

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### “ALZHEIMER PETHOLOGIE”

#### Achtergrond

##### De ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is een progressieve neurodegeneratieve aandoening waaraan circa 250.000 Nederlanders lijden. De ziekte is momenteel niet te behandelen en door de vergrijzing zal de hoeveelheid Alzheimer patiënten verdrievoudigd zijn in 2050. De klachten starten meestal met geheugenstoornissen en later in de ziekte komen daar problemen met taal, handelen, oriëntatie en neuropsychiatrische symptomen bij. Bij mensen die de ziekte van Alzheimer op jonge leeftijd krijgen (<65 jaar) en/of de grootste genetische risicofactor (apolipoproteïn E ε4) niet bij zich dragen presenteert de ziekte zich vaker op een atypische manier. Bij deze patiënten is in eerste instantie het geheugen relatief gespaard en staan problemen in taal, handelen en de motoriek voorop. De onderliggende mechanismen die dit zouden kunnen verklaren zijn nog onbekend.

De ziekte van Alzheimer wordt vooraf gegaan door milde cognitieve stoornissen (MCI), meestal in het geheugen. Jaarlijks converteren 10-15% van deze MCI patiënten naar de ziekte van Alzheimer. Echter, niet alle MCI patiënten krijgen de ziekte van Alzheimer aangezien er soms andere oorzaken kunnen zijn voor de klachten, bijvoorbeeld somberheid of slaapproblemen. Deze groep patiënten is zeer interessant omdat we de ziekte van Alzheimer mogelijk in een vroeg stadium vast kunnen stellen mits we over de juiste diagnostische hulpmiddelen beschikken. Wellicht is het in de toekomst zelfs mogelijk om bij ouderen zonder klachten te voorspellen wie wel en niet de ziekte van Alzheimer gaat krijgen.

##### Neuropathologie

Door het bestuderen van de hersenen van overleden Alzheimer patiënten is er veel kennis opgedaan over processen die betrokken zijn bij het ontstaan de ziekte. De ziekte van Alzheimer kenmerkt zich neuropathologisch door ophopingen van het eiwit amyloid-beta (Aβ) in plaques en neurofibrillaire kluwens bestaande uit het tau eiwit. De neerslag van Aβ vindt waarschijnlijk plaats ruim 15 jaar voordat men klachten krijgt. Dit giftige eiwit zorgt ervoor dat hersencellen stikken en hun functie en structuur verliezen. Als er voldoende hersencellen afgestorven zijn leidt dit tot cognitieve klachten en uiteindelijk tot dementie. De vroege verschijning van Alzheimer eiwitten biedt grote mogelijkheden om de ziekte vroeg op te sporen. Dit kan nu tijdens het leven met behulp van positron emissie tomografie (PET) hersenscans.

##### Positron emissie tomografie

PET is een beeldvormende techniek die het mogelijk maakt fysiologische processen in het lichaam zichtbaar te maken en te kwantificeren door injectie van een licht radioactieve stof (ook wel tracer genoemd). Bij het PET onderzoek beschreven in dit proefschrift is gebruik gemaakt van drie verschillende tracers. De eerste tracer, [<sup>11</sup>C]PIB, bindt aan amyloid plaques en geeft een goede afspiegeling van de

hoeveelheid en verdeling amyloid deposities in de hersenen. De tweede tracer, [<sup>18</sup>F]FDDNP, bindt zowel aan amyloid plaques als aan neurofibrillaire klusjes. Uit eerder onderzoek kwam naar voren dat [<sup>11</sup>C]PIB een betere tracer is voor diagnostisch gebruik vanwege het scherpere contrast tussen patiënten en gezonde vrijwilligers. Aangezien neurofibrillaire klusjes, meer dan amyloid plaques, samenhangen met progressie van de ziekte is [<sup>18</sup>F]FDDNP mogelijk een geschikte tracer om het beloop van de ziekte te meten. De derde tracer, [<sup>18</sup>F]FDG, kijkt naar het gebruik van glucose door de hersenen. De hersenen omvatten 2% van het totale lichaamsgewicht maar gebruiken 20% van de totale glucose huishouding. Bij de ziekte van Alzheimer neemt dit gebruik af in hersengebieden die cruciaal zijn voor ons functioneren.

## Doel

Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in de rol van amyloid pathologie bij de ziekte van Alzheimer door de samenhang tussen amyloid deposities met glucose metabolisme en cognitie te bestuderen. Nog specifiek is gekeken naar:

1. Veranderingen over de tijd in [<sup>11</sup>C]PIB en [<sup>18</sup>F]FDDNP binding en [<sup>18</sup>F]FDG opname;
2. De relaties tussen amyloid, glucose metabolisme en cognitie bij gezonde ouderen;
3. Onderliggende mechanismen die verschillen in klinische presentatie kunnen verklaren bij jonge en/of niet-APOE ε4 dragende Alzheimer patiënten;
4. De diagnostische waarde van [<sup>11</sup>C]PIB en [<sup>18</sup>F]FDG PET in de geheugenpolikliniek.

## Opzet

In de afgelopen jaren is een grote hoeveelheid gegevens verzameld. Ongeveer 200 patiënten met de ziekte van Alzheimer, andere vormen van dementie of MCI en gezonde vrijwilligers hebben eerst ons standaard diagnostisch protocol doorlopen, o.a. bestaande uit neurologisch en neuropsychologisch onderzoek, afname van bloed en hersenvocht en een MRI hersenscan. Daarnaast ondergingen zij in het kader van wetenschappelijk onderzoek [<sup>11</sup>C]PIB en [<sup>18</sup>F]FDG (allen) en [<sup>18</sup>F]FDDNP (een kleinere groep) PET scans. Deze dataset staat aan de basis van dit proefschrift.

## Resultaten

Allereerst werden veranderingen over de tijd van amyloid pathologie onderzocht. In **hoofdstuk 2.1** werden diverse analytische modellen geëvalueerd om deze veranderingen nauwkeurig te kwantificeren. Hiervoor werden [<sup>11</sup>C]PIB PET scans gedaan tijdens een nulmeting en na gemiddeld 2,5 jaar. Hieruit kwam naar voren dat receptor parametric mapping (RPM2) en Logan superieur waren aan zogenaamde "SUVR's". RPM2 en Logan vereisen een beduidend langere scanduur dan SUVR (90 minuten versus 10-30 minuten) maar voor accurate metingen, bijvoorbeeld bij interventiestudies, zijn kwantitatieve PET scans essentieel. In **hoofdstuk 2.2** keken we naar temporele veranderingen in [<sup>11</sup>C]PIB en [<sup>18</sup>F]FDDNP binding en [<sup>18</sup>F]FDG opname. Er was een significante toename van amyloid deposities (gemeten met [<sup>11</sup>C]PIB) bij MCI patiënten, maar niet bij Alzheimer patiënten en controles. Er werden geen veranderingen geobserveerd in [<sup>18</sup>F]FDDNP binding. De opname van [<sup>18</sup>F]FDG nam af over de tijd bij Alzheimer patiënten, vooral in de frontale, pariëtale en temporale schorsen. Dit toont aan dat [<sup>11</sup>C]PIB en [<sup>18</sup>F]FDG moleculaire

veranderingen meten tijdens verschillende stadia van de ziekte en dat ze dus complementaire informatie leveren. [<sup>18</sup>F]FDDNP bleek niet geschikt voor het meten van ziekte progressie.

In **hoofdstuk 3** werd gekeken naar de relaties tussen amyloid, glucose metabolisme en cognitie bij cognitief normale ouderen. Het is bekend dat circa 30% van de ouderen boven de 70 jaar amyloid pathologie in hun hersenen hebben terwijl ze goed functioneren. In deze studie was er binnen de ouderen met verhoogde [<sup>11</sup>C]PIB binding een sterke relatie tussen verhoogd glucose metabolisme en betere geheugenprestaties. Dit suggereert dat asymptomatische ouderen met het Alzheimer eiwit, in ieder geval tijdelijk, in staat zijn om hun cognitief functioneren op peil te houden door verhoogde metabole activiteit.

Het doel van **hoofdstuk 4** was om te kijken naar onderliggende mechanismen die de verschillen in klinische presentatie tussen patiënten zouden kunnen verklaren. Jonge Alzheimer patiënten (<65 jaar) presenteren zich vaker atypisch dan oudere patiënten. In **hoofdstuk 4.1** wordt beschreven dat jonge patiënten meer amyloid pathologie en lager metabolisme hebben in de pariëtale cortex. Dit hersengebied wordt frequent geassocieerd met functies die vaker eerder aangedaan zijn bij jonge Alzheimer patiënten zoals ruimtelijk inzicht en rekenvaardigheden. Patiënten zonder het grootste risicogen (APOE ε4) maar die toch de ziekte krijgen presenteren lijken een agressievere vorm van Alzheimer te hebben. In **hoofdstuk 4.2** komt naar voren dat Alzheimer patiënten zonder APOE ε4 meer amyloid pathologie in de voorste hersendelen hebben. Patiënten met APOE ε4 hadden echter minder metabole activiteit in de posterieure hersengebieden. Mogelijk volgen Alzheimer patiënten met en zonder APOE ε4 verschillende pathologische trajecten. Verschillen in amyloid pathologie en glucose metabolisme vormen dus mogelijk een verklaring voor de klinische heterogeniteit binnen Alzheimer patiënten.

In **hoofdstuk 5** staat de klinische toepassing van PET centraal. **Hoofdstuk 5.1** bevat data van 154 patiënten die het standaard protocol van het Alzheimercentrum VUmc ondergingen, resulterend in een breed scala aan diagnoses. Aanvullend werden [<sup>11</sup>C]PIB en [<sup>18</sup>F]FDG PET scans verricht. Deze PET scans leiden tot een verandering van de initiële diagnose in 23% van de gevallen. Daarnaast steeg het vertrouwen van de arts in de juistheid van de diagnose van 71% voor de scans tot 87% na PET. [<sup>11</sup>C]PIB en [<sup>18</sup>F]FDG PET hebben dus een toegevoegde waarde bovenop de standaard diagnostische hulpmiddelen. In **hoofdstuk 5.2** wordt de potentie van [<sup>11</sup>C]PIB PET bediscussieerd. Een literatuuroverzicht laat zien dat MCI patiënten die na twee jaar de diagnose Alzheimer krijgen vaak een afwijkende [<sup>11</sup>C]PIB scan hebben, terwijl patiënten met een normale [<sup>11</sup>C]PIB scan zelden converteren. [<sup>11</sup>C]PIB PET lijkt dus een goede voorspeller voor klinische achteruitgang bij MCI patiënten.

## **Conclusies**

Bovenstaande resultaten laten zien dat amyloid pathologie een belangrijke rol speelt bij de ziekte van Alzheimer. Amyloid kan al in een heel vroeg stadium van de ziekte aangetoond worden. In het vroegste stadium van amyloid stapeling treedt er mogelijk een compensatie mechanisme in werking waardoor het glucose metabolisme omhoog gaat en de cognitie (tijdelijk) intact blijft. Bij MCI patiënten is de aanwezigheid van amyloid deposities sterk voorspellend voor het wel of niet converteren naar Alzheimer dementie. Regionale deposities van amyloid spelen mogelijk een rol bij de klinische manifestatie van de ziekte. Tot slot zijn [<sup>11</sup>C]PIB en [<sup>18</sup>F]FDG PET nuttige technieken voor het eerder en nauwkeuriger stellen van de diagnose in een geheugenpolikliniek.