

Gezocht en gevonden: niet-demente patiënten met een ziekte van Alzheimer

S. ENGELBORGH S

Volgens de gangbare klinisch diagnostische criteria kan de diagnose 'ziekte van Alzheimer' (AD) pas gesteld worden als een patiënt het dementiestadium bereikt heeft (McKhann e.a. 1984). Op dat moment heeft de patiënt al enkele jaren van lichte cognitieve tekorten en vaak ook gedragsveranderingen achter de rug. De neuropathologische veranderingen eigen aan de ziekte van Alzheimer woekeren dan al vele jaren in het brein van de patiënt. Seniele plaques en neurofibrillaire kluswens ontstaan immers jaren (10 of zelfs 20 jaar?) voordat de eerste symptomen verschijnen. Precies dat gegeven schept mogelijkheden om op een accurate en positieve manier een diagnose van ziekte van Alzheimer te kunnen stellen alsook mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die hopelijk de ziekte van Alzheimer kunnen afremmen, stopzetten, of – wie weet – zelfs genezen.

HUIDIGE DIAGNOSTISCHE CRITERIA

De huidige diagnostische criteria zijn slecht. Neem bijvoorbeeld de criteria van de National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke en de Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) voor 'probable AD' (waarschijnlijke AD), de hoogste graad van diagnostische waarschijnlijkheid die we in vivo kunnen verkrijgen (McKhann e.a. 1984). Jarenlang golden deze criteria als de stringentste. Daarom werden en worden ze gehanteerd als selectie- en inclusiecriteria voor klinische studies met potentiële anti-alzheimermedicijnen. Als we deze criteria strikt toepassen,

dan stellen we bij 68% van de patiënten met dementie een correcte diagnose van AD of van een non-AD-dementie (Engelborghs e.a. 2008). Bij 16% van de patiënten hebben we het bij het verkeerde eind en besluiten we bijvoorbeeld tot 'probable AD' terwijl het na obductie om een dementie met lewy-lichaampjes bleek te gaan. Bij de overige 16% van de patiënten met dementie is er na een uitgebreid diagnostisch onderzoek nog steeds twijfel of het AD dan wel een non-AD-dementie betreft.

Toch is het stellen van een correcte dementie-diagnose belangrijk: prognose, evolutie en ook behandeling zijn afhankelijk van het type dementie. Het belang van een correcte en vroegtijdige diagnose zal nog toenemen wanneer er medicijnen die het verloop van een ziekte van Alzheimer kunnen beïnvloeden, beschikbaar komen. Die behandeling willen we dan vroeg opstarten, nog voor het dementiestadium bereikt wordt. Wanneer éénmaal het dementiestadium is bereikt, heeft de ziekte van Alzheimer immers al grote en onherstelbare schade aangericht aan de hersenen.

DIAGNOSTISCHE ONTWIKKELINGEN

De laatste jaren zijn er veel ontwikkelingen op het gebied van de dementiediagnostiek. Er werden nieuwe diagnostische criteria voor de ziekte van Alzheimer opgesteld, bedoeld voor onderzoek (Dubois e.a. 2007; 2010). Daarin kregen de biologische mechanismen achter de ziekte van Alzheimer een steeds ruimere plaats. Onderzoek naar biomarkers en andere diagnostische instrumenten heeft het herschrijven van de diagnostische criteria in de hand gewerkt, of was het omgekeerd?

Tegen deze zomer wordt een nieuwe editie voorzien (zie het naschrift). Deze criteria zullen baanbrekend zijn, daar het hebben van (episodische) geheugenproblemen zal volstaan om een diagnose van ziekte van Alzheimer te stellen, mits er biologische bewijzen zijn voor deze ziekte. Onder meer biomarkers in liquor kunnen deze aanwijzingen aanleveren. Zo kan een diagnose van ziekte van Alzheimer gesteld worden nog voordat een patiënt het dementiestadium bereikt heeft.

Dit betekent dat wij ons jargon zullen moeten aanpassen: termen zoals ‘alzheimerdementie’ of ‘dementie van het alzheimerstype’ zullen obsoleet worden (Dubois e.a. 2010). Men kan de ziekte van Alzheimer hebben en toch niet dement zijn. De eerste advertenties die gebruikmaken van deze nieuwe terminologie zijn inmiddels verschenen: ‘Gezocht: niet-demente personen met een ziekte van Alzheimer’. Deze nieuwe diagnostische criteria zullen ook leiden tot het verdwijnen van het concept van lichte cognitieve tekorten (*mild cognitive impairment*, MCI).

BIOMARKERS IN LIQUOR

Deze wel erg lange introductie is nodig om aan te geven hoe relevant het onderwerp van het artikel van Vos e.a. (2011) in dit nummer is. Liquorbiomarkers zoals β -amyloïdpeptide ($A\beta_{1-42}$), totaal tau-proteïne (T-tau) en tau gefosforyleerd op threonine-181 (P-tau_{181P}) zijn nuttig om het onderscheid te maken tussen AD of een psychiatrisch toestandsbeeld en als we twijfelen tussen AD en een non-AD-dementie (Le Bastard e.a. 2010). Zoals Vos e.a. (2011) en ook andere auteurs (Hansson e.a. 2006) aantoonde, kunnen liquorbiomarkers binnen de groep van patiënten met MCI aangewend worden om de patiënten te identificeren die eigenlijk een beginnende AD hebben.

De auteurs twijfelen terecht aan de betekenis van een afwijkend biomarkerprofiel bij mensen zonder klachten. De Meyer e.a. (2010) vonden bij 36% van de ouderen zonder gezondheidsklachten een afwijkend biomarkerprofiel. Ook zij concludeerden dat deze bevindingen erop kunnen wijzen

dat de neuropathologische veranderingen veel vroeger voorkomen dan tot nu toe werd aangenomen en dat deze markers wellicht een voorspellende waarde hebben voor de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer. Verder onderzoek hiernaar is nodig, maar zo lang er geen duidelijkheid is, is er geen plaats voor liquorbiomarkerbepalingen bij mensen zonder cognitieve klachten.

BESLUIT

Hoe ver staan we af van een algemeen gebruik op indicatie van deze liquorbiomarkers? Is het verrichten van een lumbale punctie (LP) een drempel? Ongetwijfeld, al is het een procedure die doorgaans zeer goed verdragen wordt. Bij ouderen met dementie is de prevalentie van post-LP-hoofdpijn namelijk erg laag; dit is een gevolg van de toegenomen cerebrale atrofie, waardoor het liquorvolume gestegen is (Andreassen & Blennow 2005).

Een belangrijk knelpunt is het gebrek aan standaardisatie, waardoor vergelijkingen tussen laboratoria moeilijk zijn. Het Alzheimer Biomarker Standardisation Initiative (ABSI) kan hier soelaas bieden. Desondanks zijn liquorbepalingen van biomarkers voor AD nu reeds in verscheidene Europese landen beschikbaar als diagnostisch instrument. We staan klaar voor de vroegdiagnostiek van de ziekte van Alzheimer – nu nog een adequate behandeling en we kunnen deze ziekte bestrijden ...

NASCHRIFT

Inmiddels zijn de nieuwe diagnostische criteria voor de ziekte van Alzheimer gepubliceerd (Albert e.a. 2011; Jack e.a. 2011; McKhann e.a. 2011; Sperling e.a. 2011). De nadruk verschuift van een zuivere klinische uitsluitingsdiagnose naar een door pathofysiologische gegevens onderbouwde diagnose van ziekte van Alzheimer, door gebruik te maken van biomarkers. Daarbij horen zowel beeldvorming van de hersenen als biochemische markers in de liquor cerebrospinalis. Dit maakt het

mogelijk om een diagnose van de ziekte van Alzheimer te stellen in een vroegtijdig stadium, dus nog voor de patiënt een dementie gekregen heeft.

Deze nieuwe criteria zijn in de eerste plaats voor onderzoek bedoeld. Het feit dat liquorbiomarkers nog niet als de routinematige diagnostische praktijk kunnen worden aanbevolen, heeft vooral te maken met een gebrek aan standaardisatie. Standaardisatie van biomarkers is daarom een belangrijk aandachtspunt voor de internationale biomarkerwereld. Verschillende initiatieven hier toe werden opgestart.

LITERATUUR

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, e.a. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-9.
- Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 165-73.
- Bastard N Le, Martin JJ, Vanmechelen E, Vanderstichele H, De Deyn PP, Engelborghs S. Added diagnostic value of CSF biomarkers in differential dementia diagnosis. *Neurobiol Aging* 2010, 31: 1867-76.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, e.a. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, e.a. Revising the definition of Alzheimer's disease; a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118-27.
- Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P, e.a. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1143-59.
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 228-234.
- Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, e.a. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 257-62.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, e.a. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.
- Meyer G De, Shapiro F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Engelborghs S, De Deyn PP, e.a. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 2010; 67: 949-56.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, e.a. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280-92.
- Vos SJB, Visser PJ, Verhey FRJ. De rol van liquor markers bij de vroege diagnostiek van de ziekte van Alzheimer. *Tijdschr Psychiatri* 2011; 53: 647-653.

AUTEUR

SEBASTIAAN ENGELBORGH S, ZiekenhuisNetwerk Antwerpen, Instituut Born-Bunge en Universiteit Antwerpen.
Correspondentieadres: prof. dr. S. Engelborghs, Universiteit Antwerpen, Campus Drie Eiken, D.T.526, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen, België.
E-mail: Sebastiaan.Engelborghs@ua.ac.be.

Strijdige belangen: auteur ontving unrestricted research grants en/of honoraria voor consulten van Innogenetics, Janssen, Pfizer, Eli Lilly, UCB en Lundbeck.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-3-2011.

TITLE IN ENGLISH Searched for and found: non-demented patients with Alzheimer's disease