

VU Research Portal

A sharper image of dementia with Lewy bodies

van der Zande, J.J.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van der Zande, J. J. (2020). A sharper image of dementia with Lewy bodies: The role of imaging and neurophysiology in DLB, and the influence of concomitant Alzheimer's disease pathology. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Dementie met Lewy-lichaampjes

Dementie is het achteruitgaan van cognitieve functies waardoor het dagelijks functioneren van een patiënt beperkt wordt. Dementie met Lewy-lichaampjes (*Dementia with Lewy bodies*, DLB) is na de ziekte van Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD) de meest voorkomende oorzaak van dementie op oudere leeftijd, vooral bij mannen. DLB vormt een spectrum met zowel de ziekte van Alzheimer als de ziekte van Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) op het gebied van klinische symptomen én post-mortem bevindingen.

Het pathologische kenmerk van DLB is inclusies van het eiwit alpha-synucleïne in zogenaamde *Lewy bodies* of Lewy-neurieten (dezelfde afwijkingen als bij PD), maar bij tenminste 50% van de DLB-patiënten worden bij autopsie ook amyloïde plaques en neurofibrillaire *tangles* gevonden (de afwijkingen bekend van AD). Deze bijkomende Alzheimer-pathologie lijkt van invloed op de prognose van de patiënt: studies hebben laten zien dat patiënten met 'gemengde pathologie' een snellere cognitieve achteruitgang, snellere opname in het verpleeghuis en een kortere overleving hebben. Tegenwoordig is Alzheimer-pathologie al tijdens het leven vrij betrouwbaar vast te stellen door middel van onderzoek van het hersenvocht (liquor).

Het stellen van de diagnose

De diagnose DLB kan alleen met zekerheid worden gesteld met post-mortem onderzoek. Tijdens het leven kan op grond van diagnostische criteria, die bestaan uit klinische kenmerken en biomarkers (objectief meetbare indicatoren van de ziekte, in dit geval aanvullende diagnostische testen) een 'waarschijnlijke' of 'mogelijke' DLB worden vastgesteld. De criteria zijn terug te vinden in **hoofdstuk 1, box 1**. De klinische kenmerken bestaan uit een dementie in combinatie met extrapiramidale verschijnselen ('parkinsonisme'), een stoornis van de REM-slaap ('*REM sleep behaviour disorder*', RBD), sterke cognitieve fluctuaties en/of visuele hallucinaties. Ondersteunende kenmerken zijn onder andere autonome dysfunctie en psychiatrische verschijnselen.

Biomarkers zijn op grond van het niveau van beschikbaar wetenschappelijk bewijs ingedeeld in indicatief (sensitiviteit en specificiteit >80%, onderzoek uit verschillende centra) en ondersteunend.

De indicatieve biomarkers zijn: een afwijkende binding van ¹²³I-FP-CIT aan dopamine-receptoren (te zien op SPECT scan), een afwijkend polysomnogram (slaaponderzoek) passend bij een RBD en een afwijkende autonome innervatie van het hart (te zien met behulp van myocardscintigrafie).

Ondersteunende biomarkers; relatief weinig atrofie van de mediale temporaalkwab (op MRI/CT), een afwijkend elektro-encefalogram (EEG) met een overmaat aan trage hersenactiviteit en een afwijkende FDG-PET scan met occipitaal hypometabolisme.

DLB is een heterogeen ziektebeeld vanwege de diversiteit aan klinische symptomen, die niet bij elke patiënt allemaal (direct) aanwezig zijn. Ook is de cognitieve stoornis aanvankelijk vaak nog niet ernstig genoeg om te spreken van dementie. Onderzoek naar de gevoeligheid van de diagnostische criteria laat zien dat deze (vergeleken met weefselonderzoek) erg varieert, en dat DLB vaak ten onrechte niet wordt gediagnosticeerd. Hoewel er op het moment geen ziekte-modificerende therapie voorhanden is, blijkt het voor patiënten en naasten wel degelijk van belang dat er een tijdige en juiste diagnose wordt gesteld. Ook voor onderzoek naar ziekte-modificerende therapie is vroege diagnose vereist. De waarde van bovengenoemde biomarkers in de prodromale fase is nog niet goed bekend.

De belangrijkste doelen van dit proefschrift waren het verbeteren van de diagnostiek naar DLB en meer inzicht krijgen in de pathofysiologie (door het bestuderen van de invloed van bijkomende Alzheimer-pathologie). Het eerste doel hebben we geprobeerd te bereiken door bekende diagnostische testen te bestuderen in een nieuwe toepassing (hoofdstuk 2.2) of in de vroege fase van de ziekte (hoofdstuk 2.3). Voor het tweede hebben we hersenactiviteit (EEG), neurotransmitterfunctie (^{123}I -FP-CIT SPECT) en neurodegeneratie/atrofie (MRI) vergeleken tussen DLB patiënten met en zonder bijkomende Alzheimer-pathologie (gemeten in hersenvocht).

Nieuwe inzichten in diagnostiek bij DLB

In **hoofdstuk 2.1** hebben we een serie patiënten beschreven met klinisch waarschijnlijke DLB, maar een normale (negatieve) ^{123}I -FP-CIT scan. Degeneratie van de dopaminerge cellen in de substantia nigra is direct gerelateerd aan alpha-synucleïne pathologie en zorgt voor afwijkende dopamine-scans bij DLB en PD. ^{123}I -FP-CIT SPECT scan is het meest bestudeerde en gebruikte onderzoek om DLB van de ziekte van Alzheimer te onderscheiden, met een sensitiviteit van ongeveer 90%. De betekenis van de normale ^{123}I -FP-CIT scan bij DLB was nog niet goed bekend. Bij follow-up onderzoek bij PD bleek in het geval van een negatieve scan meestal de klinische diagnose onjuist, of de scan verkeerd beoordeeld. In onze studie hebben we casus beschreven met een herhaalde ^{123}I -FP-CIT scan en laten zien dat er DLB-patiënten bestaan met een aanvankelijk normale scan, bij wie na een gemiddelde follow-up duur van 1,5 jaar de scan toch wel afwijkend werd.

Dit laat zien dat er bij sommige DLB –patiënten (aanvankelijk) weinig betrokkenheid van de substantia nigra is, wat mogelijk kan duiden op een ander verspreidingspatroon bij DLB dan bij Parkinson.

In **hoofdstuk 2.2** hebben we een *machine learning* model beschreven om patiënten te classificeren in de diagnostische groepen DLB, AD of controles, op basis van multimodale biomarkers (EEG, MRI en liquoreiwitten) en klinische kenmerken. Voor alle geïncludeerde variabelen werd een VIMP (*variable importance*-) score bepaald, die de bijdrage van de variabele aan het model kwantificeert. Het algoritme kon de groepen onderscheiden met een accuraatheid van boven de 85%. Kwantitatieve EEG variabelen (*beta power*, *theta/alpha ratio*) hadden de hoogste VIMP-scores. Voordelen van deze '*random forest*'-techniek zijn dat validatie kan plaatsvinden op dezelfde dataset en dat het risico op '*overfitting*' beperkt wordt, een belangrijk nadeel is dat het model niet met missende waarden kan omgaan. Computer gestuurde (diagnostische) hulpmiddelen zullen waarschijnlijk toenemend ingezet gaan worden voor wetenschappelijk onderzoek en op termijn wellicht ook voor de klinische praktijk.

In **hoofdstuk 2.3** hebben we ons gericht op diagnostiek en prognose bij prodromale DLB (het stadium voor dementie). We selecteerden patiënten met milde cognitieve stoornissen (MCI) die óf een afwijkende ^{123}I -FP-CIT scan hadden en/of DLB ontwikkelden bij klinische follow-up. We vonden significant tragere EEG's bij deze MCI-DLB-patiënten vergeleken met MCI-patiënten met een voorstadium van de ziekte van Alzheimer. Een globale visuele score (1-5, 1= normaal, 5= zeer sterk afwijkend) was hoger bij MCI-DLB (>2 bij 60%, versus bij 8% van MCI-AD), en ook de kwantitatieve maten van het *power spectrum* waren meer afwijkend, bijv. de gemiddelde piekfrequentie 7.5 Hz (normaal >8 Hz), vergeleken bij 8.8 Hz in de MCI-AD groep. *Theta-power* (trage activiteit: 4-8 Hz) liet het beste onderscheidend vermogen tussen de groepen zien. In een groep patiënten met MCI en tenminste één klinisch kenmerk van DLB werden de EEG-maten gerelateerd aan tijd tot progressie naar dementie, waarbij minder snelle activiteit (alpha-2: 10-13 Hz) en slechtere visuele beoordeling

een verhoogd risico lieten zien op snelle progressie.

EEG lijkt dus zowel prognostische als diagnostische waarde te hebben in de vroege fase van DLB.

Bijkomende Alzheimer-pathologie

In **hoofdstuk 3.1** hebben we een MRI-studie beschreven naar visuele atrofiescores en corticale dikte en hippocampus volume bij DLB. We vergeleken DLB-patiënten met en zonder bijkomende Alzheimer-pathologie (DLB/AD+ en DLB/AD-) met controles en Alzheimerpatiënten van dezelfde leeftijd, met de hypothese dat bijkomende AD-pathologie zou leiden tot meer atrofie. De visuele MTA-score voor atrofie van mediale temporaalkwab (hippocampus) was significant hoger in de groep DLB/AD+ vergeleken met DLB/AD-. Er was een trend richting een kleiner hippocampus volume bij DLB/AD+. De visuele globale en pariëtale atrofiescore en globale corticale dikte lieten een verschil zien tussen DLB/AD- en controles.

Deze studie liet zien dat bijkomende Alzheimer pathologie bij DLB gepaard gaat met meer hippocampusatrofie, maar dat globale en posterieure atrofie ook voorkomt bij 'pure DLB'.

In **hoofdstuk 3.2** hebben we EEG's vergeleken van DLB-patiënten met en zonder bijkomende Alzheimer-pathologie en Alzheimerpatiënten. We vonden geen verschillen tussen de twee DLB-groepen, maar deze beide groepen hadden vergeleken met Alzheimerpatiënten een meer afwijkende visuele score, meer frontale intermitterende ritmische delta-activiteit (FIRDA), een lagere piekfrequentie en meer afwijkingen in connectiviteits- en netwerkmaten.

Dit laat zien dat het mechanisme achter de sterke EEG-afwijkingen bij DLB (meest waarschijnlijk een sterke deficiëntie van de neurotransmitter acetylcholine) niet wordt versterkt door de bijkomende Alzheimer-pathologie. Ook ondersteunt deze studie de diagnostische potentie van het EEG om DLB van de ziekte van Alzheimer te onderscheiden.

In **hoofdstuk 3.3** hebben we gekeken naar de invloed van bijkomende Alzheimer-pathologie op neurotransmittersystemen door middel van het vergelijken van ¹²³I-FP-CIT-binding. De hierboven beschreven binding aan de dopamine receptor is de meest bekende toepassing van de ¹²³I-FP-CIT-scan. De tracer heeft ook een (minder sterke) affiniteit voor de serotonine-receptor (SERT), en zodoende kunnen met deze scans het striatale dopaminerge systeem en het serotonerge systeem (in de extrastriatale gebieden) worden bestudeerd. In de DLB/AD+ groep vonden we een lager SERT-binding in de linker amygdala en een trend richting een lagere binding in de rechter hippocampus. Hoewel er gecorrigeerd is voor atrofie, kan niet helemaal worden uitgesloten dat meer atrofie in deze groep invloed op deze bevinding heeft gehad. Desondanks rechtvaardigt de studie verder onderzoek naar de rol van het serotonerge systeem bij DLB en de mogelijke relatie met psychiatrische symptomen.

Tot slot hebben we ons in **hoofdstuk 3.4** gericht op de momenteel het meest toegepaste symptomatische therapie: cholinesterase-remmers. We onderzochten de hypothese dat de DLB/AD+ patiënten minder baat zouden hebben van deze medicijnen, gezien de waarschijnlijk snellere neurodegeneratie in deze groep. We verdeelden 44 DLB-patiënten die met deze medicijnen gingen starten op basis van een responscriterium: een stijging van de MMSE-score van tenminste 2 punten een jaar na starten van medicatie. We vonden geen significant verschil in de aanwezigheid van Alzheimer-biomarkers tussen 'responders' en 'non-responders'. Wel bleken *responders* een lagere uitgang-MMSE-score en een hogere theta/alpha-ratio op het EEG te hebben. We konden niet aantonen dat deze medicijnen minder goed werken bij patiënten met gemengde pathologie, hoewel

een aantal beperkingen aan het onderzoek (groeps grootte, MMSE als enige maat voor respons) verder onderzoek noodzakelijk maken.

Discussie en conclusies

Een aantal methodologische overwegingen speelden een rol bij verschillende studies van dit proefschrift, waarvan het ontbreken van pathologische bevestiging van de diagnose de belangrijkste was. Dit bemoeilijkt het doen van uitspraken over de toegevoegde waarde van biomarkers. Een aantal argumenten ondersteunt echter de robuustheid van onze klinische diagnoses: de hoge specificiteit van de klinische criteria, bevestiging door een gespecialiseerd multidisciplinair overleg, en waar mogelijk ook bevestiging door klinische follow-up (bijv. hoofdstuk 2.1). De mogelijke invloed van medicatie is steeds meegewogen in EEG- en ¹²³I-FP-CIT-studies. Tot slot moet rekening worden gehouden met het feit dat de studies zijn gedaan bij geselecteerde patiëntengroepen, die zijn gezien op een gespecialiseerde geheugenpolikliniek. Dit maakt dat voorzichtigheid geboden is bij extrapolatie naar de algemene klinische praktijk.

Rekening houdend met de beperkingen van het onderzoek, zijn de belangrijkste conclusies van dit proefschrift:

- Een normale ¹²³I-FP-CIT SPECT sluit de diagnose DLB niet uit, maar een follow-up scan kan in het beloop van de ziekte alsnog afwijkend worden.
- (kwantitatief) EEG heeft een goede diagnostische waarde om DLB van AD te onderscheiden, ook in de vroege fase (MCI) van de ziekte.
- EEG-afwijkingen zijn gerelateerd aan snellere progressie van milde cognitieve stoornissen naar DLB, maar mogelijk ook aan een betere respons op cholinesterase-remmers.
- De combinatie van DLB met Alzheimer-pathologie leidt waarschijnlijk tot snellere neurodegeneratie, te zien op MRI door meer atrofie in de hippocampus.
- Bijkomende Alzheimer-pathologie heeft geen invloed op ¹²³I-FP-CIT DAT-binding en het EEG.

Een overzichtsartikel over de laatste update van de diagnostische criteria en de inzichten die bovenstaand onderzoek in het kader hiervan heeft opgeleverd, is terug te vinden in het Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie. [1]

1. van der Zande, J.J., Lemstra, A.W., *New diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies and progressive supranuclear palsy: relevance for clinical practice*. TNN jaargang 120, juni 2019: p 101-106.