

VU Research Portal

A cognitive perspective on clinical manifestations of Alzheimer s disease

Sandberg-Smits, L.L.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Sandberg-Smits, L. L. (2015). *A cognitive perspective on clinical manifestations of Alzheimer s disease*. [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

Dit hoofdstuk vat de in dit proefschrift beschreven onderzoeken samen. Na de samenvatting van de studies volgen de methodologische overwegingen en klinische implicaties.

De ziekte van Alzheimer (ZvA) is de meest voorkomende vorm van dementie. Met de toenemende vergrijzing zal het aantal mensen dat dementie krijgt toenemen. Geheugenstoornissen worden veelal als het eerste kenmerk van ZvA gezien. Er zijn echter ook patiënten waarbij deze geheugenstoornissen minder evident zijn en die initieel juist meer problemen hebben met taal, de uitvoerende functies, visueel ruimtelijke waarneming of de praxis. Deze niet-typische presentaties kunnen het stellen van een diagnose bemoeilijken. Meer kennis over deze presentaties is noodzakelijk om een juiste en vroege diagnose te stellen. Er is nog veel onbekend over de relatie tussen deze cognitieve heterogeniteit en neurobiologische factoren. Kennis hierover is van belang voor het herkennen en begrijpen van cognitieve presentaties. Daarnaast kan meer kennis over deze presentaties bijdragen aan de ontwikkeling van medicamenteuze therapie.

Het doel van dit proefschrift is om inzicht te verschaffen in de neurobiologische factoren die de cognitieve manifestatie van ZvA beïnvloeden. Hiertoe onderzochten we de associaties tussen 1) leeftijd waarop ZvA gediagnosticeerd werd 2) afwijkingen op het elektro-encefalogram (EEG) 3) hersenweefselverlies zoals waargenomen op een MRI-scan en cognitieve profielen. Daarnaast hebben we de betrouwbaarheid en validiteit van een apraxietest onderzocht en gekeken wat de risicofactoren voor apraxie bij mensen met ZvA zijn. We hebben de patronen van cognitieve achteruitgang voor verschillende typen van dementie onderzocht. En tot slot hebben we de invloed van leeftijd waarop ZvA gediagnosticeerd werd en het apolipoproteïne (APOE) ε4 genotype op cognitieve achteruitgang bij mensen met ZvA bestudeerd. De studies die de associaties en apraxie onderzochten zijn cross-sectioneel opgezet, de studies die cognitieve achteruitgang onderzoeken hebben een longitudinaal design.

Samenvatting van de studies

Cross-sectionele studies

De onderzoeken beschreven in hoofdstuk 2 richten zich op de associaties tussen het cognitief profiel en 1) diagnose leeftijd ZvA, 2) functionele metingen (EEG) en 3) structurele metingen (MRI). In hoofdstuk 2.1 hebben we vijf cognitieve domeinen bij patiënten met ZvA onderzocht en gekeken naar de leeftijd waarop ZvA gediagnosticeerd werd. Wanneer de ZvA gediagnosticeerd werd wanneer iemand ouder dan 65 jaar is spreken we in dit proefschrift van 'oud', wanneer de ziekte voor het 65^{ste} levensjaar gediagnosticeerd werd spreken we van 'jong'. We vonden dat, ondanks dat ze zich in dezelfde fase van ZvA bevonden, jonge patiënten slechter presteerden op visueel-ruimtelijk waarneming, uitvoerende functies en aandacht. Oudere patiënten presteerden slechter op geheugen, hoewel dit verschil niet significant was. Wanneer we de patiënten indeelden naar ziekte-ernst, vonden we dat in licht demente jonge patiënten het geheugen opmerkelijk gespaard was vergeleken met oude licht demente patiënten. In matig demente patiënten vonden we geen verschil meer in het geheugen, maar presenteerde jonge patiënten slechter op visueel-ruimtelijk waarneming, uitvoerende functies en aandacht dan oud matig demente patiënten. Dit onderzoek laat zien dat patiënten waarbij de ZvA op jonge leeftijd wordt gediagnosticeerd een ander cognitief profiel hebben dan patiënten waarbij de ZvA op oudere leeftijd wordt gediagnosticeerd. Deze bevindingen geven verdere ondersteuning voor de heterogeniteit in klinische manifestatie van de ZvA.

In hoofdstuk **2.2** bestudeerden we de associaties tussen verschillende cognitieve profielen binnen ZvA en hun onderliggende veranderde hersenactiviteit zoals gemeten met het EEG. In onze patiëntengroep hadden 72 (28%) patiënten een normaal EEG, 82 (32%) had focale afwijkingen, 34 (14%) diffuse afwijkingen en 66 (26%) hadden zowel focale als diffuse afwijkingen. Patiënten die een normaal EEG hadden lieten een cognitief profiel zien waarbij het geheugen het meest aangedaan was. Patiënten met focale en diffuse afwijkingen lieten een niet-geheugen profiel zien. We concludeerden dat onze studie laat zien dat specifieke EEG afwijkingen geassocieerd zijn met verschillende cognitieve profielen en dat dit functionele ondersteuning biedt voor variabiliteit in pathofysiologische mechanismen in ZvA.

In hoofdstuk **2.3** onderzochten we de relatie tussen regionale atrofie zoals gezien op de MRI-scan en cognitie bij patiënten met ZvA. We bekeken of atrofie in de posterieure regio en in de mediale temporaal kwab bijdroegen aan de cognitieve domeinen die aangedaan zijn. In de groep patiënten had 84 (26%) zowel posterieure als mediaal temporaal kwab atrofie, 98 (30%) had mediaal temporaal kwab atrofie, 57 (17%) had posterieure atrofie en 90 (27%) patiënten hadden geen noemenswaardige atrofie in deze gebieden. Verlies van weefsel in de mediaal temporaal kwab was geassocieerd met een slechter geheugen, taalfunctie en aandacht, terwijl het verlies van weefsel in de posterieure regio geassocieerd was met slechtere visueel-ruimtelijke waarneming en uitvoerende functies. Wanneer we de groep patiënten opsplitsten naar leeftijd vonden we een associatie tussen mediale temporaal kwab atrofie en slechtere prestaties op geheugen, taal, visueel-ruimtelijke waarneming en aandacht bij oude patiënten met ZvA. In de groep jonge patiënten vonden we dat patiënten met posterieur weefselverlies geneigd waren om slechter te presenteren op visueel-ruimtelijke waarneming, maar dit verschil was net niet significant. We concludeerden dat bij ZvA regionaal weefselverlies gerelateerd is aan stoornissen in bepaalde cognitieve domeinen. Daarnaast laat deze studie zien dat posterieure atrofie veelvoorkomend is bij ZvA en dat het geassocieerd is met cognitief functioneren. Dit onderstreept de bruikbaarheid van de visuele beoordelingsschaal voor posterieure atrofie in het diagnostisch proces van ZvA.

In hoofdstuk **2.4** evalueerden we de betrouwbaarheid en validiteit van een apraxietest ontwikkeld door van Heugten in onze geheugenpoli populatie. Daarnaast onderzochten we de aanwezigheid en ernst van apraxie bij patiënten met Milde Cognitieve Stoornissen (MCI) en ZvA en wat de risicofactoren voor apraxie zijn. De binnen beoordelaars betrouwbaarheid was 0.88 en tussen beoordelaars betrouwbaarheid was 0.73. Patiënten met ZvA presteerden slechter op de apraxietest dan patiënten met MCI en controles. Er was sprake van apraxie bij 35% van de patiënten met ZvA, bij 10% van de patiënten met MCI, maar nooit bij controles. Ziekte-ernst was de grootste risicofactor voor het hebben van apraxie; patiënten met matige dementie hadden een bijna zeven keer hoger risico om apraxie te hebben dan patiënten met die licht dement waren. De tweede risicofactor was het APOE ϵ 4 genotype; patiënten die het APOE ϵ 4 genotype niet droegen, hadden een twee keer zo hoog risico om apraxie te hebben. Jonge patiënten hadden vaker apraxie, maar dit verschil was net niet significant. We concludeerden dat apraxie betrouwbaar gemeten kan worden met apraxie test van van Heugten en dat het aanwezig was in een gedeelte van de patiënten met ZvA en MCI. Deze aanwezigheid was geassocieerd met ziekte-ernst en APOE ϵ 4 genotype.

Longitudinale studies

In hoofdstuk **3** hebben we gebruik gemaakt van neuropsychologische follow up data om trajecten van cognitieve achteruitgang in de volgende domeinen te onderzoeken: geheugen, taal, aandacht, uitvoerende functies en visueel-ruimtelijke waarneming. In hoofdstuk **3.1** hebben we deze trajecten voor verschillende vormen van

dementie vergeleken met controles. Op het eerste meetmoment presteerden alle patiënten met een vorm van dementie slechter op alle cognitieve domeinen, behalve op de visueel-ruimtelijke waarneming, daar presteerden alleen patiënten met ZvA en dementie met Lewy lichaampjes slechter op. In de tijd gingen patiënten met ZvA op alle cognitieve domeinen achteruit. Patiënten met vasculaire dementie gingen met name achteruit in aandacht en uitvoerende functies. Patiënten met dementie met Lewy lichaampjes gingen op alle domeinen achteruit, behalve taal en in het globaal cognitief functioneren. Patiënten met de gedragsvariant van frontotemporale dementie ging hard achteruit op geheugen, taal, aandacht en uitvoerende functies, terwijl de visueel ruimtelijke waarneming redelijk stabiel bleef. Patiënten met taalvariant van frontotemporale dementie gingen het meest achteruit in aandacht en uitvoerende functies. De schattingen van natuurlijke cognitieve achteruitgang die wij in deze studie presenteren zijn van groot belang voor het ontwerp van klinische onderzoeken omdat neuropsychologische maten steeds meer gebruikt worden als uitkomstmaten om het effect van medicatie te bepalen.

In hoofdstuk 3.2 onderzochten we hoe leeftijd waarop de ZvA gediagnosticeerd werd en APOE ε4 genotype invloed hebben op de snelheid van cognitieve achteruitgang bij patiënten met ZvA. Het APOE ε4 genotype is een genetische risicofactor voor de ZvA, die de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart vervroegt. Men kan 0, 1 of 2 allelen dragen. We vonden dat in de tijd de jonge patiënten met ZvA harder achteruitgingen op uitvoerende functies dan de oude patiënten met ZvA. Op de andere cognitieve domeinen vonden we geen associatie. Patiënten die het APOE ε4 genotype niet hebben gingen harder achteruit op taal, dan de patiënten die het genotype wel dragen. Toen we diagnoseleeftijd en APOE ε4 genotype tegelijkertijd onderzochten vonden we dat, vergeleken met oude patiënten die het APOE ε4 genotype droegen, jonge patiënten die het APOE ε4 genotype niet droegen, harder achteruit gingen op taal, aandacht, uitvoerende functies en visueel ruimtelijke waarneming. Oude patiënten die het APOE ε4 genotype niet droegen en jonge patiënten die het APOE ε4 genotype wel droegen lieten een snelheid van achteruitgang zien, die tussen deze twee groepen in lag. We vonden geen verschillen in achteruitgang op geheugenprestaties.

Methodologische overwegingen

De beschreven onderzoeken in dit proefschrift hebben ook een aantal limitaties. De ZvA is alleen met zekerheid vast te stellen wanneer de hersenen van een patiënt onderzocht worden, daarom wordt er bij leven een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld. Dit doen wij in het Alzheimercentrum VUmc met de grootst mogelijke zorgvuldigheid, waarbij we de juiste diagnostische criteria gebruiken. Bij een groot gedeelte van de patiënten hebben we aanvullend eiwit, die met ZvA geassocieerd zijn, in het hersenvocht bepaald en een PET-scan gemaakt die het ZvA-eiwit in beeld kan brengen. En voor een aantal patiënten werd de diagnose na obductie bevestigd. Desondanks kunnen we de kans op een verkeerde diagnose niet geheel uitsluiten.

Het Alzheimercentrum VUmc is een tertiair verwijzingscentrum met als speerpunt jonge patiënten met dementie. Hierdoor zijn de in dit proefschrift beschreven cohorten relatief jong waardoor de bevindingen niet direct generaliseerbaar zijn naar elke patiënt met dementie. Deze groep heeft echter als voordeel dat zij minder comorbiditeit hebben dan oudere patiënten en dat we daardoor naar een puurdere vorm van dementie kijken.

We hebben een uitgebreide gestandaardiseerde neuropsychologische testbatterij gebruikt die verschillende cognitieve domeinen behelst. Helaas waren tests om visueel ruimtelijk inzicht en met name een apraxietest niet beschikbaar voor alle studies; deze werden in een later stadium aan het standaard neuropsychologisch onderzoek toegevoegd. Inherent aan dementie en de cognitieve beperkingen die daarbij komen kijken, waren niet alle patiënten in staat om alle tests af te ronden. Met name onderdeel B van de Trail Making Test werd erg vaak

afgebroken omdat patiënten deze niet binnen een bepaald tijdsbestek konden afronden. Als we alleen patiënten in de studies zouden onderzoeken die wél in staat waren om de uitgebreide testbatterij af te ronden zouden we een selectiebias creëren. Om dit te voorkomen hebben de missende neuropsychologische data geïmputeerd voor de studies beschreven in hoofdstuk 2.3, 3.1 en 3.2. Door deze aanpak waren we in staat om ook de cognitieve profielen van ernstiger demente patiënten te bestuderen, waardoor we een representatieve groep hebben kunnen onderzoeken. In het algemeen zijn de groepsgroottes in de beschreven studies groot. De patiënten die een andere vorm van dementie hadden, beschreven in hoofdstuk 3.1, zijn kleiner. Het verzamelen van uitgebreide, gestandaardiseerde neuropsychologische follow up gegevens is echter een uitdaging en al helemaal in deze minder voorkomende vormen van dementie.

In twee studies (hoofdstuk 2.4 en 3.1) dienden personen met subjectieve geheugenklachten als controles. Er zijn aanwijzingen dat deze personen een hoger risico hebben om uiteindelijk dementie te ontwikkelen, maar tijdens de follow-up van deze studies is geen van deze personen geconverteerd naar MCI of een vorm van dementie.

Klinische implicaties

In dit proefschrift hebben we verder bewijs gevonden dat ZvA qua cognitieve presentatie een heterogene ziekte is. Het was al bekend dat wanneer ZvA op een jonge leeftijd gediagnosticeerd wordt dit geassocieerd is met een niet-geheugen presentatie. Wij vonden dat deze patiënten slechter presteren op visueel-ruimtelijke waarneming, uitvoerende functies en aandacht dan oudere patiënten. Daarom zijn tests die een beroep doen op het visueel ruimtelijk functioneren van grote waarde in het diagnostisch proces. Wanneer dit domein niet onderzocht wordt zou men de diagnose ZvA kunnen missen.

Daarnaast bleek uit een eerdere studie van onze groep dat de visueel-ruimtelijke/apraxie presentatie het meeste voorkomt bij jonge patiënten. Een wijd gebruikte, gevalideerde test om apraxie te meten ontbreekt echter. In dit proefschrift valideerden we een apraxietest die ontwikkeld was voor mensen die een beroerte hebben gehad. We vonden dat jonge patiënten iets meer kans hadden om apraxie te hebben. We pleiten er dan ook voor dat visueel ruimtelijke waarneming en praxis in het standaard diagnose proces onderzocht worden, met name wanneer een patiënt jong is. APOE ɛ4-negativiteit is geassocieerd met een niet-geheugen profiel en de aanwezigheid met een typische geheugen profiel. In overeenstemming hiermee vonden we dat patiënten die APOE ɛ4-negatief zijn een hoger risico op het hebben van apraxie hebben. Daarnaast gingen deze patiënten, vooral als ze jong zijn, harder achteruit op niet-geheugen domeinen dan oude APOE ɛ4-positieve patiënten.

In twee studies onderzochten we de relaties tussen cognitieve profielen en biologische factoren. In de eerste studie hebben we hersenactiviteit met behulp van het EEG onderzocht. We vonden dat patiënten met focale en diffuse EEG afwijkingen het jongst waren en dat zij een niet-geheugenprofiel hadden. Dit effect was onafhankelijk van ziekte-ernst of globale cognitieve achteruitgang. Een mogelijke verklaring voor onze bevindingen zijn de diepe ligging van de hippocampi in de hersenen, waardoor de elektrodes mogelijk de (veranderde) signalen niet konden opvangen bij patiënten die een geheugenprofiel lieten zien. In onze studie lijken EEG afwijkingen geassocieerd met de klinische presentatie en niet met de ernst van de afwijkingen. Eerdere studies toonden ook aan dat jonge patiënten meer afwijkingen op het EEG laten zien. Daarnaast lijkt APOE ɛ4 ook invloed op het EEG te hebben; patiënten die het APOE ɛ4 genotype niet dragen hebben meer focale en diffuse afwijkingen en zij laten met name parieto-occipitaal langzamere activiteit zien. We hebben in onze studie niet naar leeftijd en APOE ɛ4 gekeken, maar het lijkt waarschijnlijk dat de patiënten in ons onderzoek die focale en diffuse afwijkingen hadden ook APOE ɛ4-negatief zijn.

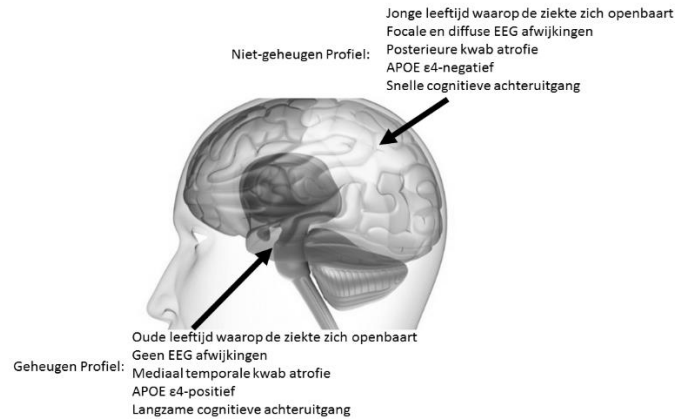
In een tweede studie bestudeerden we de associaties tussen cognitief profiel en regionale atrofie, zoals waargenomen op een MRI-scan. Behalve naar atrofie van de medio-temporaal kwab, onderzochten we ook de recent ontwikkelde visuele beoordelingschaal voor posterieure atrofie. De patiënten in deze studie lieten op groepsniveau geen verschil in ziekte-ernst zien. We vonden dat de patronen van cognitie en van atrofie aan elkaar gerelateerd waren, atrofie van de medio-temporaal kwab was geassocieerd met slechtere prestaties op geheugen, taal en aandacht, terwijl atrofie van de posterieure kwab geassocieerd was met een niet-geheugen profiel. Dit was echter geen 1-op-1 relatie, aangezien er ook patiënten met de ZvA waren die geen noemenswaardige atrofie hadden. Het implementeren van de visuele beoordelingschaal voor posterieure atrofie in het diagnostisch proces zal helpen de ZvA te herkennen.

Twee studies in dit proefschrift hadden een longitudinale opzet. Studies naar cognitieve achteruitgang in meerdere vormen van dementie in een cohort zijn zeldzaam, en meestal beperken ze zich tot globale screeningsmaten. In onze studie laten we de cognitieve achteruitgang voor meerdere vormen van dementie op de belangrijkste cognitieve domeinen zien. Onze bevindingen zijn erg actueel aangezien de Food and Drug Administration onlangs voorgesteld heeft dat in klinisch onderzoek (in vroege fasen van de ziekte) cognitieve maten de voorkeur hebben boven ruwe maten zoals een vragenlijst om interferentie in het dagelijks leven te meten of een test voor globaal cognitief functioneren. Daarnaast worden er momenteel ook onderzoeken naar andere vormen van dementie (anders dan ZvA) opgezet. Hiertoe zijn betrouwbare schattingen van het natuurlijk ziektebeloop voor verschillende vormen van dementie hard nodig.

Een aantal eerdere onderzoeken hebben naar de snelheid van cognitieve achteruitgang in relatie tot leeftijd gekeken, met tegenstrijdige resultaten. De invloed van APOE ϵ 4 op cognitieve achteruitgang is meer bestudeerd, eveneens met tegenstrijdige resultaten. Eerder onderzoek van onze groep liet zien dat APOE ϵ 4-negatieve patiënten sneller achteruit gingen op een test voor globale cognitie, en dat dit het meest prominent was wanneer zij ook nog eens jong waren. In dit proefschrift hebben we nu ook laten zien dat deze groep patiënten harder achteruitgaan op taal, aandacht, uitvoerende functies en visueel ruimtelijke waarneming. Deze bevindingen kunnen passen bij de eerdere observatie dat APOE ϵ 4-negatieve patiënten ook meer weefselverlies in het hele brein hebben, die tot snellere cognitieve achteruitgang in verschillende domeinen kan lijden. Deze bevindingen kunnen neuronale ondersteuning voor de verspillen in cognitief profiel bij ZvA geven.

Naar een hypothetisch kader

In de volgende paragraaf pogen we om alle bewijzen gevonden in dit proefschrift in een hypothetisch kader te plaatsen. De verschillende studies tonen grote cognitieve heterogeniteit, maar we kunnen op zijn minst twee cognitieve profielen onderscheiden: (1) een profiel met prominente geheugenstoornissen en (2) een profiel met een relatief gespaard geheugen (niet-geheugen). Een geheugenprofiel wordt meest gekarakteriseerd door 1) een late leeftijd waarop ZvA zich openbaart, 2) een normaal EEG, of met milde afwijkingen, 3) prominent weefselverlies van de mediaal temporaal kwab zoals te zien op een MRI-scan en 4) een hoge prevalentie van APOE ϵ 4-positieve patiënten. Niet-geheugen profielen zijn gekarakteriseerd door 1) een jongere leeftijd waarop ZvA zich openbaart, 2) focale en diffuse afwijkingen op het EEG, 3) prominent weefsel verlies van de posterieure kwab zoals te zien op een MRI-scan en 4) een hoge prevalentie van APOE ϵ 4-negatieve patiënten. Daarbij lijkt in de snelheid van cognitieve achteruitgang harder te zijn bij patiënten met de niet-geheugen profielen. Figuur 1 toont deze cognitieve profielen.



Figuur 1. Visualisatie van het geheugen en niet-geheugen profiel. Het geheugen profiel is geassocieerd met weefselverlies in de mediaal temporale kwab, een oudere leeftijd waarop de ziekte zich openbaart, geen afwijkingen op het EEG, aanwezigheid van het APOE ε4 allele en deze patiënten gaan cognitief langzamer achteruit. Het niet-geheugen profiel is gekarakteriseerd door weefselverlies in de pariëtale kwab, een jongere leeftijd waarop de ziekte zich openbaart, focale en diffuse EEG afwijkingen, afwezigheid van het APOE ε4 allele en deze patiënten lijken een snellere cognitieve achteruitgang te hebben.

In de literatuur is er consensus over drie extreme fenotypes van ZvA met een niet-geheugen presentatie: 1) Posterieure Corticale Atrofie, 2) logopene progressieve afasie en 3) frontale variant van ZvA. In de algemene praktijk zijn deze extreme presentaties zeldzaam, maar onze bevindingen laten zien dat zelfs in het 'normale' spectrum van ZvA er aanzienlijke heterogeniteit in cognitieve profielen is, met variabiliteit in de mate van vroege geheugenstoornissen. Het is belangrijk een vroege diagnose te stellen zodat geschikte begeleiding met handvatten hoe om te gaan met stoornissen in de visueel ruimtelijk waarneming, zo snel mogelijk in gang gezet kan worden.

De studies die in dit proefschrift beschreven staan hebben een hypothese gedreven benadering. Momenteel zijn we ook bezig om een nieuwe aanpak uit te voeren; een data gedreven methode om cognitieve subtypes binnen ZvA te onderzoeken. We gebruiken een latente class analyse om de resultaten van de uitgebreide neuropsychologische testbatterij te onderzoeken. De eerste resultaten zijn veelbelovend; deze methode is in staat om cognitieve subtypes te identificeren en deze subtypes komen overeen met eerdere bevindingen qua associaties met neurobiologische factoren en cognitie. Een ander zich snel ontwikkelend aanpak is om ZvA als een ziekte te beschouwen waarbij primair de hersen netwerken verstoord zijn. Het is van belang te weten waarom bepaalde hersengebieden kwetsbaarder zijn dan anderen en hoe dit kan bijdragen aan de cognitieve presentatie van ZvA. Als wij de aspecten van cognitieve heterogeniteit binnen ZvA beter kunnen begrijpen dan zullen we één stap dichterbij het oplossen van de puzzel die we 'de ziekte van Alzheimer' noemen, zijn.