

De waarde van genotypering bij de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer

T. ALBRONDA, J.E. KOOTSTRA-ROS, M.G. VOLLEMA, J. VAN DER WEIDE, G. KLAVERWIJDEN[†]

ACHTERGROND Ante mortem wordt de diagnose ziekte van Alzheimer gesteld op basis van het klinisch beeld aan de hand van uiteenlopende criteria. De criteria van de National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke-Alzheimers's Disease and Related Disorder Association (NINCDS-ADRDA) worden hierbij gezien als 'gouden standaard'. Deze methode is echter zeer arbeidsintensief en in veel ziekenhuizen niet uitvoerbaar. Bij het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer wordt door ons vaak gebruikgemaakt van de Mini Mental State Examination (MMSE) of de het cognitieve deel van de Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMCOG).

DOEL Onderzoeken of de voorspellende waarde van de MMSE dan wel CAMCOG ten opzichte van de NINCDS-ADRDA-criteria verhoogd kon worden door toevoeging van genotypering van de aan Alzheimer gerelateerde genen apolipoproteïne-E, α_1 -antichymotrypsine, preseniline-1 en tumornecrosefactor- α .

METHODE De onderzoekspopulatie bestond uit 223 patiënten en 100 controlepersonen. Op grond van de NINCDS-ADRDA-criteria leden 84 patiënten aan de ziekte van Alzheimer. Naast psychometrische testen werd van alle personen het genotype van mogelijke markers voor de ziekte van Alzheimer bepaald.

RESULTATEN Ten opzichte van de classificatie volgens de NINCDS-ADRDA-criteria hadden leeftijd, MMSE en CAMCOG samen een voorspellende waarde van 76%, de MMSE had hier de grootste bijdrage aan. Toevoegen van genetische markers leidde niet tot een verbetering van de voorspellende waarde.

CONCLUSIE De genetische markers hadden in dit onderzoek voor de klinische diagnose ziekte van Alzheimer geen toegevoegde voorspellende waarde. Vooralsnog lijkt het niet zinvol in een klinische setting een genotypering uit te voeren.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)4, 199-208]

TREFWOORDEN Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, genotype, mini mental state examination, ziekte van Alzheimer

De etiologie van het 'dementieel syndroom' is zeer divers. In circa 70% van de gevallen is er sprake van de ziekte van Alzheimer (AD) (Ott e.a. 1996). Het onderscheid met andere dementiesyndromen kan echter lastig zijn. Hoewel de ziekte van Alzheimer

een vrij karakteristiek beeld heeft, gekenmerkt door een geleidelijke en irreversibele achteruitgang van cognitieve functies en veranderingen in gedrag en persoonlijkheid, kan een diagnose tot dusver alleen post mortem met 100% zekerheid

worden vastgesteld.

Vroege herkenning van deze ziekte is echter van groot belang aangezien het een aandoening betreft met ingrijpende gevolgen voor de patiënt en zijn directe omgeving. De kwaliteit van leven voor de patiënt is niet alleen afhankelijk van optredende comorbiditeit, maar ook van de psychosociale interventies die worden toegepast (Van der Plaats 1994). Met het oog op het instellen van een farmacologische behandeling is vroege detectie eveneens van groot belang aangezien deze farmaca in een vroeg stadium van de ziekte toegediend moeten worden, voordat uitgebreide en irreversibele cerebrale beschadiging optreedt (Verhey e.a. 1998).

Tot dusver worden bij het (ante mortem) onderzoek naar AD de criteria van de *National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorder Association* (NINCDS-ADRDA) als gouden standaard gehanteerd (McKhann e.a. 1984). Uit de literatuur blijkt dat op deze wijze bij 75-96% van de patiënten de diagnose juist gediagnosticeerd wordt (Storey e.a. 2002). Deze werkwijze leidt dus tot een redelijk betrouwbare diagnose, maar is erg arbeidsintensief. Veel ziekenhuizen zijn daarnaast niet voldoende uitgerust om volgens deze richtlijnen te werken daar de faciliteiten (bv. computertomografie) ontbreken. Diagnosestelling volgens de NINCDS-ADRDA-criteria is daarom in veel psychiatrische ziekenhuizen nauwelijks haalbaar.

Als alternatief wordt bij de diagnostiek routinematig gebruikgemaakt van de *Mini Mental State Examination* (MMSE, Folstein e.a. 1975) of de CAMCOG, het cognitieve deel van de *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*, Nederlandse versie (CAMDEX-N, Derix e.a. 1991). De CAMCOG, als onderdeel van de CAMDEX-N is een gevalideerd psychometrisch instrument (Lindeboom e.a. 1993) dat van grote waarde is gebleken bij de detectie en gradering van het 'dementieel syndroom'. Uit eerder onderzoek, waarbij de klinische diagnose vergeleken werd met postmortem-onderzoek, bleek dat 85% van de op grond van de CAMCOG AD-positief (AD+) bevonden mensen

daadwerkelijk AD-patiënt is. Echter, 48% van de mensen die AD- werden bevonden, bleek toch AD te hebben (Van der Weide & Steijns 1998).

Aanvullende markers om AD vast te stellen zouden hier van waarde kunnen zijn. Het inzicht in risicofactoren is de afgelopen jaren sterk gegroeid. Leeftijd, geslacht, opleidingsniveau en hoofdtrauma zijn bijvoorbeeld enkele factoren die worden beschouwd een predisponerende dan wel beschermende werking te hebben ten aanzien van de ontwikkeling van AD (Letenneur e.a. 1994; Letenneur e.a. 1999; Swaab e.a. 1998).

Daarnaast zijn er genetische en biochemische markers beschreven die een verhoogd risico van AD aangeven (Mulder e.a. 2000). Zo is al geruime tijd bekend dat er een verband is tussen het optreden van AD en het apolipoproteïne-E-genotype (ApoE). Van het ApoE zijn 3 isovormen bekend, namelijk ApoE₂, ApoE₃ en ApoE₄, die gecodeerd worden door 3 codominante allelen (ϵ_2 , ϵ_3 en ϵ_4) op het ApoE-genlocus op chromosoom 19 (Mahley 1988; Utermann e.a. 1980). Het risico van het ontwikkelen van AD neemt toe en de gemiddelde leeftijd waarop de symptomen beginnen neemt af bij een toenemend aantal ApoE- ϵ_4 -allelen (Corder e.a. 1993). ApoE₄ zou de verwijdering van β -amyloïde verlagen, dan wel de aggregatie tot plaques bevorderen (zie het review van Selkoe & Podlinsky 2002). Hoewel de aanwezigheid van een ApoE₄-genotype niet per se leidt tot de ziekte, hebben mensen die heterozygoot of homozygoot zijn voor het ϵ_4 -allel een 3 tot 4 respectievelijk 8 tot 11 keer verhoogde kans op het ontwikkelen van AD dan mensen zonder een ϵ_4 -allel (Corder e.a. 1993; Schellenberg e.a. 2000).

Naast het ApoE- ϵ_4 -allel worden ook allelen van onder meer het α_1 -antichymotrypsinegen (ACT), het preseniline-1-gen (PS-1) en het tumornecrosefactor- α -gen (TNF α) geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van AD.

Net als ApoE zou ook ACT het polymeriseren van β -amyloïde in amyloïde plaques stimuleren. Een veelvoorkomend polymorfisme voor ACT (Thr-15-Ala) zou een verhoogd risico van AD inhouden. Kamboh e.a. (1995) vonden een frequentie

van 57% voor het ACT-A-allel bij AD+-patiënten. Anderen konden deze associatie echter niet herhalen (Didierjaen e.a. 1997; Haines e.a. 1996).

Presenilines zijn betrokken bij de vorming en polymerisatie van β -amyloïde. Er zijn twee PS-genen bekend. Mutaties in het PS-1-gen zijn vooral geassocieerd met de *early onset* variant van AD. Een bepaald PS-1-polymorfisme zou echter geassocieerd zijn met *late onset* AD. Het meest voorkomende allel 1 (PS-1 1) verschilt van allel 2 (PS-1 2) door substitutie van een C door een A in het derde intron van het gen. Hoewel eerder geconcludeerd werd dat een homozygoot PS-1 1-allel het risico van AD verdubbelt, is het effect van dit PS-1-polymorfisme niet eenduidig vastgesteld (Kehoe e.a. 1996; Pérez-Tur e.a. 1996; Scott e.a. 1996; Scott e.a. 1997; Wragg e.a. 1996).

Recentelijk is beschreven dat ook het hebben van het zogenoemde T-allel van een polymorfisme in het TNF α -gen (C-850T) de kans op dementie (AD dan wel vasculaire dementie) lijkt te verhogen (McCusker e.a. 2001). Daarnaast is beschreven dat combinaties van bovengenoemde allelen bij patiënten met AD in verhoogde frequentie voorkomen (Kamboh e.a. 1995; McCusker e.a. 2001).

Het doel van dit onderzoek is na te gaan in hoeverre de MMSE dan wel de CAMCOG, aangevuld met genotypering voor ApoE, ACT, PS-1 en TNF α , alternatieven zijn voor onderzoek volgens de NINCDS-ADRDA-criteria voor het ante mortem vaststellen van AD in de klinische setting van een ggz-instelling.

PATIËNTEN EN METHODE

Patiënten De onderzoeksgroep bestond uit alle patiënten die in de periode oktober 1999 t/m april 2001 werden opgenomen op de afdeling Ouderenpsychiatrie van GGZ Meerkanten, locatie Veldwijk te Ermelo. Deze patiënten ondergingen een uitgebreid onderzoeksprogramma bestaande uit een volledig geriatrisch onderzoek (Van der Aa e.a. 1993), radiologisch onderzoek en laboratoriumonderzoek, inclusief genotypering en ECG. Elke patiënt onderging een uitgebreid

neuropsychologisch onderzoek bestaande uit de Nederlandse Leestest voor Volwassenen, de Groninger Intelligentietest, de Wechsler Adult Intelligence Scale, de Groninger 15-woordentest, de Trail Making test, de Stroop-test, de Hooper Visual Organisation, en tekenopdrachten (meander, kubus, driedimensionaal huis) (Deelman 1990; Schmand e.a. 1992). Tevens werden de scores op de CAMCOG dan wel MMSE bepaald. Bij de CAMCOG, waarbij een totale score van 107 punten gehaald kan worden, werd een afkappunt van 79 aangehouden. Voor de MMSE was de maximale score 30 en het afkappunt 23 (Derix e.a. 1991).

De psychiatrische diagnose werd door de klinisch geriater/gerontopsychiater geïdentificeerd volgens de DSM-IV-criteria (American Psychiatric Association 1995) en vervolgens geïdentificeerd door de collega-gerontopsychiater/klinisch geriater. Hierbij werd gebruikgemaakt van geoperationaliseerde vragenlijsten. De NINCDS-ADRDA-criteria werden vervolgens gehanteerd voor het vaststellen van de ziekte van Alzheimer (McKhann e.a. 1984), de NINDS-AIREN-criteria (Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) voor vasculaire dementie (VD) (Roman e.a. 1993) en de Lund/Manchester-criteria voor frontaalkwabdementie (FTD) (Lund and Manchester Groups 1994). De Barthel-index for activities of daily living (ADL) en de Global Deterioration Scale (GDS) respectievelijk de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) werden gebruikt ter beoordeling van zelfredzaamheid, ernst van het dementieel syndroom en stemming (Mahoney & Barthel 1965; Montgomery & Åsberg 1979; Reisberg e.a. 1982). Op grond van de NINCDS-ADRDA-criteria werden patiënten in de AD+- of de AD--groep ingedeeld.

Een controlegroep werd geformeerd uit cognitief intacte ouderen, voornamelijk partners van opgenomen patiënten. De controlegroep had een blanco medische voorgeschiedenis voor wat betreft neurologische aandoeningen en was genetisch niet verwant met de klinische populatie. Bij mensen in de controlegroep werd een CAMCOG/MMSE afgenomen. Door zowel een klinisch geria-

ter als een gerontopsychiater werden zij als cognitief intact bevonden. Ook voor de controlegroep vond genotypering plaats.

Voor het onderzoek was toestemming verleend door de regionale ethische commissie en het onderzoek vond alleen plaats indien *informed consent* was verkregen van de patiënt en/of zijn wettelijke vertegenwoordiger. Exclusie vond plaats als de patiënt neuropsychologisch niet testbaar was (ernstige dementie, *Global Deterioration Scale* stadium 6 of hoger) of overlijden plaatsvond tijdens de onderzoeksperiode.

Genotypering Genotypering voor ApoE-, ACT-, PS-1- en TNF α -polymorfismen werd uitgevoerd volgens elders uitvoeriger beschreven methoden (Faber e.a. 1993; Kato e.a. 1999; Van der Weide e.a. 1996, Wragg e.a. 1996). Uit leukocyten in volbloed werd genomisch DNA geïsoleerd, waarna met behulp van de *polymerase chain reaction* de gedeelten van het ApoE-, ACT-, PS-1- of TNF α -gen die de polymorfe sequenties omvatten, ge-

amplificeerd werden. Het geamplificeerde DNA werd vervolgens gedigesteerd met de restrictie-enzymen HhaI, BstNI, BamHI of HincII, waarna de ontstane fragmenten door middel van elektroforesis in een agarosegel gescheiden werden. Aan de hand van de verkregen restrictieprofielen konden de ApoE-, ACT-, PS-1- en TNF α -genotypen worden vastgesteld.

Statistische analyse De resultaten werden statistisch geanalyseerd met behulp van SPSS 11.5 (*Statistical Package for the Social Sciences*). De groepen werden vergeleken op leeftijd, aantal opleidingsjaren en MMSE- dan wel CAMCOG-scores door middel van variantieanalyse (ANOVA). De man/vrouwverdelingen van de groepen werden vergeleken met behulp van de χ^2 -toets. De MADRS- en Barthel-ADL-scores van AD+ en AD--patiënten werden met behulp van t-toetsen vergeleken. Om te onderzoeken welke variabelen (continue en categoriale/discontinue) een voorspellende waarde hadden op het optreden van AD werd een stapsgewijze

TABEL 1 Vergelijking van de sociaal-demografisch kenmerken en de scores op de CAMCOG, MMSE, MADRS en Barthel-ADL van opgenomen patiënten met (84) of zonder (139) Alzheimer-diagnose en controlepersonen (100)

	Patiënten		Controlepersonen		p	
	AD+ (n=84)	AD- (n=139)	(n=100)			
		Bereik	Bereik	Bereik		
Leeftijd gemiddeld (SD)	79,9 (6,7)	64-94	75,0 (8,3)	60-93	76,0 (8,5) 61-93	<0,001*
Sekse (%m/%v)	35/65		37/63		36/64	0,948
Opleiding gemiddeld aantal jaren (SD)	7,5 (2,5)		7,4 (2,3)		7,8 (2,5)	0,529
CAMCOG-score gemiddeld (SD)	55 (16)	22-100	73 (16)	29-103	92 (6) 76-103	<0,001**
MMSE-score gemiddeld (SD)	16 (3)	10-27	22 (5)	11-30	28 (2) 22-30	<0,001**
MADRS-score gemiddeld (SD)	12 (9)	0-47	20 (13)	0-50	niet afgenomen	<0,001
Barthel-ADL-score gemiddeld (SD)	13 (4)	3-20	15 (5)	2-20	niet afgenomen	<0,001

AD+ = Alzheimer-diagnose

AD- = geen Alzheimer-diagnose

SD = standaarddeviatie

CAMCOG = Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, cognitieve deel

MMSE = Mini Mental State Examination

MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

ADL = activities of daily living

Leeftijd, opleidingsduur, CAMCOG- en MMSE-scores: variantieanalyse (ANOVA)

MADRS- en Barthel-ADL-scores van AD+ en AD- patiënten: t-toets

*AD+ significant verschillend van AD- en controlegroep

**Groepen onderling significant verschillend

wijze logistische regressieanalyse uitgevoerd. Hierbij werd tevens gekeken naar mogelijk interactie tussen de variabelen en naar de afzonderlijke bijdrage van de verschillende variabelen.

RESULTATEN

Er werden 323 personen in het onderzoek geïnccludeerd (223 klinische patiënten, 100 controlepersonen). In de AD+-groep waren de diagnoses AD (74) en AD/VD (10). In de AD-groep werd bij 76 patiënten de diagnose stemmingsstoornissen gesteld. Bij 32 patiënten werd de diagnose VD gesteld. Overige gestelde diagnoses waren psychose, persoonlijkheidsstoornis, schizofrenie en Lewy body disease (totaal 31).

Tabel 1 laat de karakteristieken zien van de onderzochte populatie. AD-patiënten waren gemiddeld 5 jaar ouder dan de overige patiënten en controlepersonen. Er bestond geen significant verschil in opleidingsniveau of man/vrouwverhouding tussen de groepen. Het cognitieve functione-

ren (MMSE, CAMCOG) van de AD+-patiënten was beduidend slechter dan dat van de AD--patiënten ($p < 0,001$). Kijkend naar het bereik van de scores behaald op de MMSE en CAMCOG viel op dat binnen de AD+-groep gescoord werd boven, en binnen de controlegroep onder het afkappunt van 23 (MMSE) en 79 (CAMCOG). Een zeer hoog opleidingsniveau dan wel een visuele handicap lijken hier debet aan te zijn. Achttien procent van de AD+-patiënten is matig tot ernstig hulpbehoevend (ADL-score resp. 10-14 en 5-9), 38 % is licht begeleidingsbehoefstig of zelfstandig (ADL-score resp. 15-19 en 20), bij de AD--patiënten bedragen deze percentages resp. 15% en 70%. Zoals te verwachten is de gemiddelde MADRS-score van de AD--groep hoger dan die van de AD+-groep, bij hen wordt in 49% van de gevallen ($n=68$) een depressief toestandbeeld geconstateerd. In de AD+-groepen waren geen depressieve patiënten aanwezig.

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de gevonden genotypen voor ApoE, ACT, PS-1 en

TABEL 2 De genotypeverdeling en de frequentie van de genetische markers ApoE, ACT, PS-1 en TNF α bij opgenomen patiënten met (84) of zonder (139) Alzheimer-diagnose en controlepersonen (100)

Gen	Genotype	AD+ (n=84)	AD- (n=139)	Controle (n=100)
ApoE	$\epsilon 2/\epsilon 2, \epsilon 2/\epsilon 3, \epsilon 3/\epsilon 3$	44 (52%)	89 (64%)	69 (69%)
	$\epsilon 2/\epsilon 4, \epsilon 3/\epsilon 4$	31 (37%)	48 (35%)	29 (29%)
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	9 (11%)	2 (1%)	2 (2%)
ACT	AA	25 (30%)	37 (27%)	15 (15%)
	AT	39 (46%)	68 (49%)	55 (55%)
	TT	20 (24%)	34 (24%)	30 (30%)
PS-1	11	27 (32%)	46 (33%)	42 (42%)
	12	42 (50%)	79 (57%)	44 (44%)
	22	15 (18%)	14 (10%)	14 (14%)
TNF α *	CC	65 (77%)	118 (85%)	87 (87%)
	CT	19 (23%)	16 (12%)	11 (11%)
	TT	0 (0%)	4 (3%)	2 (2%)

AD+ = Alzheimer-diagnose

AD- = geen Alzheimer-diagnose

ApoE = apolipoproteïne-E

ACT = α_1 -antichymotrypsine

PS-1 = preseniline-1

TNF α = tumornecrosefactor- α -gen

* van 1 patiënt uit de AD-groep was de TNF α -genotypering niet bekend

TABEL 3 De voorspellende waarde van leeftijd, MMSE en CAMCOG met betrekking tot de diagnose 'Alzheimer Dementie'

Variabele	B	Wald	df	Significantie
Leeftijd	-0,048	4,455	1	0,035
MMSE	0,312	18,890	1	0,000
CAMCOG	-0,010	0,3190	1	0,572

Eerste stap van de logistische regressieanalyse met leeftijd, MMSE en CAMCOG als onafhankelijke variabelen en de diagnose 'Alzheimer Dementie' als de afhankelijke dichotome variabele

MMSE = Mini Mental State Examination

CAMCOG = Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, cognitieve deel

df = aantal vrijheidsgraden

TABEL 4 De voorspellende waarde van leeftijd, MMSE en CAMCOG met betrekking tot de diagnose 'Alzheimer Dementie', aangevuld met Apo-E, ACT, PS-1 en TNF α

Variabele	B	Wald	df	Significantie
Leeftijd	-0,054	5,264	1	0,022
MMSE	0,305	17,552	1	0,000
CAMCOG	-0,009	0,268	1	0,605
ApoE	-0,234	1,730	1	0,188
ACT	0,154	0,423	1	0,515
PS-1	0,098	0,135	1	0,713
TNF α	-0,279	0,483	1	0,487

Tweede stap van de logistische regressieanalyse met als onafhankelijke variabelen leeftijd, MMSE en CAMCOG, aangevuld met Apo-E, ACT, PS-1 en TNF α , en met de diagnose 'Alzheimer Dementie' als afhankelijke dichotome variabele.

MMSE = Mini Mental State Examination

CAMCOG = Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, cognitieve deel

ApoE = apolipoproteïne-E

ACT = α 1-antichymotrypsine

PS-1 = preseniline-1

TNF α = tumornecrosefactor- α -gen

df = aantal vrijheidsgraden

TNF α per onderzochte groep.

Vervolgens is gekeken welke predictieve waarde leeftijd, MMSE en CAMCOG hadden in het 'voorspellen' van de afhankelijke variabele 'Alzheimer Dementie' (Stap 1 in de logistische regressieanalyse, zie tabel 3). Hierna zijn de genetische markers ApoE, ACT, PS-1 en TNF α aan de analyses toegevoegd (Stap 2 van de regressieanalyse, zie tabel 4). Hierbij zijn de patiënten die op grond van de NINCDS-ADRD-criteria AD+ waren, vergeleken met die patiënten die op grond van de NINCDS-ADRD-criteria AD- waren. Stap 1 van de logistische regressieanalyse liet zien dat er een of meerdere significante predictoren in deze analyse zijn ($\chi^2 = 83,343$; $df = 3$; $p = 0,000$). Uit tabel 3 blijken dit leeftijd en MMSE-score te zijn, met een significante Wald-statistiek. De CAMCOG was geen significante predictor. In stap 1 is het percentage juist-geclassificeerden met 'Alzheimer Dementie' 67,9%, het totaal aantal juist-geclassificeerden is

75,8%. Wanneer aan de predictoren in stap 1 de genetische markers worden toegevoegd (stap 2), dan levert dat geen verbetering op van de voorspelling ($\chi^2 = 2,864$; $df = 4$; $p = 0,581$). Leeftijd en MMSE blijven de enige significante voorspellers. Het percentage juist-geclassificeerde patiënten met de ziekte van Alzheimer is 66,7%, het totaal aantal juist-geclassificeerden is 76,2%. Toevoeging van de genetische markers heeft dus geen verbetering van de voorspelling tot gevolg.

Wanneer de AD+ groep vergeleken wordt met de controlegroep is het aantal juist-geclassificeerden op grond van leeftijd, MMSE en CAMCOG 98,9%. De MMSE is hier de enige significante voorspeller. Toevoeging van genotyperingen kan dit percentage niet verder verhogen.

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

In dit onderzoek is gekeken naar de aanvul-

lende waarde van genetische markers voor het vaststellen van ziekte van Alzheimer (AD). Er zijn al verschillende onderzoeken gepubliceerd over dit onderwerp, maar daarin werden AD+-patiënten vaak vergeleken met een gezonde controlegroep. In de dagelijkse praktijk moet echter getracht worden AD+-patiënten te onderscheiden van patiënten met andere dementiesyndromen. De atypische ziektepresentatie bij ouderen (Fried e.a. 1991), de aanwezigheid van ernstige cognitieve functiestoornissen en het voorkomen van mengbeelden van syndromen bemoeilijken deze diagnostiek. De 'dementerende' patiënten (n=127) in het nu beschreven onderzoek hadden in 61% van de gevallen forse cognitieve stoornissen (MMSE < 17), de niet-dementerende patiënten (n=96) in 6%. Patiënten werden in dit onderzoek ingedeeld volgens de NINCDS-ADRDA-criteria, welke beschouwd worden als de gouden standaard ante mortem. Indeling volgens deze criteria is echter erg arbeidsintensief en in de praktijk vaak niet haalbaar. Binnen onze kliniek wordt daarom veelvuldig gebruikgemaakt van de MMSE en de CAMCOG.

Uit de analyses blijkt dat van de variabelen MMSE en CAMCOG alleen de MMSE een significante voorspeller was van AD. Blijkbaar overlapt de MMSE met de klinische diagnostiek volgens de NINCDS-ADRDA-criteria. Het voorspellende vermogen van de totale set van variabelen nam niet toe na toevoegen van de genetische markers ApoE, ACT, PS-1 en TNF α . Dit is in tegenstelling met het onderzoek van Frisoni e.a., waar het toevoegen van ApoE-genotypering aan de MMSE de voorspelbaarheid ten opzichte van de NINCDS-ADRDA-criteria verbeterde (Frisoni e.a. 1996). In dat onderzoek werden AD+-patiënten echter vergeleken met een gezonde controlegroep. Wanneer in het hier beschreven onderzoek de AD+-groep vergeleken wordt met de gezonde controlegroep, is het percentage juist-geclassificeerden op grond van leeftijd, MMSE en CAMCOG al zo hoog, 98,9%, dat aanvullende genotypering niet tot verbetering kan leiden.

Eenzijds valt te verwachten dat van (som-

mige) genetische markers de associatie met het ziektebeeld zo zwak is dat deze geen predictieve waarde zullen hebben. Anderzijds heeft misclassificatie van patiënten mogelijk consequenties gehad voor de uitkomsten van dit onderzoek naar de voorspellende waarde van de variabelen. De nauwkeurigheid van de NINCDS-ADRDA-criteria is in dit onderzoek niet vast te stellen, omdat deze niet gecorreleerd kan worden met een pathologisch-anatomische diagnose. Pas wanneer de precisie van de NINCDS-ADRDA bekend is, zal definitief vastgesteld kunnen worden of het afnemen van de MMSE of de CAMCOG, mogelijk aangevuld met een genotypering, een goed alternatief is voor de NINCDS-ADRDA-criteria.

De conclusie is dat in dit onderzoek de eenvoudig af te nemen MMSE ten opzichte van de NINCDS-ADRDA de grootste voorspellende waarde had. Nader onderzoek is nodig naar de precisie van de klinische diagnose en naar de voorspellende waarde van genetische markers. Vooralsnog lijkt het niet zinvol in een klinische setting een genotypering te doen.

☞ Onze dank gaat uit naar de Stichting tot steun vcvgz (Vereniging Bennekom): zonder de door hen verleende subsidie was dit onderzoek niet mogelijk geweest. Daarnaast danken wij M. van 't Wout, C. Pluciennik, M. Corbeek en H.A. Wouda voor hun bijdrage aan de screening van de patiënten en L.S.W. Steijns voor het uitvoeren van de genotyperingen.

LITERATUUR

- Aa, G.C.H.M. van der, Bayens, J.P., van Bezoooyen, C.F.A., e.a. (1993). De evaluatie van de geriatrie patiënt: het volledig geriatrisch onderzoek. In F. Eulderink, T.J. Heeren, D.L. Knook, e.a. (Red.), *Inleiding gerontologie en geriatrie* (pp. 69-76). Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- American Psychiatric Association/Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. (1995). *Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV* (G.A.S. Koster van Goos, Vert.). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., e.a. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261, 921-923.

- Deelman, B.G. (1990). Neuropsychologische diagnostiek. In F. Luteyn, B.G. Deelman & P.M.G. Emmelkamp (Red.), *Diagnostiek in de klinische psychologie* (pp. 136-159). Houten/Diegem: Bohn Staf-leu Van Loghum.
- Derix, M.M., Hofstede, A.B., Teunisse, S., e.a. (1991). CAMDEX-N: de Nederlandse versie van de Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly met geautomatiseerde dataverwerking. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 22, 143-150.
- Didierjean, O., Martinez, M., Campion, D., e.a. (1997). No effect of the alpha1-antichymotrypsin A allele in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63, 103-105.
- Faber, J.P., Poller, W., Olek, K., e.a. (1993). The molecular basis of alpha 1-antichymotrypsin deficiency in a heterozygote with liver and lung disease. *Journal of Hepatology*, 18, 313-321.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fried, L.P., Storer, D.J., King, D.E., e.a. (1991). Diagnosis of illness presentation in the elderly. *Journal of the American Geriatric Society*, 39, 117-123.
- Frisoni, G.B., Geroldi, C., Bianchetti, A., e.a. (1996). The gain of apolipoprotein E genotyping to separate patients with Alzheimer's disease from normal individuals: relevance to community studies. *Dementia*, 7, 336-342.
- Haines, J.L., Pritchard, M.L., Saunders, A.M., e.a. (1996). No genetic effect of alpha1-antichymotrypsin in Alzheimer disease. *Genomics*, 33, 53-56.
- Kamboh, M.I., Sanghera, D.K., Ferrell, R.E., e.a. (1995). APOE*4-associated Alzheimer's disease risk is modified by alpha 1-antichymotrypsin polymorphism. *Nature Genetics*, 10, 486-488.
- Kato, T., Honda, M., Kuwata, S., e.a. (1999). Novel polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor alpha gene: no association with narcolepsy. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 301-304.
- Kehoe, P., Williams, J., Lovestone, S., e.a. (1996). Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. The UK Alzheimer's Disease Collaborative Group. *Lancet*, 347, 1185.
- Letenneur, L., Commenges, D., Dartigues, J.F., e.a. (1994). Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *International Journal of Epidemiology*, 23, 1256-1261.
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., e.a. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 66, 177-183.
- Lindeboom, J., Ter Horst, R., Hooyer, C., e.a. (1993). Some psychometric properties of the CAMCOG. *Psychological Medicine*, 23, 213-219.
- Lund and Manchester Groups (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 416-418.
- Mahley, R.W. (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240, 622-630.
- Mahoney, F.I., & Barthel, D.W. (1965). Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61-65.
- McCusker, S.M., Curran, M.D., Dynan, K.B., e.a. (2001). Association between polymorphism in regulatory region of gene encoding tumour necrosis factor alpha and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a case-control study. *Lancet*, 357, 436-439.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., e.a. (1984). 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*, 34, 939-944.
- Montgomery, S.A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- Mulder, C., Scheltens, P., Visser, J.J., e.a. (2000). Genetic and biochemical markers for Alzheimer's disease: recent developments. *Annals of Clinical Biochemistry*, 37, 593-607.
- Ott, A., Breteler, M.M.B., Birkenhäger-Gillesse, E.B., e.a. (1996). De prevalentie bij ouderen van de ziekte van Alzheimer, vasculaire demencie en demencie bij de ziekte van Parkinson; het ERGO-onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 140, 200-205.
- Pérez-Tur, J., Wavrant-De Vrieze, F., Lambert, J.C., e.a. (1996). Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. The Alzheimer's Study Group. *Lancet*, 347, 1560-1561.
- Plaats, A. van der. (1994). *Geriatric, een spel van evenwicht, een theoretische bijdrage aan de zorg voor langdurig zieke ouderen*. Proefschrift. Assen: Van Gorcum/Dekker & Van de Vegt.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., e.a. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Roman, G.C., Tatemiichi, T.K., Erkinjuntti, T., e.a. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250-260.
- Schellenberg, G.D., D'Souza, I., & Poorkaj, P. (2000). The genetics of

- Alzheimer's disease. *Current Psychiatry Reports*, 2, 158-164.
- Schmand, B., Lindeboom, J., & van Harskamp, F. (1992). Nederlandse leestest voor volwassenen. In A. Bouma, J. Mulder & J. Lindeboom (Red.), *Neuropsychologische Diagnostiek* (pp. A45-A52). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Scott, W.K., Growdon, J.H., Roses, A.D., e.a. (1996). Presenilin-1 polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 347, 1186-1187.
- Scott, W.K., Yamaoka, L.H., Locke, P.A., e.a. (1997). No association or linkage between an intronic polymorphism of presenilin-1 and sporadic or late-onset familial Alzheimer disease. *Genetic Epidemiology*, 14, 307-315.
- Selkoe, D.J., & Podlisny, M.B. (2002). Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 3, 67-99.
- Storey, E., Slavin, M.J., & Kinsella, G.J. (2002). Patterns of cognitive impairment in Alzheimer's disease: assessment and differential diagnosis. *Frontiers in Bioscience*, 7, e155-e184.
- Swaab, D.F., Lucassen, P.J., Salehi, A., e.a. (1998). Reduced neuronal activity and reactivation in Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research*, 117, 343-377.
- Utermann, G., Langenbeck, U., Beisiegel, U., e.a. (1980). Genetics of the apolipoprotein E system in man. *American Journal of Human Genetics*, 32, 339-347.
- Verhey, F.R., Heeren, T.J., Scheltens, P., e.a. (1998). Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer: voorlopige aanbevelingen voor de praktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 2091-2096.
- Weide, J. van der, Steijns, L.S., Teepen, J.L., e.a. (1996). Apolipoproteïne E polymorfisme en de ziekte van Alzheimer. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 27, 73-77.
- Weide, J. van der, & Steijns, L.S.W. (1998). Polymorfisme van apolipoproteïne E, ϵ -antichymotrypsine en presenilin-1 genen en de ziekte van Alzheimer. *Nederlands Tijdschrift voor de Klinische Chemie*, 23, 51-54.
- Wragg, M., Hutton, M., & Talbot, C. (1996). Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Collaborative Group. *Lancet*, 347, 509-512.

AUTEURS

T. ALBRONDA is klinisch geriater en werkzaam bij de afdeling Ouderenpsychiatrie van GGZ Meerkanten te Ermelo.

J.E. KOOTSTRA-ROS is biochemicus en werkzaam bij het Kinisch Chemisch Laboratorium van Ziekenuis St. Jansdal te Harderwijk.

M.G. VOLLEMA is psycholoog en werkzaam bij de afdeling Psychologisch onderzoek van GGZ Meerkanten te Ermelo.

J. VAN DER WEIDE is kinisch chemicus en werkzaam bij het Klinisch Chemisch Laboratorium van Ziekenhuis St. Jansdal te Harderwijk.

G. KLAVERWIJDEN† was ten tijde van het onderzoek gerontopsychiater en werkzaam bij de afdeling Ouderenpsychiatrie van GGZ Meerkanten te Ermelo.

Correspondentieadres: J. van der Weide, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis St. Jansdal, Postbus 138, 3840 AC, Harderwijk.

E-mail: j.vander.weide@stjansdal.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Dit onderzoek is totstandgekomen met behulp van subsidie van de Stichting tot steun VC VGZ (Vereniging Bennekom).

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-8-2004.

SUMMARY

Should genotyping be used in the diagnosis of Alzheimer's disease? – T. Albronda, J.E. Kootstra-Ros, M.G. Vollema, J. Van der Weide, G. Klaverwijden† –

BACKGROUND The ante mortem diagnosis of Alzheimer's disease is based on the patients clinical symptoms and on various criteria. The National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke-Alzheimers's Disease and Related Disorder Association criteria (NINCDS-ADRDA) are considered to be the gold standard. This method, however, is very labour-intensive and is simply not feasible in many hospitals. In our clinic we use the Mini Mental State Examination (MMSE) or the cognitive part of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly cognitive (CAMCOG) for diagnosing possible cases of Alzheimer's disease.

AIM To investigate whether the predictive value of the MMSE/CAMCOG could be made to exceed that of the NINCDS/ADRDA if we genotype the following Alzheimers-related genes: apolipoprotein E, α_1 -antichymotrypsin, presenilin-1 and tumour necrosis factor- α .

METHOD The study population consisted of 223 patients and 100 controls. On the basis of the NINCDS-ADRDA criteria 84 patients were suffering from Alzheimer's disease. Besides subjecting all patients to psychometric tests we identified in each patient the genotype of possible markers for Alzheimer's disease.

RESULTS Age, MMSE and CAMCOG together had a predictive value of 76%, to which MMSE contributed the most. Genotyping did not raise the predictive value of MMSE/CAMCOG above that of NINCDS/ADRDA.

CONCLUSION There is no clear relation between the genetic markers studied here and clinical diagnosis of Alzheimers disease based on the NINCDS-ADRDA criteria. For the time being, therefore, there seems to be little or no justification for genotyping in a clinical setting.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)4, 199-208]

KEY WORDS Alzheimer disease, Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, genotype, mini mental state examination