

Alzheimer: vroegtijdige opsporing niet langer utopie

Het 22^e *European Collegium of Neuro-psychopharmacology (ECNP) congress* (Istanbul, van 12 tot 16 september laatsteleden) bracht ondermeer nieuws over de vroegtijdige diagnose van de ziekte van Alzheimer, in het preklinische stadium. Drie studies, afkomstig van verschillende reserachgroepen, die allemaal behoorden tot de ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), trokken de aandacht.

Dr. Jean-Luc Schouweller

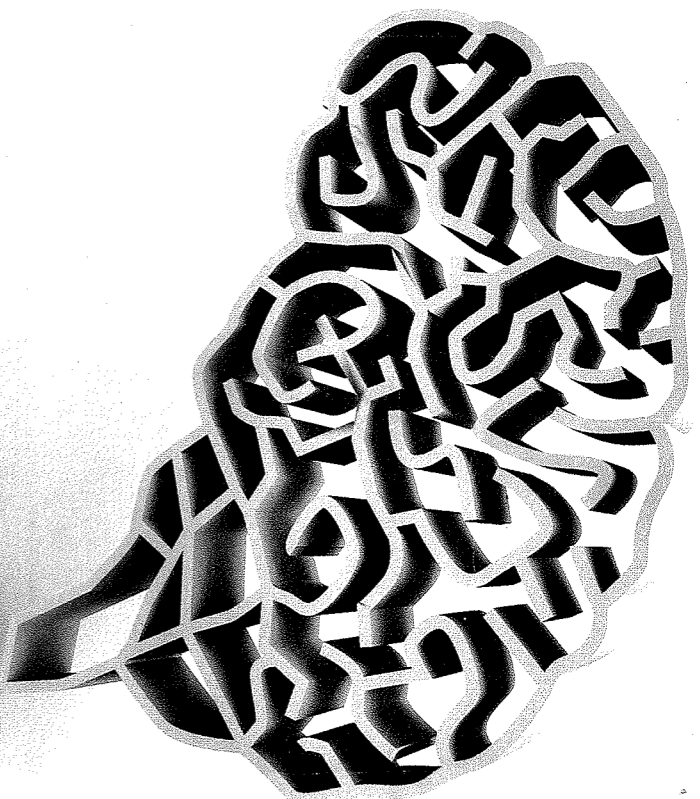
Drie studies over de preklinische stadia van de ziekte van Alzheimer bevestigden het: met de nieuwste medische beeldvormingstechnieken, de opsporing van specifieke biomarkers en een aantal klinische tests benaderen we een doel dat lange tijd als een utopie gold: de ziekte van Alzheimer herkennen vóór de dementie onherroepelijk toeslaat.

Mechanismen

Eerst een paar woorden over de ADNI. Het gaat om een grootchalig wetenschappelijk project, gefinancierd door de privé- en overheidssector, met een budget van 60 miljoen dollar over een einduur van vijf jaar. Het project omvat 57 centra, verspreid over Canada en de Verenigde Staten. Het belangrijkste project van de ADNI is de opvolging over drie jaar van 800 patiënten, verdeeld in drie groepen: 200 patiënten die mentaal gezond zijn, 200 patiënten met een beginnende ziekte van Alzheimer en 400 patiënten in het stadium van matig uitgesproken cognitieve stoornissen. Om de zes maanden ondergaan de deelnemers diverse onderzoeken van medische beeldvorming, evenals serumbepalingen voor een aantal erkende biomarkers van de ziekte. De bedoeling is de evolutie van deze metingen op te volgen binnen de verschillende groepen, in de hoop een aantal aspecten te ontdekken die een evolutie (of liever een conversie) naar een bevestigde ziekte aangeven. Verder kunnen deze patiënten er ook toe bijdragen de geldigheid en de waarde van een hele batterij nieuwe biomarkers te testen.

Vroegtijdig en precies

De eerste studie toont dat een meting van het hippocampusvolume via magnetische resonantie, gekoppeld aan de resultaten van individuele geheugentests, het



▲ Als de hersenen minder actief worden heeft het glucosemetabolisme de neiging af te nemen. Dat is wat zeer vroegtijdig optreedt bij de ziekte van Alzheimer.

mogelijk maakt de evolutie naar de ziekte van Alzheimer op 18 maanden te voorspellen, met een betrouwbaarheid van 94%. Daarentegen zal het toevoegen van een derde element aan die combinatie, namelijk de bepaling van bepaalde biomarkers (tau, gefosforyleerd tau, beta-amyloid) in het cerebrospinaal vocht de betrouwbaarheid van de test slechts met 1% doen toenemen. Gezien het invasieve aspect van deze laatste meting en haar laag rendement hebben de voorsers ze niet weehouren. Therapeutisch gesproken is het belangrijk dat dit soort tests ter beschikking komt voor de dagelijkse praktijk. De arts krijgt hiermee immers de kans een behandeling aan te vatten in een ziektestadium dat de beste garanties biedt om de noodlottige evolutie naar de eigenlijke ziekte van Alzheimer te vertragen of te vermijden.

Conversie

Enkele eerdere studies hadden een hele reeks variabelen aan het licht gebracht die het risico aangeven van een conversie van cognitieve stoornissen naar de ziekte van Alzheimer. Maar wat zijn de nuttigste en meest betrouwbare prognostische factoren? Een antwoord komt van een tweede studie op het congres. De associatie van een laag glucosemetabolisme in de hersen-

nen, objectief aangetoond via PET-scan, en lage scores bij geheugentests, levert een 15 maal hoger risico op van een conversie naar de ziekte van Alzheimer. De studie kon ook aantonen dat een afname van het hippocampusvolume op magnetische resonantie, evenals een verlaagde concentratie van het p-tau proteïne in het cerebrospinaal vocht, het risico van een conversie van een matig uitgesproken cognitieve stoornis met een factor 2 tot 4 verhoogt. Ten slotte herinneren de auteurs er nog aan dat het aantonen van een vertraagd glucosemetabolisme ter hoogte van de hersenen op het bestaan van een afnemende cognitie wijst. Het kan tegelijk als merker dienen voor het risico van een overgang naar de eigenlijke ziekte.

In de hippocampus

Glucose vormt de energiebron bij uitstek voor een goede werking van de hersenen. Als de hersenen minder actief worden heeft het glucosemetabolisme de neiging af te nemen. Dat is wat zeer vroegtijdig optreedt bij de ziekte van Alzheimer. Aanvankelijk blijft dit proces beperkt tot enkele hersenzones, zoals de hippocampus, om zich vervolgens uit te breiden naar de volledige hersenen, als gevolg van de progressie van de ziekte. Logischerwijze mogen we dus

veronderstellen dat het activiteitsniveau van het glucosemetabolisme in de eerst getroffen zones een goede aanwijzing biedt voor een vroegtijdig aanwezige cognitieve aantasting. Toch blijft er een belangrijke hinderpaal. Met toenemende leeftijd hebben alle zones van de hersenen de neiging te krimpen. Het gaat hier om een fysiologisch proces. Bij de ziekte van Alzheimer is dit proces meer uitgesproken, het verloopt nog sneller en nog vroegtijdiger, wat een visualisering van het regionale glucosemetabolisme in de hersenen, vooral ter hoogte van de hippocampus, sterk bemoeilijkt. Het was dus noodzakelijk een specifieke onderzoeksmethode uit te werken om deze regionale activiteit te meten. Zo ziet men in vergelijking met gezonde personen een 5% lager hersenmetabolisme in de hippocampus bij personen die in stabiele toestand verkeren maar toch een aantal klinische waarneembare cognitieve stoornissen vertonen. Bij meer uitgesproken cognitieve stoornissen bedraagt de afname 12%. In geval van de ziekte van Alzheimer ten slotte is het metabolisme ongeveer 25% gedaald, ten opzichte van de controlepersonen.

Streefdoel binnen bereik?

Een verminderd glucosemetabolisme ter hoogte van de hersenen en dan vooral ter hoogte van de hippocampus, een afname van het hippocampusvolume, lagere scores bij geheugentests en een afname van de concentraties aan p-tau proteïne in het cerebrospinaal vocht, dat zijn in het kort de belangrijkste vroegtijdige indicatoren van een evolutie naar de ziekte van Alzheimer die men kan aantonen bij personen met suggestieve cognitieve stoornissen.

Deze metingen, samen met nog heel wat andere, leggen de grondslagen van een nieuwe start voor de diagnose en de vroegtijdige behandeling van de ziekte van de vergeetelheid. Komt dat streefdoel hiermee binnen bereik? Misschien, maar laten we voorzichtig blijven en eerder stellen dat we op de goede weg zijn, wat op zich al bemoedigend is. ♦

Persconferentie (New paradigms in early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease) op het recente 22^e European Collegium of Neuro-psychopharmacology (ECNP)-congres 2009 in Istanbul.