

Jansen, WJ. (2016). The Path of Alzheimer's disease: from neuropathology to clinic.

Toekomstige interventies tegen de ziekte van Alzheimer (AD) hebben de grootste kans van slagen in een zeer vroege fase van de ziekte. Het ontwikkelen van een behandeling wordt echter belemmerd door onduidelijkheid over het beloop van de lange pre-dementie fase van AD. Om vroegtijdige opsporing te bevorderen, werd in dit proefschrift onderzoek gedaan naar de relatie tussen risico- en beschermende factoren voor AD, neuropathologie en cognitie in de pre-dementie fase van AD. In deel I bepaalden we de prevalentie van AD pathologie tijdens het leven. In deel II hebben we de relatie tussen AD pathologie en cognitief functioneren bestudeerd. In deel III onderzochten we het cognitieve traject voorafgaand aan een AD-type dementie diagnose en de diagnostische waarde van het neuropsychologisch onderzoek.

Om beter te begrijpen hoe AD ontstaat was het noodzakelijk om een betrouwbare schatting van de prevalentie van AD pathologie gedurende het leven te maken. Wij onderzochten de prevalentie van amyloïde pathologie door middel van meta-analyses van data van individuele patiënten waarbij amyloïde pathologie was bepaald met beeldvorming (PET) of hersenvocht (CSF) biomarkers. In **hoofdstuk 1** analyseerden we gegevens van 55 studies. Op basis daarvan schatten we de prevalentie van amyloïde pathologie bij personen met normale cognitie, subjectieve cognitieve klachten en lichte cognitieve stoornissen (MCI) met leeftijden van 18 tot 100 jaar. We toonden aan dat de prevalentie van amyloïde pathologie geassocieerd is met leeftijd, *APOE* genotype en de aanwezigheid van cognitieve stoornissen. Deze bevindingen suggereerden dat er een interval van 20 tot 30 jaar bestaat tussen de ontwikkeling van amyloïde positiviteit en het begin van dementie. In **hoofdstuk 2** hebben we gebruik gemaakt van gegevens van 29 studies om de prevalentie van amyloïde pathologie te bepalen bij personen met dementie. We vonden dat de prevalentie van amyloïde positiviteit bij mensen met dementie gerelateerd was aan klinische diagnose, leeftijd en *APOE* genotype. Uit de bevindingen bleek ook dat amyloïde beeldvorming door middel van een PET scan bruikbaar is in de kliniek voor differentiaaldiagnostiek bij dementie op jonge leeftijd en om een klinische diagnose te ondersteunen bij patiënten met AD-type dementie die ouder zijn dan 70 jaar en geen *APOE-ε4* allel dragen.

De volgende stap was om een beter begrip van ziekteprogressie te krijgen door de relatie tussen hersenpathologie en cognitie te onderzoeken. In **hoofdstuk 3** hebben we een cross-sectionele studie gedaan naar volwassenen zonder dementie die deelnamen aan onze biomarker prevalentie studie. We vonden dat amyloïde pathologie geassocieerd was met lage geheugen prestaties onder cognitief normale personen ouder dan 70 jaar, maar niet met lage prestaties op globaal cognitief functioneren. Bij MCI patiënten was amyloïde pathologie gerelateerd aan slechte prestaties op zowel het geheugen als globale cognitie op alle leeftijden. Het mannelijk geslacht, een laag opleidingsniveau en *APOE-ε4* dragerschap vervoegden het ontstaan van cognitieve stoornissen onafhankelijk van de aanwezigheid van amyloïde pathologie. De bevindingen suggereerden een interval van 15 jaar tussen het begin van amyloïde positiviteit en het ontwikkelen van een geheugen stoornis, en een interval van 15 jaar tussen het ontwikkelen van een geheugen stoornis en het begin van AD-type dementie. In **hoofdstuk 4** onderzochten we de relatie tussen 7 neuropathologieën en het traject van cognitieve achteruitgang op verschillende leeftijden. We rekruteerden hiertoe cognitief gezonde personen uit de Religious Orders Study en het Memory and Aging Project

in Chicago. Na controleren voor alle pathologische indices bleek dat tau tangles, Lewy bodies, macroinfarcten en TDP-43 in verband stonden met het nonlineaire traject van cognitieve achteruitgang. De nadelige invloed van neuropathologieën op het traject van cognitieve achteruitgang verschilde niet systematisch met de leeftijd. Dit suggereerde dat de neuropathologische mechanismen die onderliggend zijn aan cognitieve achteruitgang in jongere ouderen dezelfde zijn als die in de oudste ouderen.

Ten slotte, om het stellen van een geïndividualiseerde diagnose en prognose te bevorderen moet kennis over de ontwikkeling van AD uiteindelijk in de klinische praktijk worden toegepast. In **hoofdstuk 5** beschreven we de resultaten van een metaanalyse naar de mate van domein-specifieke cognitieve achteruitgang in de predementie fase en vergeleken we dit met de mate van achteruitgang bij mensen die geen dementie ontwikkelden. Tijdens een gemiddelde observatieperiode van 4,5 jaar voorafgaand aan de dementie diagnose, waren versnelde achteruitgang van het episodisch geheugen en van globale cognitie de sterkste indicatoren van toekomstige dementie van het AD type. Verder viel op dat er in het domein van aandacht/snelheid geen verschil in achteruitgang bestond tussen mensen die dementie ontwikkelden en zij die geen dementie ontwikkelden. In **hoofdstuk 6** onderzochten we de toegevoegde diagnostische en prognostische waarde van een compleet neuropsychologisch onderzoek zoals afgenomen na een standaard klinische evaluatie op geheugenpoli's. Panels van deskundige artsen werden gevraagd om patiënten van de LeARN studie een diagnose toe te kennen zowel zonder als met informatie over het neuropsychologisch onderzoek beschikbaar. We toonden aan dat afname van een volledig neuropsychologisch onderzoek na standaard klinische evaluatie toegevoegde waarde had voor het stellen van een syndroom diagnose en voor het bepalen van de onderliggende etiologie bij patiënten die als niet-dement beschouwd werden op basis van de eerste klinische indruk. Verder vergrootte het opnemen van neuropsychologisch onderzoek in het diagnostisch proces het vertrouwen in de diagnose.

In het algemeen dragen de studies in deze dissertatie bij aan de karakterisering en identificatie van personen met een verhoogd risico op AD-type dementie en daarom ook aan ons begrip van het pad van AD.