



Nederlandse samenvatting







Beeldvorming van Alzheimerpathologie *in vivo*: op weg naar een vroege diagnose

Achtergrond

De ziekte van Alzheimer kenmerkt zich door opeenhopingen in de hersenen van het eiwit amyloid- β en van neurofibrillaire tangles, kluwens van vezels bestaande uit het tau-eiwit. Terwijl van het amyloid- β wordt gedacht dat het een rol speelt bij het ontstaan van de ziekte, wordt de mate van stapeling van de neurofibrillaire tangles vooral geassocieerd met de ernst van de geheugenstoornissen. Deze stapeling van eiwitten vindt al plaats, vele jaren voordat mensen geheugenklachten ontwikkelen. Dit proefschrift geeft een beschrijving van ons onderzoek naar het afbeelden en meten van deze afwijkingen in de hersenen bij mensen met de ziekte van Alzheimer, en voorstadia, uitgevoerd met behulp van een Positron Emissie Tomografie (PET) scanner.

PET is een beeldvormende techniek, die het mogelijk maakt om stofwisselingprocessen in het lichaam zichtbaar te maken door gebruik van een kleine hoeveelheid radioactieve stof. Bij het PET onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift is gebruik gemaakt van recent ontwikkelde stoffen die gevoelig zijn voor de eiwitophopingen in de hersenen zoals die bij de ziekte van Alzheimer gezien worden. Deze stoffen, tracers of liganden genaamd, zijn [^{11}C]PIB en [^{18}F]FDDNP.

Tot nu toe konden de mate van stapeling van amyloid- β en neurofibrillaire tangles in de hersenen alleen na het overlijden van een patiënt onderzocht worden. Het al tijdens het leven, ofwel '*in vivo*', kwantificeren van de kenmerkende Alzheimerpathologie zou meer inzicht kunnen geven in het ontstaan en beloop van de stapeling. Daarnaast zou het kunnen dienen als hulpmiddel bij het stellen van de diagnose. In de toekomst zou dit mogelijk kunnen bijdragen aan het eerder vaststellen van de ziekte van Alzheimer, in de fase dat mensen alleen nog milde geheugenklachten hebben.

Het tijdig identificeren / signaleren van Alzheimer geeft niet alleen eerder duidelijkheid over de oorzaak van de geheugenklachten, het levert ook mogelijkheden om eerder te starten met eventuele medicatie. Momenteel wordt er wereldwijd hard gewerkt aan de ontwikkeling van medicatie gericht tegen de stapeling van amyloid en de daarmee samenhangende degeneratie in de vorm van tangles, waarmee men de ziekte zou kunnen afremmen of zelfs een halt toe zou kunnen roepen. Deze nieuwe therapieën zijn waarschijnlijk vooral effectief in een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer, wanneer de hersenen nog niet te veel beschadigd zijn. Ten slotte kan ook de ontwikkeling van deze potentiële geneesmiddelen versneld worden door de mogelijkheid om de opstapeling van amyloid en neurofibrillaire tangles af te beelden.

Doel

Sinds kort is het mogelijk om Alzheimer pathologie tijdens het leven af te beelden en te meten met behulp van een PET scanner. De hiervoor ontwikkelde PET tracers zijn [¹¹C]PIB en [¹⁸F]FDDNP. Gedacht wordt dat [¹¹C]PIB specifiek bindt aan amyloid-β en dat [¹⁸F]FDDNP zich bindt aan zowel amyloid-β als neurofibrillaire tangles. Voor aanvang van dit project was het echter niet duidelijk welke van de twee tracers geschikt was voor welk doel en of ze überhaupt bij zouden kunnen dragen aan de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer. Het hoofddoel van dit proefschrift was daarom het verkrijgen van meer inzicht in de overeenkomsten en verschillen van deze twee PET tracers.

Opzet

Gedurende de afgelopen vier jaren zijn we bezig geweest met het verzamelen en onderzoeken van proefpersonen voor deze studie. Onder de proefpersonen bevonden zich patiënten met de ziekte van Alzheimer, patiënten met milde cognitieve klachten en gezonde controle personen. Van de patiënten met milde cognitieve klachten wordt gedacht dat ongeveer de helft geheugenklachten heeft door een beginnende ziekte van Alzheimer. De andere helft heeft klachten als gevolg van andere oorzaken, zoals een depressie of een andere soort dementie. Momenteel is het in dit vroege stadium nog erg moeilijk onderscheid te maken tussen deze twee ziektebeelden en moet worden afgewacht hoe de geheugenklachten zich ontwikkelen alvorens een definitieve diagnose gesteld kan worden.

Voor het onderzoek ondergingen alle proefpersonen PET scans met beide stoffen (tracers): eerst een [¹¹C]PIB scan gevolgd door een [¹⁸F]FDDNP scan. Daarnaast werd een neurologisch onderzoek uitgevoerd, een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, een bloedonderzoek, een lumbaal punctie, een MRI en een [¹⁸F]FDG PET scan, die een beeld geeft van de glucosestofwisseling in de hersenen.

Resultaten per hoofdstuk

Voor de analyse van de onderzoeksresultaten zijn we nagegaan welke analysemethoden het meest geschikt zijn om de [¹¹C]PIB en [¹⁸F]FDDNP PET data te analyseren (**hoofdstukken 2 en 3**). De conclusie was dat voor beide tracers de beste resultaten worden verkregen met een methode die 'receptor parametric mapping' wordt genoemd, afgekort RPM2. Voordeel van deze methode is dat het afnemen van bloed uit de (pols)slagader niet noodzakelijk is, terwijl dit bij andere methoden wel gewenst is. Hierdoor is de scan techniek minder belastend voor patiënten.

Vervolgens hebben we de globale en regionale opname in de hersenen van beide PET liganden vergeleken tussen de verschillende groepen proefpersonen (**hoofdstuk 4**). Hieruit bleek dat op basis van de [¹¹C]PIB resultaten de diagnostische groepen (patiënten met Alzheimer, patiënten met milde cognitieve klachten en gezonde controle personen) goed van elkaar konden



worden onderscheiden. Gezonde controle personen hadden als groep de laagste globale tracer opname, gevolgd door patiënten met milde cognitieve klachten. Alzheimer patiënten hadden de hoogste opname. Met [¹⁸F]FDDNP werd een soortgelijk patroon gezien, echter de verschillen in opname tussen de groepen was aanzienlijk minder groot. Het 'netto' signaal was dus minder sterk. Daarnaast zagen we dat beide liganden een verschillend regionaal opname patroon lieten zien: de binding van [¹¹C]PIB, dat vermoedelijk voornamelijk aan amyloid-β bindt, was het hoogste in de frontale en temporale kwabben en het laagste in de mediale temporale kwab. De binding van [¹⁸F]FDDNP, waarvan gedacht wordt dat die meer aan de tangles bindt, was daarentegen het hoogste in de mediale temporale kwab. Deze bevindingen komen goed overeen met neuropathologische studies bij Alzheimer patiënten waarbij in de mediale temporale kwab weinig amyloid-β wordt gevonden, maar wel veel tangles.

Ook hebben we gekeken hoe opname van deze beide PET liganden correleert met een andere methode die de pathologie in de hersenen kan weerspiegelen: metingen van amyloid-β en tau in de liquor cerebrospinalis, het hersenvocht dat zich om de hersenen en het ruggemerg bevindt (**hoofdstuk 5**). Deze liquor werd verkregen middels een lumbaal punctie. Uit eerdere studies is gebleken dat bij patiënten met de ziekte van Alzheimer een verlaagde spiegel van het amyloid-β en een hoge spiegel van tau wordt gevonden, vergeleken met gezonde individuen. In dit hoofdstuk zagen we dat een 'Alzheimer patroon' van [¹¹C]PIB en [¹⁸F]FDDNP stapeling in de hersenen overeenkwam met een 'Alzheimer patroon' in de liquor: hoge [¹¹C]PIB binding was geassocieerd met een lage amyloid-β spiegel terwijl hoge [¹⁸F]FDDNP binding juist geassocieerd was met een hoge tau spiegel.

Daarnaast hebben we gekeken hoe de opname van beide liganden overeen kwam met de bevindingen bij neuropsychologisch onderzoek (**hoofdstuk 6**). Zowel voor [¹¹C]PIB als voor [¹⁸F]FDDNP is verhoogde opname van de tracer geassocieerd met slechter presteren op geheugentaken, onafhankelijk van de diagnose van de proefpersonen. Hier lijkt dus ook te gelden dat een 'Alzheimer patroon' van [¹¹C]PIB en [¹⁸F]FDDNP stapeling in de hersenen overeenkomt met een 'Alzheimer patroon' dat wordt vastgesteld door presteren op neuropsychologische tests.

Vervolgens hebben we onderzocht hoe goed de [¹¹C]PIB en [¹⁸F]FDDNP scans visueel te beoordelen zijn, dus zonder de exacte tracer opname te meten (**hoofdstuk 7**). Dit is vooral van belang bij de toepassing van deze nieuwe technieken in de kliniek, aangezien daarmee het gebruik vereenvoudigt. Hieruit bleek dat [¹¹C]PIB scans eenvoudig en nauwkeurig visueel te beoordelen zijn. De beoordeling komt net zo goed overeen met de klinische diagnose als de visuele beoordeling van twee andere veel gebruikte diagnostische hulpmiddelen (visuele beoordeling van de hippocampus atrofie (krimpen) op de MRI en de stofwisseling met [¹⁸F]FDG PET). [¹⁸F]FDDNP scans zijn erg moeilijk visueel te beoordelen. Om een indruk te krijgen van de hoeveelheid opname van de ligand is het daarom beter om de exacte waarden te berekenen.

Tenslotte is in een voorbeeld weergegeven hoe deze nieuwe technieken kunnen helpen bij de differentiaal diagnostiek van dementie (**hoofdstuk 8**). De onderzoeksdata van twee patiënten die klinisch Alzheimer leken te hebben, maar bij wie een mutatie in het tau gen (en dus een frontotemporale dementie) ten grondslag lag aan de cognitieve stoornissen, is vergeleken met de onderzoeksdata van Alzheimer patiënten en gezonde controle personen. Hieruit werd duidelijk dat in deze situatie met name de [¹¹C]PIB scan en de liquor data voor verhelderende informatie kan zorgen. Ze suggereerden beide een afwezigheid van onderliggende amyloid-β, wat de ziekte van Alzheimer erg onwaarschijnlijk maakt. Dit werd bevestigd door genetisch onderzoek.

Conclusie

Bovenstaande resultaten uit de vergelijkingsstudie van [¹¹C]PIB en [¹⁸F]FDDNP wijzen uit dat beide tracers aan elkaar verwante, maar wel verschillende onderliggende elementen van de pathologie van de ziekte van Alzheimer meten. De resultaten bevestigen dat [¹¹C]PIB de amyloid stapeling in de hersenen weerspiegelt, terwijl een deel van het specifieke signaal van [¹⁸F]FDDNP de onderliggende tangle stapeling weerspiegelt en in mindere mate de amyloid stapeling. Daarnaast werd duidelijk dat ze beide verschillen in signaalsterkte, hetgeen consequenties heeft voor hun klinische toepassing. [¹¹C]PIB laat een duidelijk verschil in opname zien tussen de diagnostische groepen en is daardoor ook goed visueel te interpreteren. Dit maakt [¹¹C]PIB het beste geschikt als hulpmiddel bij de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer. Met [¹⁸F]FDDNP zijn de verschillen tussen de diagnostische groepen klein, wat ook leidt tot moeilijkheden bij het visueel scoren van een scan. Daardoor is het minder geschikt als hulpmiddel bij de diagnostiek van Alzheimer. Anderzijds, aangezien het geassocieerd is met tau in de liquor en geheugenstoornissen bij het neuropsychologisch onderzoek, zou het de mate van tangle stapeling en ook de ernst van de ziekte kunnen weerspiegelen. Deze eigenschappen zorgen ervoor dat ondanks de beperkingen in signaal deze stof nog een aanvullende rol heeft naast [¹¹C]PIB. Echter, om de potentie ten volle te benutten zou het ontwikkelen van een soortgelijke stof met een hogere specifieke binding raadzaam zijn. Dit vergemakkelijkt het interpreteren van het signaal en komt daardoor het klinische gebruik ten goede.

Het tijdens het leven, *'in vivo'*, kunnen evalueren van de kenmerkende stapeling van eiwitten bij de ziekte van Alzheimer met behulp van PET heeft een grote invloed gehad op het Alzheimer onderzoek de afgelopen jaren. Waar deze techniek zich in minder dan tien jaar heeft ontwikkeld tot een van de meest spannende en veelbelovende technieken in het wetenschappelijk onderzoek van de ziekte van Alzheimer, wordt voor de komende jaren een minstens zo groot effect verwacht voor de klinische diagnostiek van de ziekte van Alzheimer en bij het ontwikkelen van potentiële geneesmiddelen gericht tegen de opstapeling van amyloid en neurofibrillaire tangles.