

De rol van noradrenaline bij de ziekte van Alzheimer



LITERATUUR

- Jacobs HIL, Riphagen JM, Ramakers IHGB, Verhey FRJ. Alzheimer's disease pathology: pathways between central norepinephrine activity, memory, and neuropsychiatric symptoms. *Mol Psychiatry* 2019; doi: 10.1038/s41380-019-0437-x.

AUTEUR

HEIDI JACOBS

E-mail: h.jacobs@maastrichtuniversity.nl

Waarom dit onderzoek?

De ziekte van Alzheimer wordt neuropathologisch gekenmerkt door de opstapeling van bèta-amyloïd en tauproteïnen. Dit proces begint 20-30 jaar voordat de eerste symptomen merkbaar zijn. Dit kan mogelijk verklaren waarom farmacologische behandelingen tot nu toe niet succesvol zijn: we behandelen te laat in het ziekteproces. De locus coeruleus, een kleine kern in de hersenstam die de hersenen van vrijwel alle noradrenaline voorziet, is het eerste gebied waar tau zich opstapelt. Daarnaast hebben dierenstudies aangetoond dat een verminderde productie van noradrenaline ontstekingsprocessen in gang zet die de productie van bèta-amyloïd stimuleren en de bloed-hersenbarrière verstoren. Beter begrijpen van de relaties tussen noradrenaline, bèta-amyloïd en tau, ontstekingsprocessen, vasculaire processen en uiteindelijk de klinische symptomen, kan op termijn mogelijk leiden tot het ontwikkelen van nieuwe therapeutische opties.

Onderzoeksvraag

Is bij patiënten in een geheugenpoli die een verstoord noradrenalinemetabolisme hebben sprake van een cascade van verhoogde tau-waarden en ontstekingsprocessen die leiden tot hogere bèta-amyloïdwaarden en een verstoorde functie van de bloed-hersenbarrière? Is dit geheel uiteindelijk geassocieerd met slechtere geheugenprestatie en meer neuropsychiatrische symptomen?

Hoe werd dit onderzocht?

Liquor, bloed en neuropsychologische testresultaten van 111 patiënten van de geheugenpoli van het Maastricht UMC werden verzameld. Patiënten met een diagnose van de ziekte van Alzheimer en lichte of subjectieve cognitieve stoornissen werden geïnccludeerd. Uit liquor en bloed werden bèta-amyloïd en tau, interleukines, albumineliqor-plasmaratio en 3-methoxy-4-hydroxyfenylethyleenglycol (MHPG) bepaald. MHPG is een maat voor noradrenalinemetabolisme; hogere MHPG-waarden zijn geassocieerd met veroudering en ziekteprogressie. Verder werden de gecombineerde scores van geheugentaken en scores op de neuropsychiatrische vragenlijst verzameld. De samenhang tussen alle variabelen werd getest in mathematische modellen.

Belangrijkste resultaten

FIGUUR 1 geeft de gevonden verbanden weer. Een hoger noradrenalinemetabolisme was geassocieerd met meer neuropsychiatrische symptomen, via verhoogde tau-waarden. De sterkste associaties werden gevonden voor angst, agitatie, wanen en disinhibitie. De relatie tussen een verhoogd noradrenalinemetabolisme en slechtere geheugenprestatie verliep ook via verhoogd tau, maar er was een sterker verband via bèta-amyloïd wanneer er een verhoogd ontstekingsniveau (IL-6) was.

Consequenties voor de toekomst

Deze resultaten onderstrepen de complexiteit van de ziekte van Alzheimer en geven aan dat het noradrenerge systeem een gedeeld mechanisme vormt voor de cognitieve en neuropsychiatrische symptomen bij deze ziekte. Dit suggereert dat neuropsychiatrische klachten bij 50-60-jarigen een voorbode kunnen zijn voor alzheimergerelateerde hersenveranderingen. Interventies gericht op dit systeem kunnen in de toekomst wellicht de neuropsychiatrische symptomen reduceren en mogelijk de progressie van de ziekte van Alzheimer vertraagen.

FIGUUR 1 Verbanden tussen betrokken biologische processen en cognitieve of neuropsychiatrische symptomen; de pijlen geven de richting van de verbanden weer. Links onderaan: het brein met de locus coeruleus (oranje); in het midden: bèta-amyloïde (buiten de cel) en het tau-eiwit (in de cel)

