

KLINISCH-PATHOLOGISCHE ASPECTEN VAN PRAESENIELE EN SENIELE DEMENTIEEN

door PROF. DR. F. C. STAM, Amsterdam

De ziekte van Alzheimer werd in 1962 door Delay en Brian getypeerd als een dementie met afaso-apraxo-agnostische verschijnselen. De term dementie is hier gebezigd in de betekenis van een mnestiche dementie. Deze 'dementie' wordt klinisch gekenmerkt door het amnestische syndroom, dat in grote trekken overeenkomt met het syndroom van Korsakow. In de praktijk blijkt de ziekte van Alzheimer vaak niet te kunnen worden getypeerd als een amnestisch syndroom met afaso-apraxo-agnostische verschijnselen.

Dit is vanuit de neuropathologische gezichtshoek ook niet te verwachten. De neuropathologische afwijkingen komen immers diffuus in de grijze stof voor. De intensiteit kan van plaats tot plaats verschillend zijn. Vanuit het neuropathologische substraat is het daarom te verwachten dat er een scala van functiestoornissen kan voorkomen die van patiënt tot patiënt verschillend kan zijn.

Aangezien de neuropathologische veranderingen bij de ziekte van Alzheimer in de temporo-pariëtale gebieden niet zelden het meest geprononceerd zijn, is het te verwachten dat er een reeks van functiestoornissen bij dit ziektebeeld kan voorkomen, die wij kunnen samenvatten als temporo-parieto-occipitale haardverschijnselen. Verscheidene van deze haardverschijnselen zijn aan stoornissen van bepaalde delen van de schors toe te schrijven. Dit wil nog niet zeggen dat de functie die gestoord blijkt normaliter aan dit gebied gebonden is. Wij kunnen niet verder gaan dan vast te stellen dat bij stoornis van bepaalde gebieden vrijwel altijd die of die functie schade lijdt.

Aandoening van het achterste deel van de temporale kwab van de dominante hemisfeer gaat gepaard met spraakstoornissen, die debiteren als woordvindingsstoornissen. In latere stadia treden verbale en literale parafasieën op. De zinsbouw en de grammatica worden gestoord. Bij verdere afbraak kunnen er logoclonieën optreden en tenslotte wordt de patiënt mutistisch. Deze spraakstoornis gaat naar onze ervaring gepaard met schrijfstoornissen, waarin wij eveneens van paragrafie tot volkomen agrafie kunnen differentiëren. Bij het hardop lezen zijn de parafatische stoornissen meestal ook duidelijk waar te nemen.

Bij stoornissen van de gyrus angularis kan alexie voorkomen. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer hebben wij dit haardverschijnsel enige malen waargenomen. Stoornissen in de gyrus supramarginalis worden gecorreleerd met ideokinetische apraxie. Dit verschijnsel kan naar onze ervaring ook bij de ziekte van Alzheimer voorko-

men. Frequenter bleek ons het voorkomen van de constructieve apraxie, meestal gepaard met stoornissen in het ruimtelijke inzicht. Stoornissen in het lichaamsschema — zich uitend in links-rechts discriminatie op het eigen lichaam, het onjuist benoemen van ledematen of delen ervan (autotopagnosie) of het extinctiefenomeen — komen vaak voor in combinatie met de reeds eerder genoemde uitvalsverschijnselen.

De tot nu toe genoemde stoornissen correleren met aandoeningen van de dominante hemisfeer.

Het meest voorkomende haardverschijnsel van de niet dominante pariëtale kwab is de zogenaamde *kledingsapraxie*. Bij het onderzoek naar dit haardverschijnsel moet men zich tevoren afvragen of er geen ideokinetische apraxie bestaat. In dat geval kan de patiënt op verzoek geen kledingsstuk aan- of uittrekken, omdat hij geen enkele handeling op verzoek kan uitvoeren. Het verschijnsel is het best hetero-anamnestic of door onopvallende observatie vast te stellen. Eenmaal zagen wij bij een praeseniële dementie van Alzheimer het merkwaardige verschijnsel van het negeren van de linker lichaamshelft. De patiënt gedroeg zich als een 'hémiamputé'. De patiënt kon zijn linkerbeen nooit localiseren en gebruikte zijn linkerarm niet. Wanneer hij zich omdraaide deed hij dit altijd naar rechts, ook wanneer dit nauwelijks kon en het omdraaien naar links geen enkele moeilijkheid op zou leveren.

Blijkbaar negeerde de patiënt ook de linkerhelft van de ruimte. De combinatie van *onbewuste hemisomatognosie* en *unilaterale ruimteagnosie* komt vrijwel uitsluitend bij rechtszijdige temporo-parieto-occipitale laesies voor. Bij deze patiënten vonden wij electro-encefalografische haardverschijnselen juist in dit gebied.

Naar onze ervaring kunnen er bij de ziekte van Alzheimer zeer wisselende haardverschijnselen voorkomen.

De terminologie dementie met afaso-apraxo-agnostische verschijnselen tendeert te veel naar een bepaald syndroom. De vaste groep van verschijnselen in het beeld wordt gevormd door het amnestische symptomencomplex. De haardverschijnselen vormen een reeks variabelen.

Kan men nu in geval van een praeseniële mnestiche dementie met haardverschijnselen de diagnose ziekte van Alzheimer stellen?

Vanuit het standpunt van de neuropatholoog is dit onwaarschijnlijk. De genoemde symptomen zijn te herleiden tot een diffuse corticale stoornis. Diffuse stoornissen van de witte stof kunnen echter hetzelfde effect hebben.

In geval van corticale stoornissen wordt de functie van het ganglion op cellulair niveau verstoord. Wanneer de witte stof diffuus is aangedaan wordt de functie via de neurieten gestoord. De veronder-

stelling dat de klinische symptomatologie niet specifiek kan zijn, wordt in de kliniek bevestigd.

Wij zagen een patiënt met een praeseniële mnestiche dementie met temporopariëtale haardverschijnselen, waarbij de diagnose morbus Alzheimer postmortaal moest worden gewijzigd in progressieve subcorticale encefalopathie van Wernicke. Een andere patiënt met deze symptomatologie bleek postmortaal een diffuse sclerose te hebben. Weer een andere patiënt met een progressief amnestisch syndroom met temporo-pariëtale haardverschijnselen leed aan de gevolgen van een linkszijdige carotisstenose met onvoldoende collaterale circulatie. Het praeseniële amnestische syndroom met temporo-parieto-occipitale haardverschijnselen is dus een niet-specifiek syndroom dat wijst op een functiestoornis van de hersenschors of de daarmee corresponderende witte stof. In de praktijk heeft men meestal met de ziekte van Alzheimer te maken. Deze stelling confronteert ons met de vraag of er een ziekte van Alzheimer bestaat.

Het neuropathologische substraat wordt gevormd door het voorkomen van seniele plaques, congofiele angiopathie en neurofibrillaire degeneratie. Divry (1927) beschouwde de vorming van de seniele plaques en de neurofibrillaire degeneratie als een uiting van een gedissemineerde en miliaire hyalino-amyloidose. Latere onderzoekers bestreden dit standpunt omdat niet alle plaques congofiel materiaal bevatten.

Wigboldus heeft voor dit feit een plausible verklaring gegeven. Zij onderscheidde 4 typen van seniele plaques (fig. 1).

Type I bestaat uit een congofiele bol waaromheen nog geen reactie wordt waargenomen.

Type II bestaat uit dezelfde congofiele kern waaromheen een krans is gevormd die morfologisch als een verdichting van de intercellulaire structuur kan worden geduid.

Door compressie van de omringende vezels ontstaan degeneratie- en regeneratieverschijnselen van zenuwvezels. De centrale kern valt in fragmenten uiteen (Type III).

Tenslotte worden de congofiele fragmenten geresorbeerd en blijft er een schijfvormige verdichting van de grondstructuur over (Type IV).

Het histochemische onderzoek dat in ons laboratorium werd verricht is in bijgaande tabel samengevat. Uit deze tabel blijkt dat de kern van de seniele plaques bestaat uit sialo-mucoproteïnen. De eiwitcomponent bevat globuline zoals blijkt uit de uitslag van de fluorescentie-microscopie (zie afbeelding tegenover blz. 128).

TABEL I
HYSTOCHEMISCHE ANALYSE, RESULTATEN

	Type I	Type II	Type III	Type IV
	corona	nucleus	corona	nucleus
plaques				
Polysacchariden en zure mucopolysacchariden				
1. Perjoodzure-Schiff (PAS)	++	+	++	+
2. PAS na acetylering	—	—	—	—
3. PAS na de-acetylering	++	+	++	+
4. Metachromasie met toluidine blauw	beta	—	beta	—
5. Alcian blue	+	—	+	—
6. Alcian blue na koude fenolextractie	—	—	—	—
7. Bial's reactie	+	—	+	—
8. Methyleen-blauw-extinctie bij	ph 3,3	ph 3,3	ph 3,3	ph 3,3
Amino-zuur en nucleinezuurreacties				
1. gekoppelde tetra zoniumreactie	++	+	++	+
2. idem na benzoylatie	+	+	+	+
3. Acroleine-Schiff-reactie	+	zwak	+	zwak
4. Feulgen reactie voor DNA	—	—	—	—
5. Gallocyanine-chroom-aluin reactie voor DNA en RNA	—	—	—	—
Lipide-reacties				
1. Sudan III	—	—	—	—
2. Scharlach rood	—	—	—	—
3. Sudan zwart	grijs	—	grijs	—
4. Anisotropie (ongekleurd)	—	—	—	—
Amyloid-reacties				
1. Metachromasie met methylviolet	+	zwak	+	zwak
2. Metachromasie met cresylviolet	+	zwak	+	zwak
3. Congorood	+	—	+	—
4. Anisotropie na congorood	+	—	+	—
5. King's zilverkleuring	+	—	+	—
6. Fluorescerend anti-humaan gammaglobuline	+	—	+	—
7. Thioflavine T - fluorescentie	+	—	+	—

Op grond van deze onderzoeken menen wij dat de ziekte van Alzheimer een uiting is van primaire amyloidosis.

Wigboldus, Stam en Van der Horst (1960) hebben erop gewezen dat bij de ziekte van Alzheimer ook amyloïde veranderingen in andere organen voorkomen. Het betreft dan vooral congofiele angio-pathie in pancreas en milt.

Schwartz deelde mij in een persoonlijk onderhoud mee dat hij in alle gevallen van primaire amyloidose van de hersenen amyloïde veranderingen vond in pancreas en linker hartoor.

De genoemde afwijkingen zijn echter niet specifiek voor de ziekte van Alzheimer. Bij de zogenaamde seniele dementie vinden wij hetzelfde substraat terug. Vanuit een neuropathologisch standpunt vormen de praeseniële dementie van Alzheimer en de seniele dementie klinische uitingvormen van één welomschreven cerebrale aandoening.

Maar wanneer er dan geen principieel verschil bestaat tussen deze aandoeningen, doet zich de vraag voor of het onderscheid tussen beide uitingvormen een praktische klinische betekenis heeft. Is het klinische beeld van de zogenaamde praeseniële dementie van Alzheimer te onderscheiden van dat van de seniele dementie? Dit is op neuropathologische gronden niet te verwachten.

Voorts kan men zich de praktische vraag stellen: wanneer begint het senium? Kraepelin fixeerte het begin van het senium op de 65-jarige leeftijd. Van der Horst nam het eind van het 7e decennium als begin van het senium aan. De praktijk leert ons dat de markering van het begin van het senium uitermate arbitrair is. Hiermee valt een praktisch criterium voor de onderscheiding tussen praeseniël en seniël in feite weg. De klinische symptomatologie brengt ons evenmin verder.

Analyse van een reeks praeseniële en seniele vormen van primaire amyloidosis cerebri heeft ons geleerd dat in beide categorieën langzaam progressieve en snel verlopende gevallen voorkomen. De langzaam progressieve voorbeelden tonen aanvankelijk slechts geringe haardverschijnselen die gewoonlijk beperkt blijven tot lichte woordvindingsstoornissen. In latere stadia komt het beeld geheel overeen met de sneller verlopende gevallen.

Op klinische gronden heeft een onderscheid tussen praeseniële dementie van Alzheimer en seniele dementie dus geen recht van bestaan. Op zuiver wetenschappelijke gronden kunnen wij niet verder gaan dan het vaststellen van een amnestisch syndroom met meer of minder sterk uitgesproken temporo-parieto-occipitale haardverschijnselen. Bij de differentiaaldiagnose neemt de primaire amyloidosis cerebri dan de eerste plaats in om de eenvoudige reden dat deze oorzaak het meest voorkomt. Wij hebben echter nog geen klinisch-chemische criteria om het bestaan van dit substraat durante vitam aan te tonen.

Electro-encefalografisch wordt de primaire amyloidose gekenmerkt door vertraging van het basis-tracé met overmaat aan theta- en deltagolven. Dit patroon is zeker niet specifiek. Wij kennen dit tracé ook als gevolg van fenothiazine- en barbituurzuur-medicatie. Ook komt dit patroon voor als reversibele bio-electrische stoornis bij hysterische psychosen (Visser 1965).

Het amnestisch syndroom met haardverschijnselen komt in sommige gevallen gecombineerd voor met uni-of bilaterale Parkinson verschijnselen. Is er dan sprake van een Parkinsonisme tengevolge van het feit dat het atrofieërende proces ook de hersenstam heeft aangetast?

In de 7 gevallen die wij hebben kunnen onderzoeken was dit niet het geval. In alle gevallen vonden wij in verscheidene kernen in de hersenstam ronde en langwerpige Lewy-lichaampjes. Deze lichaampjes zijn pathognomonisch voor de ziekte van Parkinson (Greenfield, Bethlem en Den Hartog Jager).

In 4 gevallen bleek de praeseniële dementie te berusten op primaire amyloidosis cerebri. De zogenaamde praeseniële dementie van Alzheimer blijkt dus nogal eens tezamen met paralysis agitans voor te komen. Een klinische bijzonderheid hierbij is dat met het voortschrijden van de dementie de Parkinsonverschijnselen geheel op de achtergrond kunnen geraken.

In 3 gevallen vonden wij naast de typische Lewy-degeneratie in de hersenstam een uitgesproken spongiforme degeneratie in de hersenschors met veel verval van gangliencellen maar zonder astroglia proliferatie. Het beeld verschilt neuropathologisch van dat van de praeseniële dementie van Jakob-Creutzfeld en de meer foudroyant verlopende praeseniële spongiforme degeneraties. Bij deze aandoeningen wordt het klinische beeld meestal gecompliceerd met myoclonieën, terwijl echte Parkinson-verschijnselen niet tot het beeld behoren. Bij de primaire amyloidosis cerebri ontbreken deze myoclonieën gewoonlijk. In het terminale stadium kunnen zij echter voorkomen.

Op grond van deze feiten menen wij dat de paralysis agitans een aandoening is die niet altijd beperkt blijft tot de hersenstam, maar waarbij ook schorsveranderingen voorkomen — in de vorm van de genoemde spongiforme degeneratie — die een progressief amnestisch syndroom teweegbrengen.

Klinisch is de differentiaaldiagnose tussen de beide genoemde mogelijkheden nog niet mogelijk. Daarom stellen wij voor voorlopig te spreken van een Parkinson-dementie-syndroom.

Electro-encefalografisch vonden wij bij dit syndroom dezelfde veranderingen als bij het eerder besproken amnestische syndroom op grond van primaire amyloidosis cerebri.

In 1964 hebben Catling en Laidlaw erop gewezen dat bij Parkinson-

patiënten 3 typen van encefalogrammen voor kunnen komen. De eerste groep wordt gevormd door patiënten met een normaal e.e.g. De tweede en derde groep tonen licht of ernstig gestoorde electro-encefalogrammen. De stoornis bestaat ook hier weer uit vertraging van het basis-tracé met overmaat aan trage frequenties. Catling en Laidlaw spraken in deze gevallen van een Parkinson-encefalopathie. De boven beschreven gevallen tonen aan dat deze encefalopathie een verschillend neuropathologisch substraat kan hebben.

SUMMARY

Delay and Brian characterized Alzheimer's disease as a dementia with aphasic apraxic-agnostic symptoms. In this paper is pointed out that this thesis is too simple. The neuropathological findings suggest the possibility of a varied series of temporo-parieto-occipital symptoms. The different clinical symptoms are discussed.

Alzheimer's disease is clinically characterized by the amnesic syndrome and variable temporo-parieto-occipital symptoms.

The presenile dementia of the Alzheimer type and the so called senile dementia have the same neuropathological substrate. The histochemical aspects of this substrate are discussed in details.

Further is pointed out that there is no principle difference between the clinical picture of Alzheimer's disease and senile dementia. Both clinical conditions are manifestations of a primary amyloidosis of the brain.

The clinical picture composed of the amnesic syndrome and variable temporo-parieto-occipital symptoms is not pathognomonic for this condition, but occurs in the same form in other diseases affecting the cortex the white matter or both.

In some cases this clinical picture is combined with a Parkinsonian syndrome. Neuropathological examination of our 7 cases revealed that in all cases Lewy bodies were formed in different parts of the brain stem. In four cases the typical substrate of Alzheimer's disease was found in the cortex.

In three cases spongiform degeneration of the cortex and the basal ganglia was found in addition to the Lewy degeneration in the brain stem. The Parkinson-dementia syndrome apparently is no clinical entity.

LITERATUUR

- | | |
|--|---|
| Delay, J., and S. Brion — | <i>Les démences tardives.</i> Masson & Cie - Paris - 1962 |
| Divry, G. — | <i>J. belge de neurol. et de psychiat.</i> 9, 643 (1927) |
| Greenfield, J. G. & F. D. Bosanquet — | <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.</i> 16, 213 (1953) |
| Den Hartog Jager, W. A. en J. Bethlem — | <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.</i> 23, 283 (1960) |
| Horst, L. v. d., F. C. Stam en J. M. Wigboldus — | <i>J. Nervous and Mental disease</i> 130, 6, 578, (1960) |
| Laidlaw, J. en J. Catling — | <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.</i> 27, 232 (1964) |
| Visser, S. L. — | Voordracht afdeling Psychiatrie v. d. Ned. Ver. v. Neurol. & Psychiat. 1965 |
| Wigboldus, J. M. — | <i>Over de aard en genese van de plaques seniles.</i> Dissert. Amsterdam (1959) |