

VU Research Portal

Neuroimaging in subjective cognitive decline

Verfaillie, S.C.J.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Verfaillie, S. C. J. (2018). *Neuroimaging in subjective cognitive decline: Incipient Alzheimer's Disease unmasked*.

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 ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

SAMENVATTING EN DISCUSSIE

Het doel van het huidige proefschrift was om de vroegste neurobiologische veranderingen gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer (AD) te onderzoeken met behulp van amyloïd- β positron emissie tomografie (PET), structurele en functionele *magnetic resonance imaging* (MRI) in patiënten met subjectieve cognitieve achteruitgang (SCD). Meer specifiek had dit proefschrift drie doelen: 1) een overzicht bieden van het “Subjective Cognitive Impairment Cohort” (SCIENCe), 2) associaties te onderzoeken tussen structurele en functionele MRI en cognitieve functie en klinische progressie bij individuen met subjectieve cognitieve achteruitgang te onderzoeken (SCD), 3) het meest optimale kinetisch model voor de kwantificatie van amyloïd tracer [^{18}F]florbetapir te onderzoeken, en associaties tussen amyloïd- β en ernst van cognitieve klachten, cognitie en spontane spraak te bekijken.

De belangrijkste bevindingen zijn:

- 1) De SCIENCe-studie bevestigt dat SCD een heterogene groep is, die bestaat uit personen met preklinische AD en subklinische psychiatrische kenmerken, evenals een relatief grote groep met klachten met een minder duidelijke oorsprong.
- 2) Dunnere temporale en pariëtale cortex is geassocieerd met een verhoogd risico op toekomstige klinische progressie naar dementie.
- 3) Een dunnere cortex, vooral in de temporaal kwab, is geassocieerd met een steilere achteruitgang van het geheugen.
- 4) Meer willekeurig georganiseerde grijze stof netwerken zijn geassocieerd met een steilere achteruitgang van taal en globale cognitie
- 5) De aanwezigheid van subjectieve cognitieve achteruitgang is geassocieerd met andere hersenconnectiviteit in hersengebieden die normaal gesproken aangedaan zijn bij de ziekte van Alzheimer
- 6) [^{18}F]florbetapir binding kan robuust worden gekwantificeerd door een omkeerbaar twee weefsels compartiment model.
- 7) Meer amyloïd- β load is geassocieerd met SCD-relateerde zorgen, maar niet met de ernst van cognitieve klachten.
- 8) Individuen met abnormale amyloïd- β accumulatie gebruiken minder specifieke woorden afgeleid van de spontane spraak.

Overzicht

Initiële bevindingen van het SCIENCe cohort bevestigden dat SCD een heterogene groep is, met zowel preklinische AD (25%) als subklinische psychiatrische kenmerken (38%) maar er was ook een relatief grote groep met klachten met een minder duidelijke oorsprong (43%) (**hoofdstuk 2**). In een retrospectief onderzoek (**hoofdstuk 3**) hebben we gekeken naar corticale dikte in relatie tot klinische progressie. In deze studie toonde 16% van de

mensen met SCD klinische progressie naar milde cognitieve stoornissen (MCI (n = 32)), de ziekte van Alzheimer (AD (n = 9)) of niet-AD-dementie (n = 8) na een follow-up van 3 jaar. Kleinere hippocampi, dunnere cortex van de AD-signatuurgebieden, en dunnere temporale en pariëtale cortex waren geassocieerd met een vijfvoudig verhoogd risico op klinische progressie naar MCI en AD. In een vervolgstudie (**hoofdstuk 4**) hebben we associaties onderzocht tussen regionale corticale dikte en de mate van cognitieve achteruitgang over de tijd in vier cognitieve domeinen. We ontdekten dat een dunnere temporale cortex gerelateerd was aan een sterker geheugenverlies in de loop van de tijd. Dit effect leek vooral gedreven door mensen met SCD die tijdens de follow-up MCI en/of AD ontwikkelden. Daarnaast (**hoofdstuk 5**) vonden we dat lagere waarden van grijze stof netwerken (genormaliseerde clustering en pad lengte [γ en λ]), indicatief voor een meer willekeurig georganiseerd hersennetwerk, geassocieerd waren met een sterkere afname in globale cognitie en taal. In een ander cohort, een steekproef van cognitief normale individuen met een familiegeschiedenis van AD (**hoofdstuk 6**), vonden we dat de aanwezigheid van SCD gerelateerd was aan een hogere default netwerk (DMN) connectiviteit. Het default netwerk is een netwerk van gebieden die met name actief zijn in een toestand van rust. Deze effecten vonden we in hersenregio's die kwetsbaar zijn voor AD, zoals het posterieure DMN en mediale temporale geheugensysteem (MTMS). Bovendien was een hogere connectiviteit tussen de MTMS en de rest van de hersenen geassocieerd met een beter onmiddellijk geheugen, aandacht en globale cognitie op baseline, terwijl een hogere MTMS- en pDMN- MTMS-connectiviteit geassocieerd waren met een lager onmiddellijk geheugen na 1 jaar. In het derde deel van dit proefschrift hebben we de accumulatie van amyloïd onderzocht. Ten eerste (**hoofdstuk 7**) wilden we het optimale model identificeren voor het kwantificeren van [^{18}F]florbetapir opname in patiënten met AD en controles. Daarnaast wilde we kijken naar test-hertest (TRT) betrouwbaarheid van [^{18}F]florbetapir. We hebben gevonden dat [^{18}F]florbetapir binding kan robuust worden gekwantificeerd door een omkeerbaar twee weefsel compartiment model. Deze resultaten waren onafhankelijk van de verschillende onderzochte hersengebieden in zowel patiënten met AD als gezonde controles. In een vervolgonderzoek bij personen met SCD (**hoofdstuk 8**) wilden we onderzoeken of amyloïd pathologie geassocieerd is met linguïstische parameters afgeleid van spontane spraak. We vonden dat abnormale accumulatie van amyloïd geassocieerd was met het gebruik van minder specifieke woorden, maar niet met andere lexicale diversiteit, syntactische complexiteit of conventionele neuropsychologische taaltesten. In het laatste hoofdstuk (**hoofdstuk 9**) wilden we onderzoeken of amyloïde- β geassocieerd is met specifieke cognitieve klachten. We vonden dat verhoogde amyloïde- β in alle corticale regio's geassocieerd was met de aanwezigheid van zorgen over SCD, maar niet met de ernst van cognitieve klachten.

In de volgende paragrafen worden de bevindingen uitvoeriger bediscussieerd en geplaatst in de context van de bestaande literatuur. Hierna volgt een bespreking van

methodologische kwesties die relevant zijn voor dit proefschrift. In de laatste paragrafen staan aanbevelingen voor toekomstig onderzoek en een hoofdconclusie.

Subjectieve cognitieve achteruitgang

SCD is geassocieerd met verhoogd risico op dementie, maar slechts een minderheid (10-15%) van mensen met SCD toont klinische progressie tot milde cognitieve stoornissen (MCI) of AD-dementie in ongeveer 2-4 jaar.¹⁻³ Een belangrijke vraag blijft welke mensen met SCD een verhoogd risico op klinische progressie hebben. Eén moeilijkheid ligt in de observatie dat zelf gerapporteerde cognitieve achteruitgang kan worden veroorzaakt door een groot aantal factoren zoals preklinische AD, normale veroudering, depressieve symptomen en neuroticisme.⁴ Het is momenteel moeilijk om op een klinische wijze preklinische AD (i.e. normale cognitie, maar een afwijkend amyloid niveau) te identificeren bij cognitief gezonde personen die geheugenklachten ervaren. Om de vroegste uitingen van AD te onderzoeken, is in 2014 het Subjectieve Cognitieve Impairment Cohort (SCIENCE) gestart.

Ons eerste doel was om patiënten met SCD die onze geheugenkliniek bezochten te karakteriseren. We hebben aangetoond dat SCD een heterogeen label is, met zowel preklinische AD (i.e. abnormale amyloïd accumulatie, 25%) en subklinische psychiatrische kenmerken (38%). De grootste groep van personen met SCD (43%) had geen abnormaal amyloïd niveau of subklinische psychiatrische symptomen (**hoofdstuk 2**). Wel waren personen met preklinische AD gemiddeld ouder en hadden zij vaker een familiegeschiedenis van dementie. Ook waren zij vaker drager van het APOE e4 gen. APOE e4 genotype en leeftijd \geq 60 zijn onderdeel van de SCD *plus* criteria. Deze criteria zijn bedoeld om SCD-onderzoek te vergemakkelijken en te harmoniseren.⁵ In hoofdstuk 2 laten we zien dat deze factoren ook daadwerkelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op preklinische AD bij mensen met SCD. In **hoofdstuk 2** hebben we ook de mate van cognitieve klachten gemeten. Bijna alle deelnemers rapporteerden cognitieve achteruitgang vergeleken met vijf jaar geleden. De ernst van de klachten leek aanzienlijk hoger te zijn dan de hoeveelheid klachten algemene populatie,⁶ maar vergelijkbaar met een andere studie in de geheugenkliniek.⁷ Deze bevindingen kunnen mogelijk verklaard worden door het feit dat mensen met SCD actief medische hulp hebben gezocht.

Bij cognitief normale individuen met SCD kan er sprake zijn van abnormale Alzheimer biomarkers, zoals verhoogde amyloïd afzetting op een PET scan of hersenatrofie op een MRI scan. De sequentie van neurodegeneratieve veranderingen die uiteindelijk tot AD leiden, kunnen echter per persoon verschillen. De positie van SCD in het Alzheimer continuüm moet nog worden opgehelderd. Om deze reden is het cruciaal welke (neuroimaging) biomarkers geassocieerd zijn met de vroegste cognitieve veranderingen en uiteindelijke klinische progressie.

MRI biomarkers in relatie tot cognitieve achteruitgang

In het **tweede deel** van dit proefschrift hebben we associaties onderzocht tussen baseline MRI metingen en klinische progressie en longitudinaal cognitief functioneren. Tot nu toe hebben studies in de geheugenkliniek laten zien dat mensen met SCD in vergelijking met controles kleinere volumes⁸⁻¹⁰ en corticale verdunning¹¹ hebben in de mediaal temporaal kwab. Dunnere cortex in cognitief normale individuen, bijvoorbeeld in de AD-signatuur regio (bestaande uit frontale, temporale en pariëtale cortex), is voorspellend voor dementie tot een decennium vóór klinische progressie.¹² Een primair doel was om te onderzoeken of dergelijke hersenvariaties gerelateerd zijn aan klinische progressie en cognitief functioneren over de tijd.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of een dunnere cortex van de AD-signatuurregio voorspellend was voor klinische progressie naar MCI of dementie. Na een follow-up periode van ongeveer 3 jaar toonden 49 (16%) individuen met SCD klinische progressie naar MCI (n = 32), AD (n = 9) of niet-AD-dementie (n = 8). Deze progressiepercentages zijn vergelijkbaar met vroege studies op basis van gegevens van het Amsterdamse Dementiecohort.^{2,3,13} We vonden verder dat een dunnere cortex van de AD-signatuur en gemiddelde corticale dikte beide geassocieerd waren met een vijfvoudig verhoogd risico op klinische progressie naar MCI en dementie (figuur 1A). Van de AD-signatuur subcomponenten waren de temporale en pariëtale cortex het sterkst geassocieerd met klinische progressie. Meer in het bijzonder vertoonde de mediale temporale cortex de sterkste voorspellende waarde voor klinische progressie tot MCI en dementie, waarbij het hippocampusvolume had geen additioneel voorspellende waarde had. Interessant is dat we zagen dat een dunnere cortex van de AD-signatuur geassocieerd was met zowel progressie naar AD-dementie als niet-AD-dementie, maar niet met MCI. Dit suggereert dat de voorspellende waarde niet specifiek leek te zijn voor progressie naar AD, en dat de AD-signatuur waarschijnlijk gevoelig is voor een meer algemeen neurodegeneratief proces.

In twee vervolgstudies (**hoofdstuk 4 en 5**) in personen met SCD met herhaalde neuropsychologische metingen, hebben we onderzocht of dunnere corticale hersenkwab in de geassocieerd is met een achteruitgang in de cognitieve domeinen van geheugen, aandacht, taal en uitvoerend functioneren over de tijd. Hoewel mensen met SCD meestal klagen over hun geheugen, kan vroege cognitieve achteruitgang ook andere cognitieve domeinen beïnvloeden. In **hoofdstuk 4** hebben we laten zien dat taalfuncties afnamen over de tijd, wat illustreert dat cognitieve klachten ook kunnen voortkomen uit slechtere taalprestaties. In **hoofdstuk 7** laten we ook zien dat amyloïd gerelateerd was aan een lager gebruik van specifieke woorden tijdens spontane spraak, terwijl conventionele neuropsychologische tests nog steeds niet beïnvloed waren (figuur 1D). Twee recente cross-sectionele studies hebben aangetoond dat een dunnere temporale, precuneus en occipitale cortex geassocieerd waren met een verminderd episodisch geheugen in cognitief intacte en licht cognitief gestoorde ouderen.^{14,15} We ontdekten dat globaal dunnere cortex

geassocieerd was met een snellere daaropvolgende afname van het geheugen na verloop van tijd, maar geen relatie hadden met de baseline cognitieve functie.

Globale hersenatrofie komt veel voor bij AD, maar komt ook voor bij normale veroudering^{16,17} en beide kunnen cognitieve klachten oproepen.¹⁸ Anderen toonden aan dat gedurende een periode van 10 jaar degenen die cognitief intact bleven (dat wil zeggen normale veroudering), verminderde hersenvolume werd gevonden in frontale en superieure pariëtale hersenregio's, terwijl degenen die verslechterden naar MCI, versneld volumeverlies in temporale regio's werd gevonden.¹⁹ Onze bevindingen wijzen ook op de betrokkenheid van temporale, frontale en occipitale regio's (figuur 1A) in relatie tot geheugenverlies (**hoofdstuk 4**) en klinische progressie (**hoofdstuk 3**). Een dunnere temporale kwab zou een vroege weerspiegeling van AD kunnen zijn, vooral omdat sommige van de individuen met SCD uiteindelijk in de loop van het onderzoek verslechterde tot MCI of AD-dementie.

Er zijn aanwijzingen dat hersenveranderingen die leiden tot cognitieve achteruitgang en dementie niet beperkt zijn tot specifieke regio's zoals de mediaal temporaal kwab, maar veeleer brede veranderingen in structuur, functie en organisatie van de hersenen omvatten.²⁰⁻²⁴ De hersenen kunnen worden beschouwd als een groot netwerk dat bestaat uit meerdere kleine gebieden met grijze massa (d.w.z. knooppunten) die in harmonie samenwerken.²⁵⁻²⁹ Hersenen kunnen daarom beschreven worden aan de hand van netwerk theorie (graph theory). In **hoofdstuk 5** wilden we onderzoeken of grijze stof netwerken gerelateerd zijn aan de achteruitgang van specifieke cognitieve functies. Onze belangrijkste bevinding (figuur 1B) was dat SCD proefpersonen met meer willekeurig georganiseerde grijze stof netwerken een sterkere achteruitgang in taal en globale cognitie vertoonden in de loop van de tijd (**hoofdstuk 5**). We vonden associaties met netwerkparameters die vaak worden vermeld in AD literatuur, d.w.z. genormaliseerde clustering en pad lengte.^{21-24,30} Daarnaast vonden we dat lagere pad lengte in de precuneus en fronto-occipitale hersengebieden waren geassocieerd met globale cognitieve achteruitgang. Onze bevindingen suggereren dat in zeer vroege, preklinische stadia, een minder efficiënte netwerkorganisatie latere cognitieve achteruitgang kan voorspellen. Er was een relatief grote overlap met betrekking tot neuropsychologische en structurele MRI-gegevens tussen **hoofdstuk 4 en 5**. In beide hoofdstukken vonden we associaties tussen corticale dikte en grijze stof netwerkorganisatie in relatie tot geheugen en taal. Na correctie voor multiple vergelijkingen overleefden de associaties tussen de corticale dikte en taal en de netwerkorganisatie en het geheugen van grijze stof netwerken de strengere statistische grens niet. Hoewel de precieze implicaties en biologische relevantie van grijze stof netwerken nog niet volledig duidelijk is, leveren deze resultaten het bewijs dat netwerkparameters aanvullende informatie over atrofiemaatregelen verschaffen.

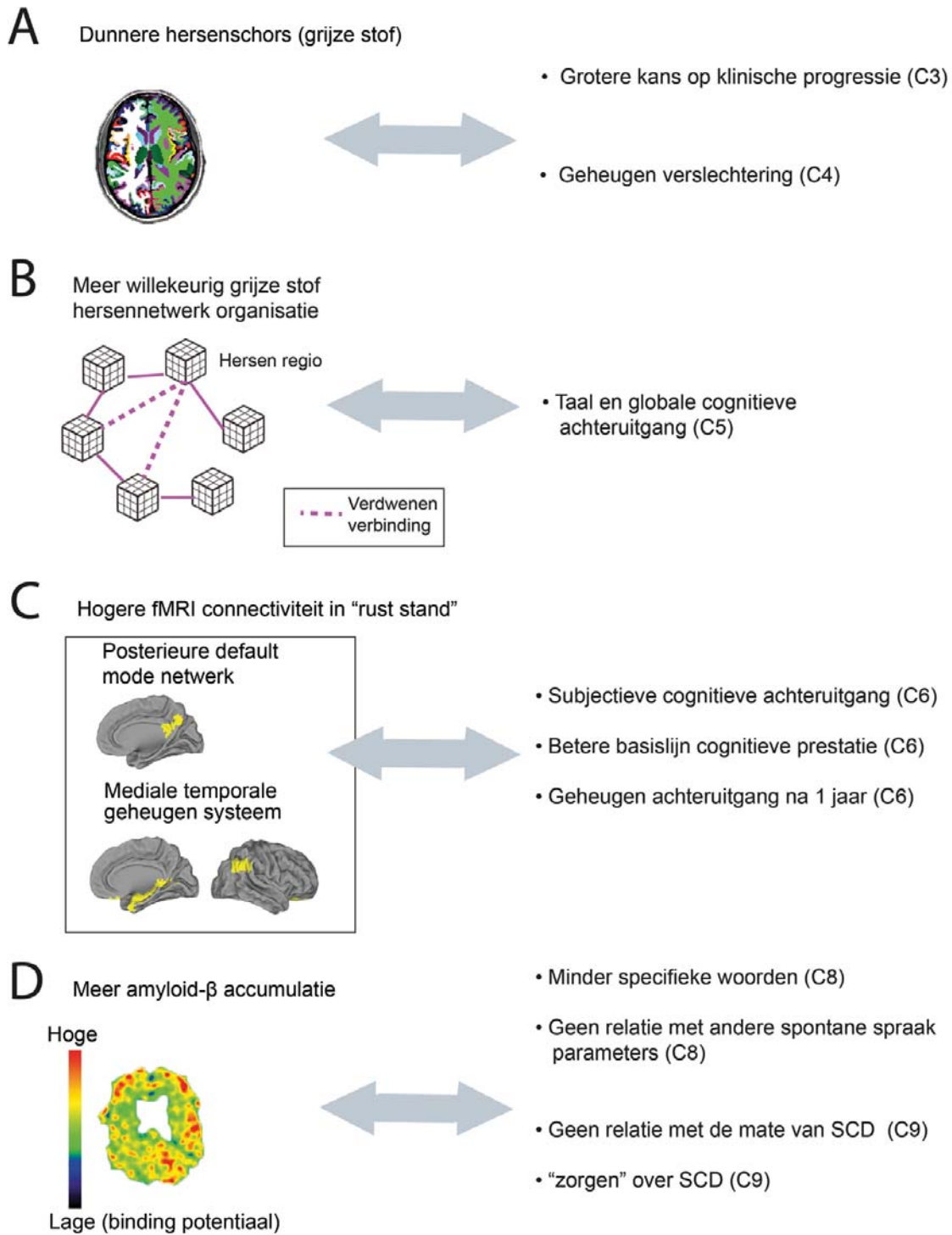
In **hoofdstuk 6** hebben we een andere benadering gekozen. In dit hoofdstuk hebben we onderzocht of SCD geassocieerd was met functionele hersenconnectiviteit. In

dit hoofdstuk hebben wij personen onderzocht met een familiegeschiedenis van AD dementie, en deze participanten zijn onderdeel van de PREVENT-AD cohort (Montreal, Quebec, Canada). Het primaire doel van dit cohort is om herhaalde multimodale AD biomarkers te meten in asymptomatische personen met een verhoogd risico op AD dementie om zo een eventuele vroege progressie van de ziekte op te sporen. Eén van die AD biomarkers is functionele connectiviteit, welke gemeten kan worden met fMRI. Functionele connectiviteitsveranderingen kunnen voorafgaan aan structurele afwijkingen en klinische symptomen en zouden daarom kunnen dienen als een vroege AD biomarker.^{31,32} In de vroegste fase wordt AD gekenmerkt door hyperconnectiviteit voornamelijk in het posterieur gelegen default netwerk. Er wordt gedacht dat hyperconnectiviteit in de hersenen in het posterieure default netwerk (pDMN) een compensatie kan zijn voor vroege pathofysiologische processen, die later plaats maakt voor hypoconnectiviteit in de hersenen, mogelijk als gevolg van aanhoudende excitotoxiciteit.^{33,34}

Tot nu toe hebben studies DMN connectiviteit in SCD-patiënten vergeleken met AD-patiënten en controles,^{9,35,36} maar dit is nog niet onderzocht bij cognitief normale individuen met een verhoogd risico op AD. We vonden dat proefpersonen met SCD een verhoogde connectiviteit hadden tussen het pDMN en mediaal tijdelijk geheugen (MTMS) in vergelijking met proefpersonen zonder SCD (figuur 1C). Bovendien vonden we dat hyperconnectiviteit, met name tussen de pDMN en MTMS, gerelateerd was aan een betere baseline cognitieve prestatie (bijv. compensatiemechanisme), maar een relatief slechter cognitief functioneren na 1 jaar. Deze bevindingen waren onafhankelijk van corticale atrofie en tonen aan dat de functionele hersenconnectiviteit interessant kan zijn als ziektemarker.

Amyloïd PET beeldvorming, spontane spraak en cognitieve klachten

In het **derde deel** van dit proefschrift hebben we associaties tussen amyloïd en spontane spraak en cognitieve klachten onderzocht. Voorafgaand aan deze studies, hebben we eerst onderzocht welk farmacokinetisch model het beste gebruikt kan worden voor de kwantificatie van [¹⁸F]florbetapir (**Hoofdstuk 7**). Een gevalideerd farmacokinetisch model is belangrijk, niet alleen voor de identificatie van vroege (subtiële) amyloïd accumulatie,³⁷ maar ook voor het bestuderen van de relatie met vroege cognitieve veranderingen gerelateerd aan AD in mensen met SCD. In **hoofdstuk 7** ontdekten we dat de *in vivo* kinetiek van [¹⁸F]florbetapir het best kon worden beschreven door een reversibel twee weefsel compartiment model met een bloedvolume parameter. Deze resultaten komen overeen het kinetisch model van een eerste generatie amyloïd radiotracer ([¹¹C]PiB),³⁷⁻³⁹ en de recente bevindingen van een andere onderzoeksgroep op dit thema.⁴⁰ We breiden eerdere bevindingen uit door aan te tonen dat dit model robuuste en consistente test-hertest resultaten opleverde met vergelijkbare bevindingen voor AD-patiënten en controles. Daarnaast hebben we gevonden dat meer simpele modellen, gebruikmakend van een



Figuur 1. Samenvatting van de bevindingen. Een dunnere cortex bij patiënten met een geheugenkliniek met subjectieve cognitieve achteruitgang (SCD) gaat gepaard met een verhoogd risico op klinische progressie en een sneller verval van het geheugen (A). Minder efficiënte grijze stof netwerkorganisatie wordt geassocieerd met een snellere achteruitgang van taal en globale cognitie (B). SCD bij cognitief normale personen met een familiegeschiedenis van AD is geassocieerd met zowel een verhoogde hersenconnectiviteit als met cognitief functioneren (C). Meer amyloid- β accumulatie is geassocieerd met het gebruik van minder specifieke woorden tijdens spontane spraak en SCD-gerelateerde zorgen (D). Afkortingen. C, hoofdstuk (chapter)

referentieregio, ingezet kunnen worden om de amyloïd- β accumulatie te kwantificeren. Deze methoden lijken meer valide en betrouwbaarder dan de frequent toegepaste SUVR modellen.

In twee vervolgstudies (figuur 1D) onderzochten we associaties tussen amyloïd en spontane spraak (**hoofdstuk 8**) en cognitieve klachten (**hoofdstuk 9**) bij personen met SCD uit het lopende SCIENCE-cohort. Personen met subjectieve cognitieve achteruitgang ondervinden vaak problemen met het vinden van woorden, maar deze zijn moeilijk te objectiveren met standaard neuropsychologische taaltesten. Daarnaast is het onbekend of spontane spraakgebreken verband houden met onderliggende AD pathologie. In **hoofdstuk 8** wilden we onderzoeken of preklinische AD bij mensen met SCD gerelateerd is aan het gebruik van minder van specifieke woorden, lexicale diversiteit of syntactische complexiteit. AD dementie wordt gekenmerkt door geleidelijke achteruitgang in verschillende cognitieve domeinen, waaronder gesproken taal.⁴¹ Lexicale diversiteit en het aantal inhoudswoorden in spontane spraak zijn vaak verminderd in AD.⁴²⁻⁴⁶ Bovendien toonde een recente casestudie aan dat een verhoogd gebruik van stopwoorden, gespreksopvullers en een verminderd aantal inhoudswoorden aanwezig kunnen zijn jaren vóór het begin van dementie.⁴⁷ We vonden dat meer amyloïd- β accumulatie geassocieerd was met een verminderd gebruik van inhouds- en concrete woorden, en in mindere mate met lexicale diversiteit of syntactische complexiteit (**hoofdstuk 8**). Belangrijk is ook dat we geen verschillen vonden tussen conventionele neuropsychologische taaltesten bij personen met en zonder preklinische AD, wat suggereert dat subtiele veranderingen in spontane spraak heel vroeg in het AD-continuüm op kunnen treden.

Er zijn inconsistente bevindingen in de literatuur gerapporteerd met betrekking tot welke cognitieve klachtenvragen gebruikt kunnen worden om cognitief normale personen met preklinische AD te ontmaskeren.⁴⁸ Daarom moet nog worden opgehelderd of amyloïd- β geassocieerd is met de ernst van cognitieve klachten gemeten met vragenlijsten. In **hoofdstuk 9** gebruikten we alle beschikbare vragenlijsten (totaalscores en afzonderlijke items of vragen) die in het SCIENCE cohort worden gebruikt om de ernst van cognitieve klachten te beoordelen, en we vonden dat verhoogde amyloïd- β accumulatie geassocieerd was met het zorgen maken over de zelf gerapporteerde cognitieve achteruitgang, maar niet met een specifieke cognitieve klachten op de vragenlijsten. Een verklaring is dat vragen over cognitieve klachten in een geheugenkliniek kunnen leiden tot vals-positieve antwoorden, en niet noodzakelijkerwijs betrekking hebben op SCD vanwege preklinische AD. Niettegenstaande suggereren deze bevindingen dat zorgen over cognitieve achteruitgang een sterke indicator is van preklinische AD. Deze bevindingen komen ook overeen met de resultaten beschreven in hoofdstuk 6, waaruit blijkt dat een dichotome SCD vraag een effectieve methode kan zijn om personen met een verhoogd risico op AD te identificeren.

METHODOLOGISCHE OVERWEGINGEN

Er zijn een aantal methodologische overwegingen relevant voor dit proefschrift. Ten eerste hebben we patiënten bestudeerd die een geheugenkliniek hebben bezocht vanwege hun cognitieve klachten. Cognitieve klachten bij ouderen kunnen worden veroorzaakt door een groot aantal factoren, waaronder normale veroudering, preklinische AD, cerebrovasculaire aandoeningen, psychologische factoren, stemmingsstoornissen en nog veel meer. Anderen hebben aangetoond dat mensen met SCD in een geheugenkliniek extra subklinische depressieve symptomatologie vertonen in vergelijking met SCD in de algemene bevolking.⁴⁸ In dit proefschrift trachten we de vroegste veranderingen gerelateerd aan AD te onderzoeken, en de meerderheid van de waargenomen associaties tussen neuroimaging, cognitie en cognitieve klachten leek onafhankelijk van leeftijd, geslacht, opleiding en (subklinische) depressieve symptomen. Het is echter bijna onmogelijk om analyses te corrigeren voor alle factoren die cognitieve klachten mogelijk kunnen beïnvloeden. Daarnaast zullen factoren die van invloed zijn op cognitieve klachten sterk variëren van individu tot individu. In de meeste van onze hoofdstukken hebben we gecorrigeerd voor veelvoorkomende oorzaken van cognitieve klachten zoals; normale veroudering (**hoofdstuk 3-9**), depressieve symptomen (**hoofdstuk 5, 6 en 9**), cerebrovasculaire aandoeningen (**hoofdstuk 5**) en neuroticisme (**hoofdstuk 6**). Omdat de meerderheid van het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift werd uitgevoerd in een geheugenkliniek, het is onduidelijk in welke mate onze resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar personen met geheugenklachten in de algemene bevolking. Anderen observeerden verhoogde angst en amyloïd- β accumulatie in zowel de algemene bevolking als in de geheugenkliniek, terwijl subklinische depressie en (hippocampale) atrofie meer specifiek werd geobserveerd in SCD in de geheugenkliniek.⁴⁸ Niettemin zijn onze resultaten zeer relevant voor cognitief normale personen met SCD in geheugenklinieken. Bovendien zijn SCD patiënten die verwezen zijn naar een geheugenkliniek een klinisch relevante groep voor toekomstige preventie onderzoek omdat zij actief hulp zoeken. Ten derde, kunnen zogenaamde (subtiele) oefeneffecten een rol hebben gespeeld omdat we cognitief normale individuen hebben onderzocht. We verwachten dat deze effecten vooral aanwezig zijn in cognitieve intacte personen met een “lager risico”, maar dat het oefeneffect minder uitgesproken zal zijn bij personen met toekomstige progressie. Bovendien werden individuen in onze longitudinale onderzoeken eenmaal per jaar getest, en indien beschikbaar met parallelle versies (**hoofdstuk 6**), waardoor het risico op oefeneffecten wordt verkleind. Anderen hebben aangetoond dat in preklinische AD oefeneffecten beperkt zijn, vooral wat betreft episodisch geheugen^{49,50}. Ten vierde zou men idealiter herhaalde neuroimaging metingen gebruiken om hersenveranderingen gerelateerd aan AD te onderzoeken. Veel van onze studies maakten gebruik van een enkele neuroimaging meting om een bepaald klinisch resultaat te voorspellen. Daarom

kunnen we de veranderingen in de hersenen die mogelijk zijn opgetreden tijdens de studie niet volledig ontrafelen. Enkele neuroimaging metingen worden echter vaak gebruikt voor diagnostische besluitvorming, werving voor interventiestudies en weerspiegelen daarom een meer realistische klinische setting. Ten vijfde hebben we verschillende metingen van de amyloïd- β afwijkingen gebruikt in dit proefschrift (radiotracers [^{18}F]florbetapir en [^{18}F]florbetaben en A β 1-42 levels in de liquor). Dit kan van invloed zijn geweest op onze bevindingen. Niettemin zijn beide radiotracers in staat om het fibrillaire beta-amyloid af in plaques^{51,52} te detecteren. Daarnaast verschaffen zowel CSF en PET vergelijkbare diagnostische nauwkeurigheden bij AD patiënten, maar lagere nauwkeurigheden in gevallen met subtiele amyloïd accumulatie.^{53,54} Wat nog belangrijker is, voor al onze klinische PET onderzoeken (**hoofdstuk 8 en 9**), gebruikten we *state-of-art* kwantificatietechnieken om de specifieke binding van [^{18}F]florbetapir te meten. Vergeleken met de SUVR methode, zijn parametrische methoden met specifieke binding als uitkomstmaat minder gevoelig voor perfusieverschillen, en kunnen daarom amyloïd- β nauwkeuriger meten. Ten slotte was de follow-up periode in al onze longitudinale onderzoeken relatief kort. Het is waarschijnlijk dat meer individuen met SCD op latere tijdstippen klinische progressie kunnen vertonen, vooral omdat de vroegste hersenveranderingen die leiden tot AD waarschijnlijk al binnen 10-20 jaar vóór klinische manifestatie van de ziekte.³¹

IMPLICATIES EN TOEKOMSTIGE ONDERZOEK

Onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift heeft verschillende implicaties en deze zullen in de volgende paragrafen worden besproken.

Klinische implicaties

Voor klinici is het belangrijk om te weten dat SCD niet alleen een onschuldig “label” is. Daarentegen is het ook belangrijk om te benadrukken dat slechts een minderheid van de personen met SCD op korte termijn klinische progressie vertoont. Desalniettemin lijken de progressie cijfers hoger te zijn bij cognitief normale personen die een geheugenkliniek dan in mensen uit de algemene populatie.⁵⁵ Daarom moeten klinici extra aandacht besteden aan bepaalde patronen van cognitieve klachten en subtiele cognitieve gebreken die geassocieerd kunnen worden met een verhoogde kans op progressie van de ziekte. Aan de andere kant kunnen personen met “goedaardige SCD” en (aanhoudende) cognitieve klachten worden doorverwezen naar andere professionals voor het behandelen van symptomen (bijv. cognitieve gedragstherapie, geheugenstrategieën / training, psycho-educatie) of levensstijl interventies (huidig Euro-SCD onderzoeksproject).

In het algemeen zijn klinici terughoudend om individuele biomarker uitslagen bekend te maken aan patiënten met SCD, maar het is de vraag of bepaalde neuroimaging biomarker

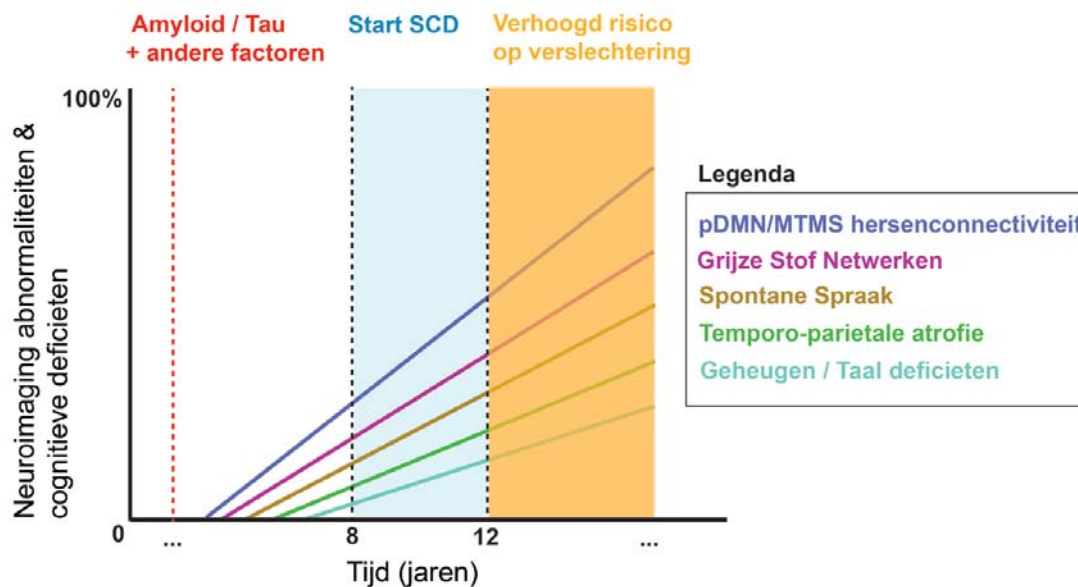
informatie niet gebruikt zou kunnen worden in de praktijk. Het is te vroeg om bevindingen uit connectiviteit (fMRI), grijze stof netwerken en corticale dikte te gebruiken in de klinische praktijk. Integendeel, artsen zouden de mediale temporale visuele beoordelingsschaal kunnen gebruiken als maat voor atrofie. Deze schaal wordt al ruim twee decennia gebruikt, en blijkt nog steeds zeer effectief.^{56,57} De voorspellende waarde van de amyloïd status is echter anders dan andere neuroimaging biomarkers. Abnormale amyloïd accumulatie is een belangrijke risicofactor voor AD en zou tot op zekere hoogte kunnen worden opgenomen in klinische zorg en wetenschappelijk onderzoek. Een recent onderzoek over het effect van amyloïd disclosure aan cognitief normale individuen liet geen psychische consequenties zien bij tussen pre- en post-disclosure counseling.⁵⁸ Toch moet men voorzichtig zijn met het mededelen van amyloïd afwijkingen in cognitief normale individuen, omdat de lange termijn effecten (> 10 jaar) nog niet duidelijk zijn, vooral in relatief oudere mensen. AD pathogenese kan 20 jaar in beslag nemen en longitudinale prospectieve studies die het gehele spectrum van normaal tot dementie bestrijken zijn nog lopend. Met betrekking tot korte termijn effecten heeft dit proefschrift aangetoond dat amyloïd invloed kan hebben op cognitieve functies (spontane spraak) en het zorgen maken over het subjectief cognitief functioneren in personen met SCD. Aan de andere kant een sterke negatief voorspellende waarde van een normale amyloïd scan individuen met SCD mogelijk gerust stellen. Echter, er zijn mogelijk grens gevallen van normale/abnormale amyloïd accumulatie in SCD, die bijvoorbeeld toch in de loop van de jaren abnormaal kunnen worden. Onlangs is ook gesuggereerd dat amyloïd afkapwaarden mogelijk te hoog zijn.⁵⁹ Om deze reden blijft het belangrijk om de amyloïd belasting nauwkeurig te bepalen en te kwantificeren. Daarnaast hebben we in dit proefschrift geen onderzoek gedaan naar tau pathologie bij SCD, terwijl dit een belangrijke component is in AD pathofysiologie, evengoed in preklinische stadia en research criteria. Recente studies hebben laten zien dat tau pathologie geassocieerd is met amyloïd pathologie en geheugenprestaties.^{60,61} Het lopende LUNAR onderzoek richt zich daarom op tau pathologie in combinatie met amyloïd-beeldvorming in SCD met herhaalde PET scans in de tijd.

Subjectief onderzoek naar cognitieve achteruitgang

De laatste jaren zijn er belangrijke artikelen gepubliceerd op het gebied van SCD. Twee klinisch- methodologische studies introduceerden 1) SCD als een conceptueel raamwerk voor het bestuderen van preklinische AD 2) criteria om SCD in wetenschappelijk onderzoek te implementeren.^{5,62} Deze twee onderzoeken harmoniseren de verschillende manieren om SCD te onderzoeken en faciliteren een gemeenschappelijke nomenclatuur. Er is nog steeds discussie over welke precieze cognitieve klachten het meest effectief zijn om preklinische AD te identificeren bij asymptomatische personen. In dit proefschrift hebben we cognitieve klachten vragen van verschillende subjectieve vragenlijsten onderzocht, waaruit bleek dat deze niet geassocieerd waren met amyloïd- β accumulatie. Gedeeltelijk

in overeenstemming met de literatuur vonden we bewijs dat amyloïd- β accumulatie geassocieerd was met zorgen over de subjectieve cognitieve achteruitgang.¹

Hypothetisch model voor SCD ten gevolge van de ziekte van Alzheimer



Figuur 2. Hypothetisch model voor SCD vanwege AD (niet gebaseerd op neuroimaging of cognitieve gegevens, en individuele lijnen reflecteren geen individuele gevallen of groepsgegevens). Neuroimaging en cognitieve maten worden in relatie tot het begin van SCD weergegeven. Het gebied na het begin van SCD wordt in *oranje* weergegeven vanwege de onzekere consequenties van biomarker resultaten. Het begin van de SCD wordt veroorzaakt door geleidelijke cognitieve veranderingen die worden waargenomen door het individu. Het is een hypothese dat de meerderheid van de individuen een afkapwaarde voor amyloïd depositie en tau pathologie) heeft bereikt (tezamen met mogelijk ook andere pathofysiologische mechanismen) wanneer ze geheugenklachten ondervinden ten gevolge van (preklinische) AD. Op dit punt kunnen zeer subtiele cognitieve veranderingen, gerelateerd aan amyloïd, worden gemeten, vooral in het domein van semantische complexiteit in de spontane spraak. Bovendien, vergeleken met individuen zonder SCD, kunnen verhoogde hersenconnectiviteit in het posterieure default netwerk (pDMN) en mediaal temporaal geheugensysteem, en meer willekeurig grijze stof netwerkorganisatie worden geobserveerd in “SCD ten gevolge van Alzheimer”. Hogere functionele connectiviteit en meer willekeurige netwerkorganisatie zijn geassocieerd met cognitieve achteruitgang in verschillende domeinen na respectievelijk één en drie jaar (gemiddeld). De voorgaande associaties lijken variantie te verklaren bovenop corticale atrofie (in dit proefschrift). Corticale atrofie, vooral in temporale en parietale corticale regio’s, is geassocieerd met een verhoogd risico op klinische progressie en met daaropvolgende snellere geheugenafname (na gemiddeld na 3 jaar). Klinische progressie naar symptomatische stadia (oranje gebied en later in de tijd) is waarschijnlijk afhankelijk van meerdere (onbekende) pathofysiologische gebeurtenissen en verschillen per individu. Het hypothetische model was gebaseerd op bevindingen van CR Jack jr. (2013, *Lancet Neurology*), en geschat op basis van cross-sectionele neuroimaging bevindingen met betrekking tot baseline en longitudinale cognitieve gegevens gepresenteerd in dit proefschrift.

Nieuwe neuroimaging biomarkers

De ontdekking van nieuwe neuroimaging biomarkers moet een belangrijk doel blijven voor toekomstig onderzoek, met name biomarkers die *in vivo* hersenweefselveranderingen kunnen meten. Tot op heden zijn de ziektemechanismen die amyloïd- β verbinden met neurodegeneratie nog onvoldoende begrepen. Nieuwe biomarkers kunnen helpen om deze link verder te begrijpen. De recente introductie van verschillende tau PET radiotracers bieden het potentieel om de link met neurodegeneratieve hersenprocessen verder te ontrafelen, en om het begrip van AD pathofysiologie te verbeteren. Er is echter verder onderzoek nodig om het potentiële klinische nut van tau PET ervan te onderzoeken. Ook kunnen de huidige PET amyloïd en tau biomarkers verder worden verbeterd, zoals bindingseigenschappen van deze tracers aan meer toxische amyloïd- β oligomeren of andere tau isovormen.⁶³ Bovendien kunnen biomarkers van neuronale schade, zoals de nieuwe [¹¹C]UCB-J PET radiotracer, die zich bindt aan synaptisch eiwit (SV2a),⁶⁴ het begrip van synaptische dichtheid, en toxische effecten van amyloïd en tau en neuronale schade verbeteren. Verder zijn er een aantal andere ziektemechanismen (cerebro- en microvasculair, diabetes mellitus, inflammatie) mogelijk gerelateerd aan de pathogenese van AD.⁶⁵⁻⁶⁸ Deze routes, bijvoorbeeld in samenhang polygenetische risicoschattingen, kunnen worden onderzocht in relatie met PET- en MRI scans, bij voorkeur in preklinische stadia.

CONCLUSIES

Het dementieveld evolueert snel, en beweegt zich naar vroegdiagnostiek in preklinische stadia. Uiteindelijk willen klinici personen identificeren die asymptomatisch zijn maar die mensen ontmaskeren met een verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie. Verdere ontrafeling van AD etiopathogenese en pathofysiologische mechanismen in preklinische stadia zullen waarschijnlijk nieuwe inzichten verschaffen, die nog steeds van cruciaal belang zijn om de progressie van de AD uit te stellen of te stoppen. Hoewel amyloïde plaques, neurofibrillaire knopen en hersenatrofie al meer dan 100 jaar kenmerken van AD zijn, moeten ook andere causatieve mechanismen worden onderzocht met behulp van nieuwe methodologie (e.g. PET radiotracers en MRI-technieken). De bevindingen van dit proefschrift geven aan dat SCD een effectief conceptueel raamwerk bleek te zijn voor het bestuderen van preklinische AD. We hebben bewijs geleverd dat corticale atrofie, hersenconnectiviteit, grijze stof netwerken en amyloïd depositie in de hersenen vooraf kunnen gaan aan vroege cognitieve veranderingen gerelateerd aan AD in mensen met subjectieve cognitieve achteruitgang. We hebben aangetoond dat bepaalde aspecten van cognitieve klachten, spontane spraak en cognitie gerelateerde zorgen, zeer relevant zijn om verder te onderzoeken. Veel van de bevindingen in dit proefschrift zijn echter

gebaseerd op groepsanalyses, met grote interindividuele variaties. De volgende stappen zullen zijn om bijkomende causale mechanismen op een preklinisch - individueel niveau verder te onderzoeken, om uiteindelijk het begrip van de verschillende mechanisme van AD gerelateerde neurodegeneratieve veranderingen te verbeteren.

REFERENTIES

1. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:414-422. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.30.
2. Van Harten AC, Smits LL, Teunissen CE, et al. Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*. 2013;81(16):1409-1416. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a8418b.
3. Van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YAL, et al. Cerebrospinal fluid A β 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(5):481-487. doi:10.1016/j.jalz.2012.08.004.
4. Comijs HC, Deeg DJH, Dik MG, Twisk JWR, Jonker C. Memory complaints; The association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics: A 6-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2002;72(2):157-165. doi:10.1016/S0165-0327(01)00453-0.
5. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2014;1-9. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001.
6. Cooper C, Bebbington P, Lindesay J, et al. The meaning of reporting forgetfulness: A cross-sectional study of adults in the English 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Age Ageing*. 2011;40(6):711-717. doi:10.1093/ageing/afr121.
7. Rattanabannakit C, Risacher SL, Gao S, et al. The cognitive change index as a measure of self and informant perception of cognitive decline: Relation to neuropsychological tests. In: *Journal of Alzheimer's Disease*. Vol 51. ; 2016:1145-1155. doi:10.3233/JAD-150729.
8. van der Flier WM, van Buchem MA, Weverling-Rijnsburger AWE, et al. Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *J Neurol*. 2004;251(6):671-675. doi:10.1007/s00415-004-0390-7.
9. Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Oleksik AM, et al. Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain Connect*. 2013;3(4):353-362. doi:10.1089/brain.2013.0144.
10. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006;67(5):834-842. doi:10.1212/01.wnl.0000234032.77541.a2.
11. Meiberth D, Scheef L, Wolfsgruber S, Boecker H, Block W T, F, Erk S, Heneka MT, Jacobi H, Spottke A, Walter H W, M, Hu X JF. Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015. doi:10.3233/JAD-142322.
12. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: Regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*. 2009;19(March):497-510. doi:10.1093/cercor/bhn113.
13. Van Der Flier WM, Pijnenburg YAL, Prins N, et al. Optimizing patient care and research: The Amsterdam dementia cohort. *J Alzheimer's Dis*. 2014;41:313-327. doi:10.3233/JAD-132306.
14. Villeneuve S, Reed BR, Wirth M, et al. Cortical thickness mediates the effect of β -amyloid on episodic memory. *Neurology*. 2014;82(9):761-767. doi:10.1212/WNL.0000000000000170.
15. Doré V, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Cross-sectional and longitudinal analysis

- of the relationship between A β deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2013;70(7):903-911. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1062.
16. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci.* 2003;6(3):309-315. doi:10.1038/nn1008.
 17. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, et al. One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci.* 2009;29(48):15223-15231. doi:10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009.
 18. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(11):983-991. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5.
 19. Driscoll I, Davatzikos C, An Y, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology.* 2009;72(22):1906-1913. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a82634.
 20. Benzinger TLS, Blazey T, Jack CR, et al. Regional variability of imaging biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(47):E4502-9. doi:10.1073/pnas.1317918110.
 21. Pegueroles J, Vilaplana E, Montal V, et al. Longitudinal brain structural changes in preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer's Dement.* 2016;(September):1-11. doi:10.1016/j.jalz.2016.08.010.
 22. Tijms BM, Möller C, Vrenken H, et al. Single-Subject Grey Matter Graphs in Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2013;8(3). doi:10.1371/journal.pone.0058921.
 23. Tijms BM, Kate M Ten, Wink AM, et al. Gray matter network disruptions and amyloid beta in cognitively normal adults. *Neurobiol Aging.* 2016;37:154-160. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.015.
 24. Yao Z, Zhang Y, Lin L, Zhou Y, Xu C, Jiang T. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol.* 2010;6(11). doi:10.1371/journal.pcbi.1001006.
 25. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature.* 2004;427(6972):311-312. doi:10.1038/427311a.
 26. Andrews TJ, Halpern SD, Purves D. Correlated size variations in human visual cortex, lateral geniculate nucleus, and optic tract. *J Neurosci.* 1997;17(8):2859-2868. doi:Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
 27. Humphries MD, Gurney K. Network "small-world-ness": A quantitative method for determining canonical network equivalence. *PLoS One.* 2008;3(4). doi:10.1371/journal.pone.0002051.
 28. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of "small-world" networks. *Nature.* 1998;393(6684):440-442. doi:10.1038/30918.
 29. Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex.* 2007;17(1):92-99. doi:10.1093/cercor/bhj127.
 30. Tijms BM, Wink AM, de Haan W, et al. Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiol Aging.* 2013;34(8):2023-2036. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.020.
 31. Quiroz YT, Schultz AP, Chen K, et al. Brain Imaging and Blood Biomarker Abnormalities in Children With Autosomal Dominant Alzheimer Disease: A Cross-Sectional Study. *JAMA Neurol.* 2015;2114(8):1-8. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1099.
 32. Badhwar A, Tam A, Dansereau C, Orban P, Hoffstaedter F, Bellec P. Resting-state

- network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2017;8:73-85. doi:10.1016/j.dadm.2017.03.007.
33. Jones DT, Knopman DS, Gunter JL, et al. Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain.* 2016;139(2):547-562. doi:10.1093/brain/awv338.
 34. Elman J a, Oh H, Madison CM, et al. Neural compensation in older people with brain amyloid- β deposition. *Nat Neurosci.* 2014;17(10):1316-1318. doi:10.1038/nn.3806.
 35. Dillen KNH, Jacobs HIL, Kukolja J, et al. Aberrant functional connectivity differentiates retrosplenial cortex from posterior cingulate cortex in prodromal Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2016;44:114-126. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.010.
 36. Contreras JA, Goni J, Risacher SL, et al. Cognitive complaints in older adults at risk for Alzheimer ' s disease are associated with altered resting-state networks in Go n. 2017;6:40-49. doi:10.1016/j.dadm.2016.12.004.
 37. van Berckel BNM, Ossenkoppele R, Tolboom N, et al. Longitudinal Amyloid Imaging Using 11C-PiB: Methodologic Considerations. *J Nucl Med.* 2013;54(9):1570-1576. doi:10.2967/jnumed.112.113654.
 38. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(11):1528-1547. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600146.
 39. Tolboom N, Yaqub M, Boellaard R, et al. Test-retest variability of quantitative [11C] PIB studies in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(10):1629-1638. doi:10.1007/s00259-009-1129-6.
 40. Ottoy J, Verhaeghe J, Niemantsverdriet E, et al. Validation of the Semiquantitative Static SUVR Method for ¹⁸ F-AV45 PET by Pharmacokinetic Modeling with an Arterial Input Function. *J Nucl Med.* 2017;58(9):1483-1489. doi:10.2967/jnumed.116.184481.
 41. Manenti R, Repetto C, Bentrovato S, Marcone A, Bates E, Cappa SF. The effects of ageing and Alzheimer's disease on semantic and gender priming. *Brain.* 2004;127(10):2299-2306. doi:10.1093/brain/awh264.
 42. Roark B, Mitchell M, Hosom JP, Hollingshead K, Kaye J. Spoken language derived measures for detecting mild cognitive impairment. *IEEE Trans Audio, Speech Lang Process.* 2011;19(7):2081-2090. doi:10.1109/TASL.2011.2112351.
 43. Gayraud F, Lee H, Barkat-Defradas M. Syntactic and lexical context of pauses and hesitations in the discourse of Alzheimer patients and healthy elderly subjects. *Clin Linguist Phon.* 2011;25(3):198-209. doi:10.3109/02699206.2010.521612.
 44. Kemper S, Marquis J, Thompson M, Marquis J. Longitudinal change in language production: Effects of aging and dementia on grammatical complexity and propositional content. *Psychol Aging.* 2001;16(4):600-614. doi:10.1037/0882-7974.16.4.600.
 45. Kemper S, Anagnopoulos C, Lyons K, Heberlein W. Speech accommodations to dementia. *J Gerontol.* 1994;49(5):P223-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8056947>.
 46. Fraser KC, Meltzer JA, Rudzicz F. Linguistic features identify Alzheimer's disease in narrative speech. *J Alzheimer's Dis.* 2015;49(2):407-422. doi:10.3233/JAD-150520.
 47. Berisha V, Wang S, LaCross A, Liss J. Tracking Discourse Complexity Preceding Alzheimer's Disease Diagnosis: A Case Study Comparing the Press Conferences of Presidents Ronald Reagan and George Herbert Walker Bush. *J Alzheimer's Dis.* 2015;45(3):959-963. doi:10.3233/JAD-142763.

48. Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, et al. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's and Dementia*. 2016.
49. Hassenstab J, Ruvolo D, Jasielec M, Xiong C, Grant E, Morris JC. Absence of practice effects in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2015;29(6):940-948. doi:10.1037/neu0000208.
50. Mormino EC, Betensky RA, Hedden T, et al. Synergistic Effect of β -Amyloid and Neurodegeneration on Cognitive Decline in Clinically Normal Individuals. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1379. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2031.
51. Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid β in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):129-135. doi:10.1016/S1474-4422(08)70001-2.
52. Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al. In Vivo Imaging of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using the Radioligand 18F-AV-45 (Florbetapir F 18). *J Nucl Med*. 2010;51(6):913-920. doi:10.2967/jnumed.109.069088.
53. Mattsson N, Insel PS, Landau S, et al. Diagnostic accuracy of CSF Ab42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(8):534-543. doi:10.1002/acn3.81.
54. Schipke CG, Koglin N, Bullich S, et al. Correlation of florbetaben PET imaging and the amyloid peptide A β 42 in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016:1205-1214. doi:10.1016/j.pscychresns.2016.10.011.
55. Slot RER, Sikkes SAM, Verfaillie SCJ, et al. Subjective Cognitive Decline and Progression To Dementia Due To Ad and Non-Ad in Memory Clinic and Community-Based Cohorts. *Alzheimer's Dement*. 2016;12(7):P1073. doi:10.1016/j.jalz.2016.06.2245.
56. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurosurg Psychiatr*. 1992;55:967-972. doi:10.1136/jnnp.55.10.967.
57. Van Maurik IS, Zwan MD, Tijms BM, et al. Interpreting biomarker results in individual patients with mild cognitive impairment in the Alzheimer's Biomarkers in Daily Practice (ABIDE) project. *JAMA Neurol*. 2017;74(12):1481-1491. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2712.
58. Burns JM, Johnson DK, Liebmann EP, Bothwell RJ, Morris JK, Vidoni ED. Safety of disclosing amyloid status in cognitively normal older adults. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(9):1024-1030. doi:10.1016/j.jalz.2017.01.022.
59. Villeneuve S, Rabinovici GD, Cohn-Sheehy BI, et al. Existing Pittsburgh Compound-B positron emission tomography thresholds are too high: Statistical and pathological evaluation. *Brain*. 2015;138(7):2020-2033. doi:10.1093/brain/awv112.
60. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016;79(1):110-119. doi:10.1002/ana.24546.
61. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*. 2016;89(5):971-982. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.028.
62. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(3):296-311. doi:10.1016/j.jalz.2016.09.012.
63. Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol*.

- 2015;129(2):183-206. doi:10.1007/s00401-015-1386-3.
64. Mercier J, Provins L, Valade A. Discovery and development of SV2A PET tracers: Potential for imaging synaptic density and clinical applications. *Drug Discov Today Technol.* 2017;25:45-52. doi:10.1016/j.ddtec.2017.11.003.
65. Adams HHH, de Bruijn RFAG, Hofman A, et al. Genetic risk of neurodegenerative diseases is associated with mild cognitive impairment and conversion to dementia. *Alzheimers Dement.* 2015;11(11):1277-1285. doi:10.1016/j.jalz.2014.12.008.
66. Walker KA, Power MC, Hoogeveen RC, et al. Midlife Systemic Inflammation, Late-Life White Matter Integrity, and Cerebral Small Vessel Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2017:STROKEAHA.117.018675. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018675.
67. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1658.
68. Walker KA, Hoogeveen RC, Folsom AR, et al. Midlife systemic inflammatory markers are associated with late-life brain volume: The ARIC study. *Neurology.* 2017:10.1212/WNL.0000000000004688. doi:10.1212/WNL.0000000000004688.