictie methoden, meer geavanceerdere MRI markers of andere analytische methoden nodig zijn.

Tenslotte, in **hoofdstuk 4** bespreek ik de belangrijkste bevindingen, de methodologische limitaties en de klinische implicaties van dit proefschrift en geef ik suggesties voor verder onderzoek. Mijn belangrijkste conclusies zijn: ten eerste: systemische invloeden buiten het brein zijn consistent geassocieerd met een mindere witte stof microstructurele integriteit. Mogelijke mechanismen zijn via vasculaire factoren, hypoxie, oxidatieve stress, inflammatie, een genetische predispositie of een samenspel van deze mogelijke mechanismen. Ten tweede, de witte stof microstructuur van met name de associatie vezels spelen een rol in vele aan veroudering gerelateerde hersenziekten zoals cognitieve achteruitgang, MCI, dementie en gehoorsverlies. Ten derde, gebruikmakend van een eerder voorgestelde predictie methode, was leeftijd de belangrijkste predictor voor cognitieve achteruitgang en hadden MRI markers bovenop leeftijd geen toegevoegde waarde. Dit roept aan tot andere predictie methoden, meer geavanceerde imaging maten of andere analytische methoden.