

Vroege diagnostiek van dementie: het AMSTEL-project

door C. Jonker en J. Lindeboom

Gepubliceerd in 1995, no. 3

Samenvatting

Vroege herkenning van dementie is belangrijk voor psychosociale en - als daarvoor middelen ter beschikking komen - farmacologische interventie. Er is veel onderzoek gedaan naar klinische criteria voor vroege herkenning van dementie en naar de bruikbaarheid van korte cognitieve tests. In ons land houdt het AMSTEL-project zich sinds enkele jaren met dit thema bezig. Dit artikel wil een beknopt overzicht geven van de literatuur op dit gebied en wat uitvoeriger ingaan op de bijdrage van het AMSTEL-project. Aan de hand van onderzoeksresultaten komen achtereenvolgens aan de orde: de betekenis van geheugenproblemen voor vroege herkenning, de effectiefste screeningstest, factoren die de testscore beïnvloeden, correctiemogelijkheden voor premorbide intelligentie, en test/hertest-betrouwbaarheid. Ook de betekenis van een recente biologische marker voor de ziekte van Alzheimer wordt besproken. Aan het slot wordt uiteengezet waarom het onwaarschijnlijk is dat er ooit specifieke tests voor de vroege diagnostiek van dementie zullen worden ontwikkeld.

Inleiding

De belangstelling in de medische wereld voor dementie is maar ten dele te verklaren uit de omvang van het probleem. De drijfveer voor wetenschappelijk onderzoek op dit gebied wordt in hoge mate gevoed door verwachtingen over een oplossing, een bruikbaar medicijn. Hoe onwaarschijnlijk dit op korte termijn ook is, het verklaart de interesse in de vroege diagnostiek van dementie. Eenmaal geleden verlies van zenuwcellen is niet te herstellen en een eventueel geneesmiddel zal hooguit in staat zijn de ziekte van Alzheimer uit te stellen of te vertragen. Het is daarom van belang de ziekte in het vroegst mogelijk stadium te behandelen.

Volgens de DSM-III-R-criteria (APA 1987) mag pas van dementie worden gesproken als de achteruitgang van geheugen en intellectuele vermogens zo ernstig is dat het sociaal functioneren wordt beïnvloed en beroepsmatige activiteiten niet meer naar behoren kunnen worden uitgevoerd. Sinds deze criteria worden gebruikt, is er consensus over de prevalentiecijfers (5%-7%) van matige en ernstige dementie. Dit bevestigt de bruikbaarheid van de criteria. Pleitbezorgers van vroege herkenning zijn op zoek naar verschijnselen en signalen die in het stadium waarin het sociaal functioneren nog grotendeels intact is, wijzen op een ontwikkeling naar dementie. Hierbij kunnen drie invalshoeken worden onderscheiden. Er zijn pogingen gedaan om criteria te ontwikkelen, gebaseerd op een klinische werkwijze. Daarbij wordt gebruik gemaakt van gegevens uit (hetero)anamnese en psychiatrisch onderzoek. Een andere veel toegepaste methode is het gebruik van cognitieve tests met een duidelijke grensscore voor pathologische gevallen, en de derde invalshoek is de toepassing van biologische markers voor vroege herkenning.

Het is niet verwonderlijk dat juist geheugenproblemen en signalen die wijzen op een minder goede geheugenfunctie onderzocht zijn op hun waarde voor vroege diagnostiek. Vergeten van namen, telefoonnummers en afspraken; vergeten het gas uit te doen; het niet meer kunnen noemen van de naam van de minister-president; het incidenteel de weg kwijt zijn en het regelmatig moeten zoeken naar bezittingen, worden beschouwd als potentiële kanshebbers voor vroege herkenning. Op basis van dergelijke items zijn diverse klinische criteria opgesteld. Zo ontwikkelden Gurland e.a. (1982) een set met vijf criteria: de LCD (Limited Cognitive Disturbance), zonder overigens een grensscore aan te geven. Reisberg e.a. (1982) legden in hun GDS stadium 2 (Global Deterioration Scale) het accent meer op geheugenklachten en waarnemingen over vergeetachtigheid door anderen gerapporteerd. Hughes e.a. (1982) introduceerden de CDR 0.5 (Clinical Dementia Rating), waarbij behalve een inschatting van problemen betreffende geheugen en oriëntatie gevraagd wordt naar het probleemoplossend vermogen, sociaal functioneren, omgaan met hobby's en zelfzorg - een en ander gebaseerd op een uitvoerig protocol met cognitieve tests. Roth e.a. (1986) ten slotte gebruiken de term 'minimale dementie', waarbij het accent ligt op geheugenproblemen en het incidenteel voorkomen van andere cognitieve stoornissen, onderbouwd met tevoren afgenomen tests. Geen van de concepten is echter bruikbaar gebleken om dementie na drie jaar betrouwbaar te voorspellen (Rosenman 1991). Zo was slechts 5% van de patiënten met een GDS stadium 2 na 3,5 jaar dement, bleek na diezelfde periode 69% van de patiënten met een CDR 0.5 dement, en vertoonde 20% van de patiënten, getypeerd als LCD, na drie jaar tekenen van dementie. Van de patiënten met minimale cognitieve defecten ('minimale dementie') volgens de CAMDEX was na één jaar 20% cognitief verslechterd (O'Connor e.a. 1990); na 2 jaar bleek de helft van de 24 respondenten met minimale cognitieve defecten dement (O'Connor e.a. 1991). De uiteenlopende resultaten zijn waarschijnlijk te verklaren doordat de criteria vrijwel uitsluitend bepaald worden door cognitieve veranderingen. Gedragsveranderingen als gevolg van problemen in werk en sociaal functioneren spelen alleen bij de CDR 0.5 een rol. Deze heeft dan ook de beste voorspellende waarde, maar detecteert daarom wellicht ook een verder gevorderd stadium van dementie. De enorme spreiding in prevalentiecijfers voor lichte dementie, variërend van 3% tot 64% (Mowry en Burvill 1988) valt dus te verklaren uit het percentage vals-positieve bevindingen dat per instrument werd vastgesteld.

Een slechts weinig gebruikte methode om het hoge percentage vals-positieven te reduceren is het gebruik van heteroanamnestische gegevens door het afnemen van een gestructureerd interview bij de partner of een ander (vertrouwd) familielid (O'Connor e.a. 1989). Op deze wijze verzamelde gegevens worden echter beïnvloed door de emotionele conditie van de informant (Jorm e.a. 1994).

Een belangrijk probleem bij het opstellen van klinische criteria voor vroege stadia van dementie is het ontbreken van een concept ten aanzien van de afgrenzing van normale veroudering. Pogingen daartoe zijn concepten als Benigne Ouderdomsvergeetachtigheid (Kral 1962), Age Associated Memory Impairment (AAMI) (Crook e.a. 1986) en Age Associated Cognitive Decline (AACD) (Caine 1993). Dergelijke concepten suggereren dat er een scherp onderscheid mogelijk is tussen normale cognitieve veroudering en beginnende dementie. Auteurs vanuit diverse invalshoeken (Brayne en Calloway 1990; Perry en Perry 1988; Storandt e.a. 1988; Rabbitt 1990) hebben echter recent aangetoond dat kwalitatieve verschillen ontbreken. Er zijn juist aanwijzingen dat normale cognitieve veroudering en dementie een continuüm vormen, waarbij de hoeveelheid symptomen een maat is voor de snelheid van de achteruitgang en voor een ontwikkeling naar dementie (Dawe e.a. 1992). De ontwikkeling van klinische criteria voor vroege herkenning van dementie wordt in ernstige mate beperkt door het ontbreken van een eenduidig concept omtrent normale cognitieve veroudering.

De meest gangbare benadering voor vroege diagnostiek van dementie is het gebruik maken van cognitieve tests. Zowel in de gezondheidszorg als in het wetenschappelijk onderzoek is er behoefte aan duidelijke criteria. Met het oog op screening ten behoeve van grootschalig wetenschappelijk onderzoek, maar in een later stadium ook in verband met mogelijke preventie, bestaat bovendien

behoefte aan eenvoudige tests. De meest gangbare cognitieve screeningsinstrumenten zijn de Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein e.a. 1975), Mental Status Questionnaire (MSQ) (Kahn e.a. 1960), Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) (Pfeiffer 1975), Abbreviated Mental Test Score (AMTS) (Qureshi en Hodkinson 1974), de 'organic section' van de Geriatric Mental State Schedule (GMS) (Copeland e.a. 1976) en vooral in ons land de Cognitieve Screening Test (CST) (de Graaf en Deelman 1991). De bruikbaarheid van dergelijke schalen hangt af van het doel waarvoor zij gebruikt worden. Gaat het erom dat geen enkel geval van dementie wordt gemist, zoals in epidemiologisch onderzoek een vereiste is, dan moet de sensitiviteit 100% zijn. Het is van belang dat daarbij de specificiteit niet te veel daalt. Een goed screeningsinstrument moet zowel een hoge sensitiviteit als een hoge specificiteit hebben en mag in het gebruik niet te veel tijd kosten.

De MMSE is nog altijd het meest gebruikte screeningsinstrument, zeker voor grootschalig veldonderzoek, maar ook in (poli)klinische situaties. Uit meerdere studies (Brayne en Calloway 1990; Fratiglioni e.a. 1993) is de laatste tijd duidelijk geworden dat leeftijd en opleidingsniveau invloed hebben op de prestaties die op de MMSE behaald worden. Anthony e.a. (1982) wezen er al op dat bij gebruik van de MMSE een hoge leeftijd en een laag opleidingsniveau verantwoordelijk zijn voor een aanzienlijk percentage misklassificaties van dementie. Uit recentere publikaties (o.a. Jagger e.a. 1992) blijkt dat meer factoren dan leeftijd en opleiding verantwoordelijk zijn voor het hoge percentage vals-positieve gevallen bij gebruik van dergelijke screeningsinstrumenten: ook lichamelijke ziekten en depressie spelen een rol. Burvill (1993) wijst daarnaast op mogelijke effecten van zintuiglijke handicaps. Kortom: de beperking van de bestaande cognitieve tests die frequent in de klinische situatie worden gebruikt, is dat naast dementie talrijke andere factoren van invloed zijn op het resultaat, waardoor een combinatie van maximale sensitiviteit en acceptabele specificiteit lang niet altijd wordt gehaald.

AMSTEL-project

Dankzij een subsidie van SGO (Stimulering Gezondheidsonderzoek) kon in 1990 het AMSTEL-project worden gestart: een longitudinaal onderzoek over vijf jaar naar het beloop van cognitieve achteruitgang van ouderen in de leeftijd van 65-85 jaar. Doel was om de vroege diagnostiek van dementie, met name van de progressief verlopende ziekte van Alzheimer te verbeteren. Het uiteindelijk resultaat zou vertaald moeten worden in een vragenlijst respectievelijk testbatterij waarmee zowel huisarts als specialist op een efficiënte en valide manier onderscheid kan maken tussen normale veroudering en beginnende dementie.

Om een cohort met lichte cognitieve dysfunctie samen te stellen, werd allereerst door middel van een interview een naar leeftijd gestratificeerde random-steekproef van 4051 bejaarden van 65-84 jaar onderzocht op cognitieve stoornissen. Op geleide van de score op de Mini Mental State Examination en de leeftijd werd uit deze steekproef een cohort samengesteld. Dit cohort werd vervolgens uitvoerig onderzocht met zowel de Geriatric Mental State Schedule (GMS) (Copeland e.a. 1976) als de Cambridge Examination of Mental Disorders (CAMDEX) (Roth e.a. 1986). De basismeting van het cohort bestond uit 511 proefpersonen. Het cohort wordt sinds 1990 jaarlijks onderzocht conform de basismeting.

Primair hebben wij het onderzoek gericht op het in kaart brengen van cognitieve variabelen voor vroege herkenning. Allereerst is nagegaan welke cognitieve functies van betekenis zijn voor vroege diagnostiek van dementie, in casu de ziekte van Alzheimer. Daarna is onderzocht welke korte cognitieve test het meest geschikt is.

Cognitieve functies voor vroege herkenning

Geheugenfunctie - Een heersende opvatting is dat bij de laat in het leven optredende vorm van de ziekte van Alzheimer (LAD) de eerste symptomen voornamelijk beperkt zijn tot achteruitgang van het geheugen (Jonker 1989). Globaal kunnen geheugenstoornissen bij testonderzoek op drie wijzen tot uiting komen. Ten eerste kan er sprake zijn van een onvermogen om nieuw materiaal te reproduceren, d.w.z. van falen op leertests. Ten tweede kan een patiënt hiaten vertonen in elementaire feitenkennis omtrent het heden (oriëntatie) en verleden (recent memory, remote memory). Ten derde kunnen er tekorten zijn in conceptuele (semantische) kennis, blijkend uit problemen in het produceren van namen of beschrijvende kenmerken van objecten.

Om te onderzoeken in hoeverre de vroege verschijnselen van LAD beperkt zijn tot deze gebieden, onderzochten wij de testprestaties van gevallen waar de diagnose LAD een jaar na dato werd gesteld ($n = 13$). Deze gevallen werden vergeleken met niet-demente proefpersonen die zo nauwkeurig mogelijk waren geselecteerd (in psychiatrische kenmerken, opleidingsniveau en leeftijd) op alle mogelijke onderdelen van de CAMCOG (Lindeboom e.a., voor publikatie aangeboden). De CAMCOG bestrijkt een ruime scala van cognitieve functies. Significante verschillen tussen de vroege LAD-gevallen en de mensen uit de controlegroep bleken inderdaad beperkt tot de geheugenfunctie. Resultaten van leertests en kennisvragen waren duidelijk afwijkend, maar semantische problemen waren alleen merkbaar in een achteruitgang in *fluency* (het opnoemen van zo veel mogelijk dieren). Het onderscheidend vermogen van de aldus geselecteerde taken werd verder onderzocht door de 13 vroege gevallen te vergelijken met het totaal van 265 personen bij wie twee jaar na testen geen dementie kon worden vastgesteld. Op grond van een combinatie van leertests en kennisvragen konden alle vroege LAD-gevallen herkend worden (100% sensitiviteit) met 91% specificiteit. Voor gevallen van LAD waar de diagnose ten tijde van het testen kon worden gesteld ($n = 27$) bedroeg de specificiteit 95%. Ter vergelijking: de specificiteit van de totale CAMCOG-score was 64% voor vroege gevallen en 85% voor herkenbare; de specificiteit van de MMSE was slechts 41% voor beide categorieën. Het betrekken van prestaties op andere gebieden dan het geheugen in de testscore blijkt dus niet bevorderlijk voor de detectie van LAD. Ook een uit louter kennisvragen (oriëntatie, recent memory en remote memory) bestaande lijst bleek efficiënt te discrimineren. De CST (de Graaf en Deelman 1991), een Nederlandse bewerking van de SPMSQ, volgt hetzelfde model en lijkt daarom te prefereren boven de MMSE. De kwaliteit van het onderscheid suggereert dat LAD-patiënten worden gekenmerkt door verschijnselen die zijn gerelateerd aan een amnestisch syndroom. Wel moet worden opgemerkt dat slechts 60% van de gevallen met slechte geheugenprestaties na één jaar LAD ontwikkelde. Gevallen die op grond van hun geheugenprestaties ten onrechte als dement werden geclassificeerd, bleken in hoge mate atrofie van de hippocampus te vertonen (zie bijdrage Scheltens). Bij deze categorie zou de amnesie op andere factoren kunnen berusten (trauma capitis e.d.), maar het is niet ondenkbaar dat hier sprake is van een dementie met een geprotraheerd beloop.

Geheugenklachten - Door de introductie van concepten als AAMI en AACD is er een hernieuwde belangstelling voor de betekenis van geheugenklachten als voorspellers van een slecht geheugen en vooral ook van dementie (O'Brien 1990). Het ligt voor de hand dat klagers over het geheugen een minder goed geheugen hebben. Toch is het opmerkelijk dat - bij ouderen althans - klachten in dit verband uitsluitend worden geassocieerd met depressie of onmiskenbare dementie (O'Connor e.a. 1990; Kahn e.a. 1975; Bolla e.a. 1991).

Om na te gaan in hoeverre geheugenklachten voorspellend zijn voor een slecht geheugen, onderzochten wij de prestaties op eenvoudige geheugentests bij ouderen met non-specifieke klachten (heeft u klachten over het geheugen?) ($n = 306$) en met specifieke geheugenklachten (vergeet u meer dan vroeger namen van familieleden?) ($n = 559$). Wij vergeleken deze resultaten met de prestaties van ouderen zonder klachten over het geheugen ($n = 1271$) (Jonker e.a., voor publikatie aangeboden). Uit

de drie groepen werden alle individuen met tekenen van dementie en depressie verwijderd. Een derde van degenen die niet dement en niet depressief waren rapporteerde geheugenklachten. Non-specifieke geheugenklachten bleken samen te hangen met hoge leeftijd (ouder dan 75 jaar) en hoge opleiding. Bij specifieke klachten was de kans twee maal groter dat er sprake was van een objectieve geheugenstoornis. Bij afwezigheid van specifieke geheugenklachten was de kans dat er sprake was van een objectieve geheugenstoornis niet groter dan in de groep zonder geheugenklachten. Uit een eerste analyse van de follow-up-data kwam naar voren dat 'klagers' een verhoogde kans hebben dement te worden. Uit de herhalingsmeting na een jaar bleek een objectief gestoord geheugen zonder klachten in mindere mate predictief voor dementie dan een stoornis die wél gepaard ging met specifieke subjectieve klachten. Specifieke klachten over het geheugen zijn dus niet alleen predictief voor een slechte geheugenfunctie, maar vormen waarschijnlijk ook een verhoogd risico op dementie. Het is daarom van belang om specifieke subjectieve geheugenklachten na te trekken met behulp van cognitieve tests.

Het gebruik van cognitieve tests

Het is de vraag of dementieschalen voor detectie van vroege stadia van dementie dezelfde samenstelling moeten hebben als die voor gevorderde stadia. Gezien de hierboven beschreven resultaten lijkt het voor de hand te liggen dat dementieschalen die met name aspecten van de geheugenfunctie meten, beter geschikt zijn om in een vroeg stadium cognitieve achteruitgang, in casu dementie, te voorspellen dan screeningstests die een brede range van cognitieve functies beoordelen.

De effectiefste schaal - In een pilotstudie werden 4 screeningstests (AMTS, MMSE, MSQ en SPMSQ) onderzocht op hun vermogen om dementie te onderscheiden onder alle bejaarden (n = 415) in een huisartspraktijk (Hooyer e.a. 1992). Aanvankelijk vielen er geen verschillen in discriminerend vermogen tussen de vier tests aan te tonen, noch voor de diagnose 'dementie', gebaseerd op de CAMDEX, noch voor de diagnose op basis van de GMS met behulp van het AGE-CAT-programma (Dewey en Copeland 1968). Een vervolgstudie (Hooyer e.a. 1993) liet zien dat de effectiviteit van gevalsherkenning sterk kan worden verhoogd door het combineren van schalen. Het vruchtbaarst was een combinatie van MMSE en AMTS, die een specificiteit van 72% bij een sensitiviteit van 100% opleverde. Uit de analyse van de vervolgstudie bleek verder dat voor vroege detectie van dementie het gebruik van tests die uitsluitend aspecten van geheugen en leervermogen beoordelen (AMTS) effectiever is dan testmateriaal dat een brede scala van cognitieve functies inventariseert, zoals de MMSE. Laatstgenoemde test lijkt met name nuttiger voor de detectie van ernstiger stadia van dementie. Dit ondersteunt de bevinding dat defecten in de geheugenfunctie het eerste signaal zijn van de laat in het leven optredende dementie, in het bijzonder van de ziekte van Alzheimer.

Factoren die de testscore beïnvloeden - In de basispopulatie van 4051 respondenten (Launer e.a. 1993) werd nagegaan welke factoren anders dan dementie van invloed zijn op de testprestaties. Behalve sociodemografische aspecten werden de medische voorgeschiedenis met betrekking tot ziekten en de belangrijkste zintuiglijke handicaps onderzocht op hun invloed op zowel respondenten met een slechte MMSE-score (< 22) als op respondenten met een marginale MMSE-score (22-26).

Leeftijd en opleidingsniveau bleken significant van invloed in beide MMSE-categorieën. Uit het onderzoek kwam naar voren dat ouderen met een hoge leeftijd (75 jaar) en een laag opleidingsniveau (uitsluitend lager onderwijs) een sterk verhoogd risico hebben op lage cognitieve scores. Dit geldt ook voor individuen die lijden aan diabetes mellitus, de ziekte van Parkinson, een CVA in de anamnese hebben of depressief zijn. Ook deze categorie heeft een verhoogd risico op lage testprestaties. Na correctie voor lichamelijke ziekten bleef het effect van leeftijd en opleiding op de testprestaties bestaan. Van de onderzochte zintuiglijke handicaps bleek met name een gestoorde visus sterk van invloed op de testscore. Onderzoek naar de betrouwbaarheid van de CAMCOG liet hetzelfde zien: de

totaalscore was in sterke mate afhankelijk van leeftijd en opleiding. Voor de subschalen gold dit in wisselende mate. Alleen de subschaal Praxis, en in het bijzonder de constructieve onderdelen daarvan, was sterk vatbaar voor de invloed van depressie. Men dient dus bij de interpretatie van cognitieve testprestaties, naast leeftijd en opleiding, rekening te houden met alle aandoeningen die het cerebraal functioneren beïnvloeden.

Correctie voor premorbide IQ? - Het feit dat ook gezonde personen sterk kunnen verschillen op cognitieve tests schept een probleem. Personen met een van nature lage intelligentie kunnen ten onrechte als dement worden aangemerkt, en een van oorsprong hoog niveau kan dementeringsverschijnselen verhullen. In feite wordt de mate van gestoordheid niet bepaald door de absolute prestatie, maar door de mate waarin deze verschilt van het oorspronkelijke (premorbid) niveau. Dit suggereert dat dementie beter kan worden herkend door testcores te corrigeren voor eigenschappen die samenhangen met het premorbide niveau, zoals leeftijd en opleiding. Een complicatie is echter dat de leeftijd van dementen gemiddeld hoog is en het opleidingsniveau gemiddeld laag. Met andere woorden: het verschil tussen dementen en niet-dementen wordt mede bepaald door verschillen in premorbide niveau, zodat correctie geen onverdeeld gunstige invloed heeft op het onderscheid. In verband hiermee kan men zich afvragen in welke vorm en in welke omstandigheden correctie zinvol is.

Wij (Lindeboom e.a., voor publikatie aangeboden) hebben dit onderzocht met betrekking tot MMSE-scores in het AMSTEL-cohort (n = 511). Voor het schatten van het premorbide niveau werd naast leeftijd en opleiding gebruik gemaakt van de Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV). De NLV (Schmand e.a. 1992) is een Nederlandse versie van de NART, een test voor het vocabulaire die hoog gecorreleerd is met intelligentie maar ongevoelig voor dementie. De resultaten bevestigen het tegenstrijdige effect van correctie. Correctie voor leeftijd of opleiding veranderde het onderscheidend vermogen van de MMSE niet noemenswaard, en de combinatie van beide leverde zelfs een negatief rendement. Correctie voor de NLV-score leidde daarentegen tot een bescheiden verbetering in discriminatie. Van belang voor de interpretatie is dat de effectiviteit van correctie in hoge mate afhangt van de eigenschappen van de onderzoekspopulatie. Met name is te verwachten dat het nuttig effect aanzienlijk groter zal zijn in de klinische praktijk dan in de onderhavige bevolkingssteekproef. Reden hiervoor is dat een test zoals de MMSE in de praktijk pas wordt afgenomen wanneer bedenkingen omtrent het cognitief functioneren van een patiënt een vraag naar dementie doen rijzen. Deze voorselectie reduceert verschillen in premorbide niveau tussen demente en niet-demente patiënten, en daarmee de negatieve component van de correctie.

Betrouwbaarheid - Betrouwbaarheid is een eerste vereiste voor een zinvolle interpretatie van testresultaten. Wij (Lindeboom e.a. 1993) onderzochten de test/hertest-betrouwbaarheid van de CAMCOG in een klinische groep (n = 53), met een interval van drie weken. De betrouwbaarheid van de CAMCOG-totaalscore bleek buitengewoon hoog (0,97). De betrouwbaarheid van de subschalen was evenredig met hun lengte, maar over het algemeen bevredigend. Alleen de subschaal Geheugen werd duidelijk beïnvloed door dagschommeling, d.w.z. het resultaat verschilde sterker wanneer de test op een ander uur werd herhaald. De test/hertest-betrouwbaarheid van de MMSE werd onderzocht over langere termijn, met het oog op de vraag hoeveel een testscore achteruit moet gaan voordat deze een klinische betekenis heeft (Schmand e.a., voor publikatie aangeboden). Van alle respondenten uit het AMSTEL-cohort bij wie na één jaar nog bruikbare gegevens werden verkregen (n = 391) werd de stabiliteit over die periode nagegaan. De betrouwbaarheid in de subgroep Normalen was laag (0,57). De beperking van de scoringsrange in deze groep is de verklaring voor de lage betrouwbaarheidscoëfficiënt en onderstreept nog eens de beperkte waarde van de MMSE voor het vaststellen van minimale cognitieve dysfunctie.

De test/hertest-betrouwbaarheid in de groep met minimale dementie was zo mogelijk nog lager en reflecteert de gebrekkige validering van deze categorie. In de demente groep bleek de test/hertest-betrouwbaarheid acceptabel (0,81) en kwam deze overeen met andere studies. Vastgesteld kon worden dat een achteruitgang op de MMSE na één jaar van ten minste 5 punten als werkelijke cognitieve achteruitgang kan worden beschouwd.

Een biologische marker?

Het zal duidelijk zijn dat cognitief testmateriaal beperkingen heeft voor de vroege diagnostiek van dementie, zeker als de opvatting juist is dat normale cognitieve veroudering en dementie als een continuüm moeten worden beschouwd. Verbetering van vroege herkenning zou nog verwacht kunnen worden van biologische markers die bepaalde vormen van dementie, zoals de ziekte van Alzheimer, detecteren. De laatste jaren is in het bijzonder vooruitgang geboekt op het terrein van de genetische markers voor de ziekte van Alzheimer.

Medio 1993 publiceerden Strittmayer en medewerkers hun bevindingen over een genetische marker voor de laat optredende vorm van de ziekte van Alzheimer. Het betreft het eiwit Apolipoproteïne E (ApoE) dat geproduceerd wordt door een gen, gelokaliseerd op chromosoom 19. Van de drie typen ApoE (E2, E3, E4) die elk door een verschillend allel van het gen worden geproduceerd, is door Strittmayer e.a. (1993) vastgesteld dat het ApoE4-allel in ongeveer 36% van de gevallen aanwezig is in LAD-patiënten en in ongeveer 12% bij patiënten uit een controlegroep. Deze conclusie is inmiddels in diverse studies bevestigd (Poirier e.a. 1993; Mayeux e.a. 1993). Deze bevinding is des te opmerkelijker omdat de tot nu toe bekendste functie van ApoE het vervoer van cholesterol door de bloedstroom is. Karakteristiek voor dragers van het ApoE4-allel is een hoge serum-cholesterolconcentratie; als zodanig hebben ApoE4-dragers een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

Wij onderzochten of het drager-zijn van ApoE4 in de groep zonder dementie een verhoogd risico oplevert voor het ontstaan van LAD na twee jaar. Van 276 niet-demente respondenten werden na twee jaar bruikbare gegevens verkregen. 16 personen bleken inmiddels LAD te hebben ontwikkeld. Ongeacht de leeftijd bleken dragers van ApoE4 een drie maal hogere kans te hebben op het ontwikkelen van LAD dan niet-ApoE4-dragers. Bovendien was slechts 40% van de LAD-patiënten geen drager van ApoE4. Deze laatste groep kwam vooral voor in de hoogste leeftijdscategorie (75-84 jr). De conclusie moet zijn dat dragers van ApoE4 een verhoogd risico hebben op de late vorm van de ziekte van Alzheimer. Dit betekent dat de ziekte bij ApoE4-dragers op een eerder tijdstip in het leven ontstaat dan bij niet-ApoE4-dragers. Het is nog maar de vraag of ApoE4 betekenis heeft voor de vroege herkenning van LAD, in het stadium waarin nog slechts geheugenproblemen bestaan. Verder onderzoek moet dit uitwijzen.

Conclusie

Criteria voor de herkenning van dementie in een stadium waarin cognitieve veranderingen worden opgemerkt, maar het sociaal functioneren nog gedeels intact is, zijn noodzakelijk voor een goede begeleiding en tijdige interventie als geneesmiddelen op de markt komen. Essentieel is dat de achteruitgang betrouwbaar kan worden voorspeld. Gebleken is dat voor vroege diagnostiek van laat in het leven optredende dementie beoordeling van geheugenfuncties van meer betekenis is dan andersoortige cognitieve aspecten. Stoornissen in oriëntatie en korte- en lange-termijngeheugen zijn de beste voorspellers van achteruitgang. Daarom is de Mini Mental State Examination voor vroege herkenning van dementie minder geschikt dan de Abbreviated Mental Test Score en de Cognitieve Screening Test.

De beperkende factor voor de ontwikkeling van beter testmateriaal voor vroege diagnostiek is dat de testprestaties bij ouderen vooral beïnvloed worden door leeftijd en opleidingsniveau. Zelfs een zorgvuldige correctie van opleidingsniveau met een maat voor premorbide intellectueel functioneren lost het probleem van de gebrekkige specificiteit van cognitief testmateriaal voor vroegdiagnostiek van dementie niet op. De conclusie is dat vroege herkenning van dementie met uitsluitend cognitief testmateriaal sterke beperkingen heeft. Als de aanwijzingen juist zijn, dat cognitieve veroudering en dementie een continuüm vormen, dan is er geen kwalitatief verschil tussen normale en pathologische veroudering. Van concepten als Age Associated Memory Impairment en Age Associated Cognitive Decline is dan geen scherpe begrenzing van normale veroudering te verwachten. Biologische markers voor de ziekte van Alzheimer zoals ApoE4 zijn in dat geval louter risicofactoren, zonder betekenis voor de vroege herkenning van de ziekte.

Literatuur

Anthony, J.C., L. LeResche, U. Niaz e.a. (1982), Limits of the ‘Mini-Mental State’ as a screening for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological Medicine*

, 12, p. 397-408.

Bolla, K.I., K.N. Lindgren, C. Conaccorsy e.a. (1991), Memory complaints in older adults. *Archives of Neurology*, 48, p. 61-64.

Brayne, C. en P. Calloway (1990), The Association of Education and Socioeconomic Status with the Mini Mental State Examination and the Clinical Diagnosis of Dementia in Elderly People. *Age and Ageing*, 19, p. 91-96.

Burvill, P.W. (1993), A critique of current criteria for early dementia in epidemiological studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, p. 553-559.

Caine, E.D. (1993), Should aging-associated cognitive decline be included in DSM-IV? *Journal of Neuropsychiatry*, 5 (1), p. 1-5.

Copeland, J.R.M., M.J. Kelleher, J.M. Kellett e.a. (1976), A semistructured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: The Geriatric Mental State Schedule. I., Development and reliability. *Psychological Medicine*, 6, p. 439-449.

Crook, T., R.T. Bartus, S.H. Ferris e.a. (1986), Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology*, 2, p. 261-276.

Dawe, B. en A. Procter (1992), Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia - a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, p. 473-479.

Dewey, M.E. en J.R.M. Copeland (1986), Computerised psychiatric diagnosis in the elderly: AGE-CAT. *Journal of Microcomputer Applications*, 9, p. 135-140.

DSM-III-R (1987) American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Edition 3*. APA, Washington D.C.

- Folstein, M.F., S.E. Folstein en P.R. McHugh (1975), Mini Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, p. 189-198.
- Fratiglioni, L., A.F. Jorm, M. Grut e.a. (1993), Predicting dementia from the mini-mental state examination in an elderly population: the role of education. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46, 3, p. 281-287.
- Graaf A. de, en B.G. Deelman (1991), *Cognitieve Screeningstest CST*. Lisse: Swets & Zeitlinger bv
- Gurland, B.J., L.L. Dean, J. Copeland e.a. (1982), Criteria for the diagnosis of dementia in the community elderly. *The Gerontologist*, 22(2), p. 180-186.
- Hooijer, C., M. Dinkgreve, C. Jonker e.a. (1992), Short screening tests for dementia in the elderly population. I. A comparison between AMTS, MMSE, MSQ and SPMSQ. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, p. 559-571.
- Hooijer, C., M. Dinkgreve en C. Jonker (1992), Short screening tests for dementia in the elderly population. II. The combined use of more than one test. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, p. 827-833.
- Hooijer, C., C. Jonker en J. Lindeboom (1993), Cases of mild dementia in the community: improving efficacy of case finding by concurrent use of pairs of screening tests. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, p. 561-564.
- Hughes, C.P., L. Berg, W.L. Danziger e.a. (1982), A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140, p. 566-572.
- Jagger, C., M. Clarke, J. Anderson e.a. (1992), Misclassification of Dementia by the Mini-Mental State Examination - Are Education and Social Class the only Factors? *Age and Ageing*, 21, p. 404-411.
- Jonker, C. (1989), Vroegtijdige diagnose van de ziekte van Alzheimer: een uitdaging voor de clinicus. In: *Het Medisch Jaar*. J.C. van Es, E. Mandema, G. Olthuis en M. Verstraete (eds.), Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht/Antwerpen.
- Jonker, C., L.J. Launer, C. Hooijer e.a. (1994). Predictive value of memory complaints for memory impairment in community dwelling elderly (voor publikatie aangeboden).
- Jorm, A.J., H. Christensen, A.S. Henderson e.a. (1994), Complaints of cognitive decline in the elderly: a comparison of reports by subjects and informants in a community survey. *Psychological Medicine*, 24, p. 365-374.
- Kahn, R.L., A.I. Goldfarb, M. Pollack e.a. (1960), Brief objective measures for the determination of mental status in the aged. *American Journal of Psychiatry*, 117, p. 326-329.
- Kahn, R.L., S.H. Zarit, N.M. Hilbert e.a. (1975), Memory complaint and impairment in the aged. The effect of depression and altered brain function. *Archives of General Psychiatry*, 32, p. 1569-1573.
- Kral, V.A. (1962), Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, p. 257-260.

Launer, L.J., M.A.H.M. Dinkgreve, C. Jonker e.a. (1993), Are Age and Education Independent Correlates of the Mini-Mental State Exam Performance of Community-Dwelling Elderly? *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 48, 6, p. 271-277.

Lindeboom, J., R. ter Horst, C. Hooijer, e.a. (1993), Some psychometric properties of the CAMCOG. *Psychological Medicine*, 23, p. 213-219.

Lindeboom, J., M. Dinkgreve, B. Schmand e.a. (1994), Adjustment of the Mini-Mental State Examination: NART versus Age and Education. *Psychological Medicine* (voor publikatie aangeboden).

Lindeboom, J., C. Jonker, B. Schmand e.a. (1994), Early detection of Alzheimer's disease in community-resident elderly subjects (voor publikatie aangeboden).

Mayeux, R., Y. Stern, R. Ottman e.a. (1993), The apolipoprotein E4 allele in patients with Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 24, p. 752-754.

Mowry, B.J. en P.W. Burvill (1988), A study of mild dementia in the community using a wide range of diagnostic criteria. *British Journal of Psychiatry*, 153, p. 328-334.

O'Brien, J.T., B. Beats, K. Hill e.a. (1992), Do subjective memory complaints precede dementia? A three-year follow-up of patients with supposed 'benign senescent forgetfulness'. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, p. 481-486.

O'Connor, D.W., P.A. Pollitt, C.P.B. Brook e.a. (1989), The validity of informant histories in a community study of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 4, p. 203-208.

O'Connor, D.W., P.A. Pollitt, M. Roth e.a. (1990), Memory complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Archives of General Psychiatry*, 47, p. 224-227.

O'Connor, D.W., P.A. Pollitt, B.J. Jones e.a. (1991), Continued clinical validation of dementia diagnosis in the community using the Cambridge Mental Disorders in the Elderly Examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83, p. 41-45.

Perry, E.K. en R.H. Perry (1988), Aging and dementia: Neurochemical and neuropathological comparisons. In: A.S. Henderson en J.H. Henderson (eds.), *Etiology of Dementia of Alzheimer's Type*. Wiley, Chichester.

Pfeiffer, E. (1975), A Short Portable Mental Status Questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of American Geriatric Society*, 23, p. 433-441.

Poirier, J., J. Davignon, D. Bouthillier e.a. (1993), Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 342, p. 697-699.

Qureshi, K.N. en H.M. Hodkinson (1974), Evaluation of a ten question mental test in the institutionalized elderly. *Age and Ageing*, 4, 152-157.

Rabbitt, P.M.A. (1990), Neuropsychology. *Current Opinion in Psychiatry*, 3, p. 507-511.

Reisberg, B., S.H. Ferris, M.J. De Leon e.a. (1982), The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, p. 1136-1139.

Rosenman, S. (1991), The validity of the diagnosis of mild dementia. *Psychological Medicine*, 21, p. 923-934.

Roth, M., E. Tym, C.Q. Mountjoy e.a. (1986), CAMDEX: a standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 149, p. 698-709.

Roth, M., F.A. Huppert, E. Tym e.a., CAMDEX. *The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*. Cambridge: Cambridge University Press, 1988.

Schmand, B., D. Bakker, R. Saan e.a. (1991), *De Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV): Een maat voor het premorbide intelligentieniveau*.

Schmand, B., J. Lindeboom, M. Dinkgreve e.a. (1994), Test-retest reliability of the Mini-Mental State Examination in a community survey at one year follow-up. What is a significant score change? (voor publikatie aangeboden).

Storandt, M., B. Aufdembrinke, L. Backman e.a. (1988), Group report: Relationship of normal aging and dementing diseases in later life. In: A.S. Henderson en J.H. Henderson (eds.), *Etiology of Dementia of Alzheimer's type*. Wiley, Chichester.

Strittmayer, W.J., A.M. Saunders, D. Schmechel e.a. (1993), Apolipoprotein E: high affinity binding to 'A amyloid and increased frequency of type 4 allele in familial Alzheimer's. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 90, p. 1977-1981.

Summary: Early detection of dementia: the AMSTEL project

For reasons of psychosocial intervention and pharmacological treatment - if specific drugs become available - early detection of dementia is important. There has been a great deal of research concerning clinical criteria for the early stages of dementia, as well as on employing cognitive tests. In the Netherlands, the AMSTEL project has been studying this issue for some years now. This article aims to present a brief overview of the relevant literature on this subject and in particular the contribution of the AMSTEL project. Based on results of AMSTEL, the following topics will be discussed: the significance of memory problems for early detection, the most effective short cognitive test, factors influencing the test scores, the use of procedures to measure premorbid intelligence and the reliability of cognitive screening tests. The significance of a recent biological marker for Alzheimer's disease will also be mentioned. Finally, it is unlikely that it will be possible to develop valid and reliable cognitive tests for the early detection of dementia.

De auteurs zijn respectievelijk als gedragsneuroloog en neuropsycholoog werkzaam aan het AMSTEL-project. C. Jonker is verbonden aan de vakgroep Psychiatrie van de Vrije Universiteit te Amsterdam; J. Lindeboom is werkzaam op de afdeling Medische Psychologie van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit. Correspondentieadres: C. Jonker, AMSTEL-project, Prins Hendriklaan 27-29, 1075 AZ, Amsterdam.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 18-12-1994.