

De rol van liquormarkers bij de vroege diagnostiek van de ziekte van Alzheimer

S.J.B. VOS, P.J. VISSER, F.R.J. VERHEY

ACHTERGROND Biomarkers in de liquor cerebrospinalis (CSF) worden steeds vaker gebruikt om de ziekte van Alzheimer (AD) vroeg te identificeren. Een CSF-profiel met een abnormale ratio van de eiwitten bèta-amyloïd ($A\beta_{1-42}$) en totaal tau is suggestief voor AD.

DOEL Beschrijven van de prevalentie en de prognostische betekenis van een CSF-AD-profiel bij niet-dementerende patiënten met subjectieve geheugenklachten en lichte cognitieve stoornissen (MCI) op een geheugenpolikliniek.

METHODE Multicentrisch onderzoek.

RESULTATEN Een Europese multicentrische studie toonde aan dat een CSF-AD-profiel vaak voorkwam bij patiënten met subjectieve klachten en MCI. Het CSF-AD-profiel voorspelde achteruitgang in cognitie en dagelijks functioneren over 3 jaar bij patiënten met MCI. Patiënten met amnestische MCI en een CSF-AD-profiel kregen vaker AD binnen deze periode dan patiënten zonder dit profiel.

CONCLUSIE CSF-markers suggestief voor AD komen vaak voor bij niet-dementerende mensen. Deze markers kunnen mogelijk gebruikt worden voor de prognose van patiënten met MCI.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)9, 647-653]

TREFWOORDEN liquor cerebrospinalis, vroegdiagnostiek, ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende vorm van dementie. Dementie komt in Nederland naar schatting bij 250.000 mensen voor en per jaar zijn er 10.000 tot 20.000 nieuwe gevallen. Van hen heeft de meerderheid, mogelijk zo'n 70%, de ziekte van Alzheimer. Aangezien de gemiddelde levensverwachting nog steeds toeneemt, neemt ook het aantal patiënten met dementie en AD in de toekomst sterk toe.

Voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en andere interventies is het van belang tijdig, liefst voor het stadium waarin er sprake is van dementie, mensen met een verhoogd risico te identificeren. Een dergelijke groep vormen de mensen zonder dementie bij wie alleen het geheugen is gestoord (*amnesic mild cognitive impairment*,

aMCI; Petersen e.a. 1999). Dergelijke *aMCI* wordt gezien als een vroege marker voor AD-afwijkingen en deze is hierdoor een goede voorspeller voor dementie. Per jaar krijgt ongeveer 12% van de mensen met *aMCI* dementie (Petersen e.a. 1999). Maar een belangrijke proportie van mensen met *aMCI* krijgt geen dementie en heeft na zekere tijd zelfs geen stoornissen meer. Daarom is het van belang om het onderzoek uit te breiden en te onderzoeken of met biomarkers mensen geïdentificeerd kunnen worden met beginnende AD, en of op grond van deze gecombineerde benadering dementie beter te voorspellen is.

AD wordt pathologisch gekenmerkt door de aanwezigheid van amyloïdplaques en neurofibrilaire tangles in de hersenen, respectievelijk

gevormd door amyloïdeiwit en (gehyperfosforyleerd) tau-eiwit. De liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid; CSF) vormt een goede bron voor potentiële biomarkers, aangezien deze direct in contact staat met het centrale zenuwstelsel. Verlaagde concentraties van bèta-amyloïd ($A\beta$)₁₋₄₂ en verhoogde concentraties van tau in CSF blijken te wijzen op neuropathologische AD (Blennow e.a. 2010). Afwijkende CSF-concentraties van de eiwitten $A\beta$ ₁₋₄₂ en tau worden al gevonden bij patiënten met aMCI (Hansson e.a. 2006).

Er is echter weinig bekend over deze markers bij minder geselecteerde, maar klinisch evenzeer relevante groepen, zoals bij mensen met stoornissen in andere domeinen dan het geheugen (non amnestic mild cognitive impairment; naMCI) en bij patiënten met alleen geheugenklachten zonder objectiveerbare afwijkingen op cognitieve tests (subjective cognitive impairment; SCI).

In dit artikel geven wij een overzicht van de voorspellende waarde en de klinische bruikbaarheid voor de praktijk van biomarkers in CSF voor een vroege diagnose van AD, bij mensen zonder dementie, maar mét SCI, naMCI en aMCI. Dit doen we aan de hand van de Europese DESCRIPA-studie, die onlangs gepubliceerd is (Visser e.a. 2009).

DESCRIPA-STUDIE

De DESCRIPA-studie is een grootschalig Europees onderzoeksproject naar het beloop en de vroege voorspellers van AD bij mensen met cognitieve stoornissen zonder dementie en ouder dan 55 jaar (Visser e.a. 2008). DESCRIPA is een acroniem voor 'Development of Screening guidelines and Criteria for Predementia Alzheimer's disease'. Het onderzoek werd uitgevoerd in 20 geheugenpoliklinieken, het merendeel verbonden aan universitaire centra, in 11 landen. Het doel van de studie is voorspellers van conversie naar AD-type dementie te onderzoeken (zie www.descripa.eu). Het onderzoek naar CSF-AD-markers was een deelonderzoek van dit project en werd uitgevoerd bij 168 van de 881 (19%) proefpersonen bij wie CSF was afgenomen.

Als eerste stap werden patiënten met CSF-gegevens op basis van hun prestatie op neuropsychologische tests ingedeeld in drie groepen:

- patiënten met alleen subjectieve klachten en normale testprestaties (SCI);
- patiënten met alleen stoornissen van het geheugen (aMCI);
- patiënten met een stoornis in een of meer andere domeinen (non-amnestische, naMCI).

Daarnaast gebruikten wij gegevens van een controlegroep zonder klachten met een vergelijkbare leeftijd, maar van hen was geen follow-up

TABEL 1 Kenmerken van deelnemers aan onderzoek naar biomarkers in de liquor bij aanvang van de studie (gemiddelde met SD, tenzij anders vermeld)* (naar Visser e.a. 2009)

	Controlegroep (n = 89)	SCI (n = 60)	naMCI (n = 37)	aMCI (n = 60)
Leeftijd	67,1 (6,4)	66,0 (7,9)	70,0 (7,7)	70,0 (7,7)
Opleidingsjaren	-	11,8 (4,1)	10,7 (3,7)	10,4 (3,3)
Vrouw; n (%)	48 (54)	29 (48)	17 (46)	34 (48)
MMSE-score	29,3 (0,9)	28,8 (1,2)	27,6 (2,2)	25,9 (2,8)
CDR-SOB	-	0,7 (0,7)	1,3 (0,9)	1,7 (1,2)
APOE-ε4-drager; n (%)	-	29 (53)	11 (36)	37 (53)
$A\beta$ ₁₋₄₂ ; in pg/ml	703 (194)	653 (268)	583 (272)	493 (254)
T-tau; in pg/ml	329 (133)	360 (200)	401 (278)	539 (375)
P-tau; in pg/ml	53 (20)	62 (27)	67 (33)	84 (54)
CSF-AD-profiel; n (%)	28 (31)	31 (52)	25 (68)	56 (79)

*Data werden niet gecorrigeerd voor covariaten.

MMSE = Mini-Mental State Examination; CDR-SOB = Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes; APOE = apolipoproteïne E; $A\beta$ ₁₋₄₂ = bèta-amyloïd 1-42; t-tau = totaal tau; p-tau = gefosforyleerd tau; CSF-AD-profiel = ratio $A\beta$ ₁₋₄₂/(240+(1,18^{t-tau})); SCI = subjective cognitive impairment; naMCI = non-amnestic mild cognitive impairment; aMCI = amnestic mild cognitive impairment.

TABEL 2 Kenmerken van onderzochten bij aanvang van onderzoek naar biomarkers in liquor (CSF-AD); gemiddelde waarden met SD, tenzij anders vermeld (naar Visser e.a. 2009)*

	SCI		naMCI		aMCI	
	Geen CSF-AD	CSF-AD	Geen CSF-AD	CSF AD	Geen CSF-AD	CSF-AD
	(n = 29)	(n = 31)	(n = 12)	(n = 25)	(n = 15)	(n = 56)
Leeftijd; in j	61,7 (5,2)	70,0 (8,0)	67,8 (8,6)	71,1 (7,1)	66,5 (7,1)	70,9 (7,7)
MMSE-score	29,0 (1,1)	28,5 (1,3)	28,5 (1,2)	27,2 (2,4)	27,1 (2,6)	25,6 (2,8)
APOE-ε4-dragers; n (%)	10 (37)	19 (68)	3 (33)	8 (36)	3 (20)	34 (62)
Aβ1-42; in pg/ml	841 (220)	478 (175)	839 (261)	460 (176)	821 (280)	405 (159)
T-tau; in pg/ml	264 (139)	449 (208)	216 (97)	491 (294)	275 (124)	610 (389)
P-tau; in pg/ml	51 (21)	73 (27)	45 (14)	77 (35)	52 (17)	92 (57)

*Data werden niet gecorrigeerd voor covariaten.

APOE = apolipoproteïne E; Aβ1-42 = bèta-amyloïd 1-42; t-tau = totaal tau; p-tau = gefosforyleerd tau; CSF-AD-profiel = ratio Aβ1-42/(240+(1,18*t-tau)); SCI = subjective cognitive impairment; naMCI = non-amnestic mild cognitive impairment; aMCI = amnestic mild cognitive impairment.

beschikbaar. Tabel 1 geeft de belangrijkste kenmerken bij de aanvang van de studie weer van de verschillende patiëntengroepen en controlepersonen.

Een eerder gepubliceerde ratio voor Aβ1-42 en t-tau (Hulstaert e.a. 1999) die indicatief werd bevonden voor de diagnose AD werd gebruikt ter vaststelling van een risicoprofiel voor AD. Met dit profiel kon men in eerder onderzoek patiënten met AD onderscheiden van controlepersonen zonder AD of van patiënten met andere vormen van dementie (Riemenschneider e.a. 2002).

Prevalentie CSF-AD-markers

Een CSF-AD-profiel was aanwezig bij 79% van de patiënten met aMCI, bij 68% van de patiënten met naMCI, bij 52% van de patiënten met SCI en bij 31% van de controlepersonen. Een opmerkelijke bevinding was dat meer dan 60% van de patiënten met SCI en aMCI met een CSF-AD-profiel drager was van een of meer APOE-ε4-allelen. Dit APOE-ε4-allel is een genetische risicofactor voor de ziekte van Alzheimer, waar 20-30% van de gezonde ouderen onder de algemene bevolking drager van is. De hoge APOE-ε4-allelfrequentie in de groepen van ons DESCRIPA-onderzoek bevestigt een verhoogd risico voor AD.

Tussen patiënten met SCI, naMCI en aMCI met een CSF-AD-profiel bleek een aantal verschillen te bestaan. Patiënten met aMCI en een CSF-AD-

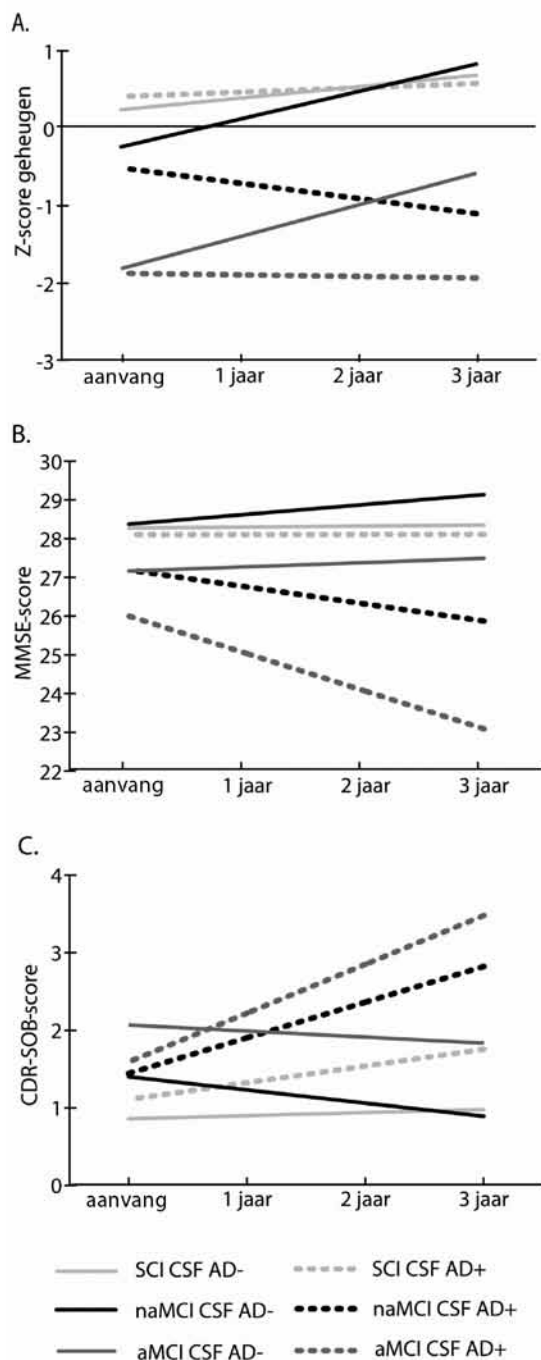
profiel hadden een lagere Aβ1-42-concentratie dan de patiënten uit de SCI- en de naMCI-groep met eveneens een AD-profiel. Deze patiënten lijken dus in een meer gevorderde fase van AD te zijn. Patiënten met naMCI en een CSF-AD-profiel waren minder vaak APOE-ε4-dragers dan patiënten met aMCI en een AD-profiel. De patiënten met naMCI met een CSF-AD-profiel zouden mogelijk een subtype van patiënten met AD kunnen vormen (zie tabel 2).

Prognostische betekenis van CSF-AD-markers

De cognitieve functies van patiënten met SCI of MCI werden jaarlijks getest gedurende een periode van maximaal 3 jaar. Hierbij werd gekeken naar verandering in geheugenscore, verandering in cognitiescore, verandering in Mini-Mental State Examination (MMSE)-score, verandering in dagelijks functioneren (gemeten met een klinische schaal voor dementie Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes; CDR-SOB; score van 0 tot 18; een hogere score wijst op meer problemen in het functioneren), en progressie naar AD-dementie.

Na 3 jaar was er een lichte verbetering op de cognitieve tests. Toch waren er opmerkelijke verschillen tussen de groepen. Het geheugen van patiënten met SCI, naMCI, of aMCI zonder een CSF-AD-profiel bleek bij herhalingsonderzoek 1 tot 3 jaar later significant verbeterd. Patiënten met MCI en wél een CSF-AD-profiel vertoonden daarentegen een achteruitgang in geheugen. Er was

FIGUUR 1 Lineaire-regressieanalyses volgens biomarkers in liquor die wijzen op ziekte van Alzheimer (AD-CSF-profiel) bij aanvang van het onderzoek: (A) hellingsgraad van verandering in geheugenscore; (B) score op de Mini-Mental State Examination (MMSE); (C) score op Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SOB) (naar Visser e.a. 2009; afkortingen: zie tabel 2).



ook een significante achteruitgang in cognitie en dagelijks functioneren bij patiënten met naMCI en een CSF-AD-profiel (geheugen, MMSE en CDR-SOB) en bij patiënten met aMCI en een CSF-AD-profiel (MMSE en CDR-SOB). Patiënten met SCI mét en zonder CSF-AD-profiel verschilden niet wat betreft achteruitgang op de prestaties op de geheugentests en de scores op de MMSE. Er was een licht niet-significant verschil wat betref de veranderingen op de CDR-SOB (zie figuur 1).

Bij herhalingsonderzoek 1 tot 3 jaar later werd bij 35 patiënten AD gediagnosticeerd en bij 4 werden andere vormen van dementie vastgesteld. Alle patiënten met AD hadden een CSF-AD-profiel bij aanvang. Afwijkende CSF-concentraties bij patiënten met aMCI en naMCI bleken het ontstaan van AD te voorspellen, maar alleen patiënten met aMCI en een CSF-AD-profiel hadden een verhoogd risico voor AD; de oddsratio (OR) voor aMCI bedroeg 26,8 ($p = 0,02$) en die voor naMCI 10,2 ($p = 0,12$).

DISCUSSIE

CSF-markers voor AD zijn vaak positief bij patiënten met SCI, naMCI, en aMCI, maar gaan alleen gepaard met cognitieve achteruitgang in de volgende 3 jaar bij patiënten met objectieveerbare cognitieve stoornissen (naMCI en aMCI).

De hoge prevalentie van een CSF-AD-profiel bij patiënten met aMCI komt overeen met bevindingen uit eerdere studies (bijvoorbeeld Riemschneider e.a. 2002). Uit het huidige onderzoek blijkt echter ook een groot aantal patiënten met SCI en naMCI een CSF-AD-profiel te vertonen. De aanwezigheid van een CSF-AD-profiel bij 30% van de controlepersonen is vergelijkbaar met eerdere bevindingen (Andreasen e.a. 1999). Het is vooralsnog onduidelijk of deze mensen een groter risico lopen om later AD te krijgen.

Het verhoogde risico op AD bij patiënten met MCI en een CSF-AD-profiel in deze studie impliceert dat afwijkende CSF-concentraties van aan AD gerelateerde eiwitten (β -amyloïd en tau) al bij personen met lichte cognitieve stoornissen een voorspeller vormen voor dementie, vooral bij per-

sonen met reeds duidelijke geheugenstoornissen. Hiervoor werden een sensitiviteit van 1,00, een specificiteit van 0,33, en een positief voorspellende waarde van 0,51 gevonden om AD te voorspellen binnen een periode van 3 jaar. De lagere specificiteit kan mogelijk samenhangen met het feit dat een periode van 3 jaar vrij kort is om een uitspraak te doen of er sprake is van dementie van het AD-type of niet. Wellicht zullen meer mensen met aMCI en een CSF-AD-profiel nog ná 3 jaar dementie krijgen.

Een recente multicentrische studie rapporteerde dat de combinatie van een CSF-ratio van $A\beta_{1-42}$ en gefosforyleerd tau (p-tau) met t-tau een goede diagnostische accuraatheid biedt voor AD bij patiënten met MCI (Mattsson e.a. 2009). Hierbij werden een sensitiviteit van 0,83, een specificiteit van 0,72 en een positief voorspellende waarde van 0,62 gevonden om AD te voorspellen na 3 jaar. Een meta-analyse gaf eveneens aan dat de combinatie van $A\beta_{1-42}$ en t-tau met of zonder p-tau een goede voorspeller is voor AD bij patiënten met MCI (Van Rossum e.a. 2010). De sensitiviteit voor deze combinatie om AD te voorspellen na 2,5 jaar was 0,87, de specificiteit 0,70 en de positief voorspellende waarde 0,65.

Er bleek geen cognitieve achteruitgang bij personen met SCI met een CSF-AD-profiel na 3 jaar. Mogelijk bevinden deze personen zich in een zeer vroeg stadium van de ziekte en zullen zij op lange termijn ook dementie krijgen, maar het zou ook kunnen dat deze personen nooit zullen dementeren. In dat geval is een CSF-AD-profiel een mogelijke, maar geen voldoende voorwaarde voor het ontstaan van een dementie van het AD-type. De voorspellende waarde van een CSF-AD-profiel bij deze mensen is voorlopig dan ook onduidelijk.

Follow-up van de controlegroep is belangrijk in de toekomst om de prognose te kunnen vergelijken met die van patiënten met SCI en MCI. Daarnaast zijn studies met een langere follow-upperiode nodig om te bepalen of alle personen met MCI met een CSF-AD-profiel alsook de patiënten met SCI en personen zonder klachten met een CSF-AD-profiel uiteindelijk dementie zullen krijgen.

CSF-biomarkers zouden een belangrijke rol kunnen spelen bij vroege diagnostiek van AD. Onderzoek hiernaar wordt echter bemoeilijkt omdat het om een invasief onderzoek gaat. Daarnaast is er dringend behoefte aan standaardisering van methodes voor CSF-analyses en standaardisering van CSF-afkappunten om concrete conclusies te kunnen trekken over de diagnostische accuraatheid van CSF-biomarkers voor AD.

CONCLUSIE

Zowel onze DESCRIPA-studie als andere studies tonen aan dat in de liquor een AD-profiel al kan voorkomen bij patiënten zonder dementie. In hoeverre dit al pathologisch genoemd kan worden, is nog onduidelijk en onderwerp van lopend onderzoek. De hier besproken resultaten van ons onderzoek suggereren dat dit liquorprofiel een diagnostische bijdrage kan leveren bij het voorspellen van dementie bij patiënten met alleen geheugenstoornissen (aMCI) en bij patiënten met andere cognitieve profielen (naMCI).

Op dit moment is de betekenis voor de dagelijkse patiëntenzorg beperkt. Wel kunnen CSF-markers gebruikt worden om patiënten met MCI te selecteren voor deelname aan klinische trials naar middelen die dementie zouden kunnen voorkomen. Follow-upstudies over langere termijn zijn nodig om de prognostische waarde van CSF-markers bij patiënten met subjectieve klachten verder te evalueren. Daarnaast zijn replicaties van huidige bevindingen binnen andere settings dan die van een geheugenpoli noodzakelijk en moet de voorspellende waarde bij individuele patiënten nog beter onderzocht worden. Ook moet de bijdrage van de biomarkers voor beslissingen over het zorgbeleid nader worden vastgesteld en is de verhouding tussen kosten en opbrengsten voor de patiënt nog verre van duidelijk.

Deze aspecten zijn onderwerp van een *health technology assessment* (HTA) dat in vier UMC's in Nederland wordt uitgevoerd. Resultaten hiervan zijn de komende jaren te verwachten. Hiermee zullen patiënten in de toekomst een duidelijker

antwoord kunnen krijgen op de vraag of, en op welke termijn, hun geheugenklachten zullen leiden tot dementie.

LITERATUUR

- Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Winblad B, e.a. Cerebrospinal fluid tau and A[β]₄₂ as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Letters* 1999; 273: 5-8.
- Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 131-44.
- 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: 228-34.
- Hulstaert FM, Blennow K, Ivanoiu AM, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, e.a. Improved discrimination of AD patients using [beta]-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999; 52: 1555-62.
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, e.a. CSF Biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385-93.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and {beta}-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002; 59: 1729-34.
- Rossum IA van, Vos S, Handels R, Visser PJ. Biomarkers as predictors for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer-type dementia: implications for trial design. *JAD* 2010; 20: 881-91.
- Visser PJ, Verhey FRJ, Boada M, Bullock R, De Deyn PP, Frisoni GB, e.a. Development of screening guidelines and clinical criteria for predementia Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 254-65.
- Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund L-O, Freund-Levi Y, e.a. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 619-27.

AUTEURS

STEPHANIE VOS is neuropsycholoog, Afdeling Psychiatrie & Neuropsychologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)/Alzheimer Centrum Limburg.

PIETER JELLE VISSER is arts en klinisch epidemioloog, Afdeling Psychiatrie & Neuropsychologie van het MUMC+/Alzheimer Centrum Limburg en Afdeling Neurologie van VU medisch centrum te Amsterdam/Alzheimercentrum VUmc.

FRANS VERHEY is zenuwarts en hoogleraar Neuropsychiatrie/Ouderenpsychiatrie, Alzheimer Centrum Limburg en geheugenpoli, Afdeling Psychiatrie, MUMC+.

Correspondentieadres: Stephanie Vos, MSc, MPhil, Afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, MUMC+, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E-mail: s.vos@maastrichtuniversity.nl.

Strijdige belangen: P.J. Visser ontving assays voor de ziekte van Alzheimer in cerebrospinale vloeistof van Innogenetics NV in Gent.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-11-2010.

SUMMARY

The role of CSF markers in the early diagnosis of Alzheimer's disease – S.J.B. Vos, P.J. Visser, F.R.J. Verhey –

BACKGROUND Biomarkers in cerebrospinal fluid (CSF) are being used increasingly to diagnose early Alzheimer's disease (AD). A CSF profile that is suggestive of AD is an abnormal ratio of the proteins A β ₁₋₄₂ to total tau.

AIM To describe the prevalence and prognosis of a CSF AD profile in patients without dementia but with subjective memory problems and mild cognitive impairments (MCI) at a memory clinic.

METHOD A multi-centre study.

RESULTS A European multi-centre study showed that a CSF AD profile was often present in patients with subjective complaints and patients with MCI. The CSF AD profile predicted a decline in cognition and daily functioning over a period of 3 years in patients with MCI. Patients with amnesic MCI and a CSF AD profile developed AD more often within this period than patients without this profile.

CONCLUSION CSF markers suggestive of AD are common in persons without dementia. It may be possible to use these markers for the prognosis of patients who have MCI.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)9, 647-653]

KEY WORDS Alzheimer's disease, cerebrospinal fluid, early diagnostics