



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Staging cerebral amyloid angiopathy: from marker to model

Koemans, E.A.

### Citation

Koemans, E. A. (2024, May 29). *Staging cerebral amyloid angiopathy: from marker to model*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3755765>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3755765>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Samenvatting

Cerebrale Amyloïd angiopathie (CAA) is een van de meest voorkomende oorzaken van intracerebrale bloedingen bij ouderen, en treft miljoenen mensen wereldwijd. CAA wordt veroorzaakt doordat het eiwit Amyloïd- $\beta$  neerslaat in de vaatwand van de corticale en leptomeningeale arteriën, waardoor de vaten fragiel worden en kunnen gaan lekken. Het diagnosticeren van CAA is moeilijk, omdat voor een zekere diagnose pathologische analyse van het hersenweefsel nodig is. Om toch een diagnose te kunnen stellen bij leven zijn de Boston criteria ontwikkeld; deze criteria stellen een 'possible' of 'probable' CAA diagnose gebaseerd op MRI markers. Hoewel de meeste patiënten lijden aan niet-erfelijke, sporadische CAA (sCAA), bestaan er ook erfelijke varianten van deze ziekte. De best gedocumenteerde van deze varianten is Dutch-type CAA (D-CAA, ook wel HCHWA-D of 'de Katwijkse ziekte genoemd'). D-CAA wordt veroorzaakt door een autosomaal dominante mutatie in het APP gen, en patiënten hebben een eerder begin en ernstiger beloop vergeleken met sCAA. Omdat de pathologie van D-CAA en sCAA grotendeels overeenkomt wordt D-CAA ook wel gezien als een genetisch model voor CAA in het algemeen. Dit is zeer waardevol, omdat in D-CAA onderzoek gedaan kan worden naar de vroege, niet-symptomatische fases van de ziekte.

Het doel van dit proefschrift was om nieuwe klinische en radiologische markers voor D-CAA en sCAA te onderzoeken, om op die manier nieuwe inzichten in de CAA pathofysiologie te verkrijgen, bij te dragen de diagnostische criteria voor CAA en om methoden te vinden aan de hand waarvan ziekte ernst en progressie gemeten kan worden.

Deel I van dit proefschrift richt zich op klinische markers van CAA. In Hoofdstuk 2 tonen we aan dat migraine met aura een vroeg symptoom van D-CAA kan zijn. Niet alleen is vonden we een prevalentie van migraine met aura in patiënten met D-CAA die veel hoger is dan in de algemene populatie (51% van de mannen en 59% van de vrouwen met D-CAA, allemaal met visueel aura, vergeleken met 13% van de mannen en 33% van de vrouwen in de algemene Nederlandse populatie), maar migraine aanvallen waren vaak het eerste symptoom van de ziekte en waren aanwezig vóór de eerste symptomatische bloeding in 77% van de patiënten. Ook was leeftijd van de eerste migraine aanval voor of op de leeftijd van 30 jaar gerelateerd aan een jongere leeftijd van de eerste symptomatische hersenbloeding ( $p=0.024$ ). Gebaseerd op deze data concluderen we dat migraine met aura een vroeg teken kan zijn van D-CAA, en dat er in deze vroege ziektefase al pathologische processen gaande zijn die de susceptibiliteit van patiënten met D-CAA voor 'cortical spreading depression'



verhoogd. In **Hoofdstuk 3** onderzoeken we het effect van biologisch geslacht op het ziektebeloop van D-CAA en sCAA. Gebruikmakend van twee cohorten met prospectief verzamelde klinische en radiologische data van participanten met sCAA en D-CAA laten we zien dat mannen met sCAA en D-CAA eerder hun eerste symptomatische hersenbloeding lijken te krijgen, dat ze meer symptomatische bloedingen en meer microbloedingen op MRI lijken te hebben vergeleken met vrouwen. In **Hoofdstuk 4** van dit proefschrift onderzoeken we het effect van biologisch geslacht op CAA verder, door te kijken naar man-vrouw verschillen in histopathologische biomarkers voor CAA. Gebruikmakend van autopsie data van participanten met cognitieve klachten vonden we dat er in deze groep geen verschil lijkt te zijn in de prevalentie van CAA tussen mannen en vrouwen. We lieten in deze data zien dat vrouwen vaker parenchymaal amyloïd hadden dan mannen op het moment van overlijden. Gebruikmakend van een ander cohort welke autopsie data bevat van participanten met histologisch bewezen, klinische sCAA, hebben we man-vrouw verschillen in corticaal ijzer (als maat voor bloedingen) onderzocht. In deze groep hebben we gevonden dat vrouwen meer microbloedingen maar minder vaak cSS hadden vergeleken met mannen, en dat mannen een gemiddeld hogere hoeveelheid corticaal ijzer hadden.

**Deel II** van dit proefschrift onderzoekt nieuwe radiologische markers voor D-CAA en sCAA. In **Hoofdstuk 5** hebben we twee nieuwe markers ontdekt in patiënten met D-CAA aan de hand van 7 Tesla (7T) MRI: de 'striped occipital cortex' en intragyrale bloedingen. Deze twee markers werden enkel gezien in patiënten met symptomatische D-CAA: de striped cortex in 40% en intragyrale bloedingen in 47% van de symptomatische patiënten. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we deze twee nieuwe markers in patiënten met sCAA en in patiënten met hersenbloedingen die niet veroorzaakt werden door CAA maar door diepe arteriopathie. We vonden beide nieuwe markers in patiënten met sCAA maar minder vaak dan in D-CAA: een striped occipital cortex werd gevonden in 3% en intragrale bloedingen in 12% van de patiënten met sCAA. Intragrale bloedingen konden in retrospect ook geïdentificeerd worden op 3 Tesla MRI. Geen van beide markers werd gezien in patiënten met diepe arteriopathie gerelateerde hersenbloedingen, en leken derhalve specifiek voor CAA. In **Hoofdstuk 7** van dit proefschrift onderzoeken we CSF hyperintensiteiten op 7T FLAIR MRI en de relatie van dit fenomeen met corticale superfcieel siderose (cSS). We vonden dat deze marker aanwezig is in 71% van de participanten met sCAA en 46% van de participanten met D-CAA. In meer dan de helft van de gevallen (54%) was er volledige overlap van CSF hyperintensiteiten met cSS; echter in 46% van de gevallen hadden participanten ten minste een sulcus met CSF hyperintensiteiten zonder cSS. De nieuwe marker liet variabiliteit over een periode van 2 jaar zien: in de meeste

participanten was er uitbreiding van locaties met CSF hyperintensiteiten, echter in 17% van de participanten was er een locatie met CSF hyperintensiteiten die na 2 jaar niet meer aanwezig was. We hypothetiseren dat deze marker mogelijk een teken is van lekkage van de bloed-brein barrière, en dat het een vroeg teken van toekomstige cSS kan zijn. In **Hoofdstuk 8** beschrijven we een nieuwe CAA-gerelateerde MRI marker op 3 Tesla MRI: cerebellaire superficiële siderose (SS). SS in het cerebellum werd gevonden in 10% van de participanten met D-CAA en 9% van de participanten met sCAA, en in geen van de participanten met diepe arteriopathie gerelateerde hersenbloedingen. De cerebellaire SS zoals gevonden in hoofdstuk 6 lijkt specifiek voor CAA, anders dan infratentoriële superficiële siderose (iSS), een niet specifiek aan CAA gerelateerd fenomeen eerder beschreven in de literatuur. Cerebellaire SS werd niet gevonden in patiënten met pre-symptomatische D-CAA en lijkt daarom een relatieve late marker van de ziekte. In **Hoofdstuk 9** onderzoeken we de distributie van bloedingsvolume en diameter in patiënten met D-CAA en sCAA. We identificeren in dit hoofdstuk een nieuwe categorie bloedingen: bloedingen kleiner dan 10mm maar met de karakteristieken van een macrobloeding (een irregulaire vorm en/of een cysteuze caviteit), welke we mesobloedingen noemen. We vonden dat mesobloedingen zeer frequent voorkomen bij patiënten met sCAA en D-CAA, en dat deze bloedingen een andere volume distributie laten zien dan micro-en macrobloedingen.

Het laatste deel van dit proefschrift, **deel III**, bundelt alle beschikbare data over CAA-gerelateerde biomarkers uit de literatuur en uit dit proefschrift om een pathofysiologisch model voor CAA ziektebeloop op te stellen (**Hoofdstuk 10**). Met dit model illustreren we de verschillende veronderstelde fases van het CAA ziekteproces. Ten slotte onderzoeken we in **Hoofdstuk 11** volgorde van het ontstaan van biomarkers in patiënten met presymptomatische en symptomatische D-CAA, en vinden we dat dit grotendeels overeen lijkt te komen met het eerder geformuleerde model.

## Conclusie

In dit proefschrift worden enkele nieuwe klinische en radiologische (MRI) markers voor CAA gevonden, en wordt de kennis over biomarkers voor CAA tot nu toe samengevat in een pathofysiologisch model voor de ziekte. CAA wordt veroorzaakt door een ingewikkelde ziektecascade en kenmerkt zich door een variabel en daardoor grotendeels moeilijk voorspelbaar ziektebeloop. Het is echter juist deze variatie die hoop geeft voor de toekomst: door te zoeken naar de oorzaak voor deze variatie kunnen we handvaten vinden voor de preventie en behandeling van CAA, en biomarkers spelen een vitale rol in deze zoektocht.