

DOOR

Overzicht van de recente opvattingen betreffende de etiologie en pathogenese van de ziekte van Alzheimer (AD)

door J. Godderis

Inleiding

Dementie heeft een hoge prevalentie in de ouder wordende populatie. Volgens bepaalde bevolkingsstudies zou ongeveer 5% van de personen boven de 65 jaar aan ernstige dementie lijden, 10% toont slechts milde dementeringsverschijnselen (Kay e.a., 1970; Terry, 1976). Hoewel de kans op dementie duidelijk stijgt met toenemende leeftijd, kunnen beide nochtans niet worden beschouwd als in elkaars verlengde liggend (Terry en Katzman, 1983).

Ongeacht het feit dat recent indrukwekkende aanwinsten werden geboekt in het neurogeriatriesch diagnostisch arsenaal (CTscan, Positron Emissie-Tomografie, Nucleaire Magnetische Resonantie-techniek, e.d.) blijft de diagnose van dementie nog steeds een klinische diagnose (Godderis, 1981). Vooraleer tot de syndroomdiagnose dementie kan worden besloten, dient aan enkele voorwaarden te worden voldaan:

1. in het psychopathologisch toestandsbeeld moeten de eigenlijke 'Symptome ersten Ranges' worden teruggevonden, met name op zijn minst het globaal amnestisch syndroom, eventueel – doch in sterk wisselende mate van volledigheid – gecompleteerd door een afaso-apraxo-agnostisch symptomencomplex;
2. de verloopsvorm dient chronisch progressief te zijn, en
3. op het ogenblik van het onderzoek zelf mag de patiënt stricto sensu niet bewustzijnsgestoord zijn.

Eens de syndroomdiagnose dementie is gesteld, moet de onderliggende oorzaak nog worden opgespoord. Men maakt hier onderscheid tussen

Schrijver is psychiater, adjunct-kliniekhoofd Academisch Psychiatrisch Centrum Salve Mater, B-3042 Lovenjoel en Afdeling Geriatrie, Dienst Inwendige Geneeskunde, Academische Ziekenhuizen, K.U. Leuven, B-3000 Leuven. Dit artikel werd als lezing gebracht op de Elfde Internistendagen van Leuven op 1 oktober 1983.

secundaire vormen, vasculaire en zogenaamde primair degeneratieve vormen van dementie (tabel 1). Hiertoe behoren onder meer de preseniele dementie volgens Alzheimer en de seniele dementie. Hoewel deze laatste vormen van dementie gedurende lange tijd als aparte nosologische entiteiten werden beschouwd, voornamelijk op grond van het verschil in beginleeftijd en het sneller verloop van de preseniele vorm, zijn de morfologische veranderingen dezelfde, met slechts kleine verschillen in kwantiteit en verdeling van de neuropathologische bevindingen. Ze worden dan ook in de recente literatuur aanzien als zich bevindend op een continuüm. Men gaat ze thans zelfs gemeenschappelijk rubriceren onder de benaming '*Dementia Disorders of Alzheimer type*' (DAT). De vorm met vroegtijdig begin (< 65 j) wordt hierbij '*Alzheimer's Disease*' genoemd (AD), de seniele variëteit wordt met de term '*Senile Dementia of Alzheimer type*' (SDAT) aangeduid (Katzman e.a., 1978)*.

Tabel 1: Meest voorkomende oorzaken van dementie

Primair degeneratieve dementie:

- seniele dementie (SDAT)
- preseniele dementie volgens Alzheimer (AD)
- preseniele dementie volgens Pick
- chorea van Huntington
- Parkinsonziekte

Vasculaire dementie:

- multi-infarct dementie (MID)
- status lacunaris secundair aan hypertensieve vaataantasting

Secundaire vormen van dementie:

- neurologisch (normale druk hydrocefalie, infectie van het CZS, intracranieel ruimte-innemend proces)
- metabool, nutritioneel, toxisch

De verhouding tussen deze primair degeneratieve vormen van dementie en de multi-infarct dementie (MID) blijkt, in tegenstelling met wat men vroeger dacht, ruim in het voordeel uit te vallen van de degeneratieve vormen. Volgens de meeste post-mortem studies zouden vasculaire oorzaken slechts voor 15 à 20% van de gevallen van dementie in het senium verantwoordelijk zijn, in ongeveer 18% van de onderzochte patiënten wordt naderhand zowel de anatomopathologische signatuur van MID als deze van SDAT waargenomen (Tomlinson e.a., 1970). In de overgrote meerderheid der gevallen gaat het evenwel om en

* In deze tekst wordt AD (Alzheimer's Disease) verder gebruikt om de dementie van het Alzheimerstype aan te geven. Daar waar specifiek op de laattijdige vorm wordt gedoeld zal de afkorting SDAT worden gebruikt.

dementie van het Alzheimerstype. Door een breed opgezette klinische, biochemische en technische craniocerebrale screening (EEG, CTscan, cisternografie, liquordrukmeting, ...) kan de diagnose van secundaire dementie meestal snel worden gesteld (Godderis, 1983). De differentiëring tussen een vasculaire en een primair degeneratieve dementie brengt soms iets meer moeilijkheden met zich mee, hoewel de combinatie van de 'Ischemic score' met de klassieke CTscan- en rCBF-bevindingen, en thans recent ook met de ^{18}F -fluorodeoxyglucosescan (FDGscan)-resultaten, algemeen toelaat met een vrij grote waarschijnlijkheidsgraad een vasculaire oorzaak vast te stellen (Hachinski e.a., 1975; Ladurner e.a., 1981; Kuhl, 1983). Onlangs bleken enkele onderzoekers aan de hand van de Nucleaire Magnetische Resonantie-techniek (NMR) beide vormen gemakkelijk uit elkaar te kunnen halen, ook in gevallen waarbij met de klassieke visualisatie-methodieken geen infarcteringen in het licht werden gesteld (Besson e.a., 1983). De diagnose van primair degeneratieve dementie zelf kan in feite slechts met zekerheid middels anatomopathologisch onderzoek post-mortem worden gesteld en is dus, in vivo, tot op heden nog altijd een exclusiediagnose, vermits geen specifieke diagnostische test voorhanden is (Gershon en Herman, 1982). Vooralsnog beschikt men inderdaad niet over voldoende betrouwbare fysiologische 'markers' voor AD (Terry en Katzman, 1983), evenmin over voldoende discriminerende psychologische 'markers' (Fuld e.a., 1982).

Recente vorderingen in kennis inzake fysiopathologische mechanismen bij AD

Ook over de *etiologie* en *pathogenese* van de dementie van het Alzheimerstype* is tot op heden relatief weinig bekend. Dit is ongelukkig, vermits het een zeer invaliderende en leeftijdsgebonden aandoening is, die met de progressieve vergrijzing van de bevolking een toenemende economische belasting gaat betekenen. Een aantal bevindingen uit de laatste jaren heeft nochtans geleid tot een grote toename in kennis van de fysiopathologische mechanismen bij AD. Belangrijke vorderingen in kennis werden onder meer geboekt op het gebied van het genetisch onderzoek, de studie van het morfologisch substraat en van de biochemie. Uit dit geheel van bevindingen zijn zelfs enkele hypothesen naar voren gekomen met betrekking tot de etio-pathogenese van deze aandoening, alsmede enkele benaderingswegen voor de therapie.

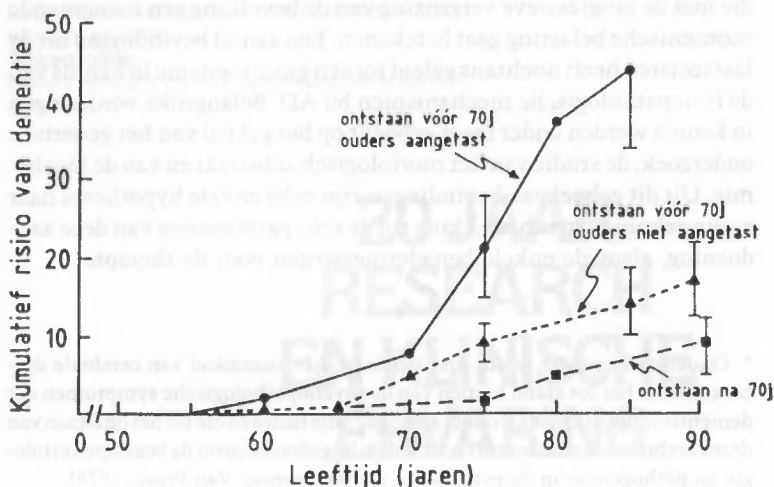
* Onder *pathogenese* wordt hier verstaan: het samenstel van cerebrale dysfuncties dat het tot stand komen van de psychopathologische symptomen der dementie mogelijk maakt; onder *etiologie*: alle factoren die tot het ontstaan van deze cerebrale functiestoornissen hebben bijgedragen (over de begrippen etiologie en pathogenese in de psychiatrie zie onder meer Van Praag, 1978).

Het genetisch onderzoek

Sinds geruime tijd bestaat evidentie voor het bestaan van een genetische component bij AD. In het begin der vijftiger jaren wezen Scandinavische onderzoekers op een verhoogd risico bij afstammelingen van probandi, lijdend aan deze aandoening (Sjögren e.a., 1952). Hoewel de meeste prevalentiestudies compatibel zijn met een polygenetisch model van overerving, blijkt in een aantal families toch een autosomaal dominante transmissiemodus waarschijnlijk (Cook e.a., 1979; Goudsmit e.a., 1981). De best gedocumenteerde genetische studie is ongetwijfeld die van Heston, die betrekking had op nakomelingen van 125 probandi met een autopsisch bewezen dementie van het Alzheimerstype (Heston, 1981). In 40% van de gevallen was een duidelijk familiale vorm van de aandoening voorhanden. De meest predictieve factoren voor een toegenomen risico bij eerstegraadsverwanten waren: een vroegtijdig optreden van de dementie bij de probandus (< 70 j) en het voorkomen ervan bij een ouder van de probandus (fig. 1).

Wanneer aan beide voorwaarden was voldaan, bleek het risico tot transmissie van de ziekte toe te nemen, om zelfs ongeveer 50% te bedragen in de 8e decade. Het risico bij verwanten van probandi met een vroegtijdig optredende vorm, doch zonder aangetaste ouders, lag beduidend lager en het risico voor afstammelingen van probandi met een laattijdig optredende vorm en niet aangetaste ouders bleek zelfs niet hoger te liggen dan bij de doorsnede van de bevolking. De gegevens van Heston zijn blijkbaar ten dele compatibel met een autosomaal dominante overerving met leeftijdsdependente penetrantie. Ook de

Figuur 1: Cumulatief risico (% $\pm$ SD) voor dementie van het Alzheimerstype (DAT) bij 3 groepen nakomelingen van probandi met DAT in functie van de leeftijd. (Naar Heston e.a., 1981)

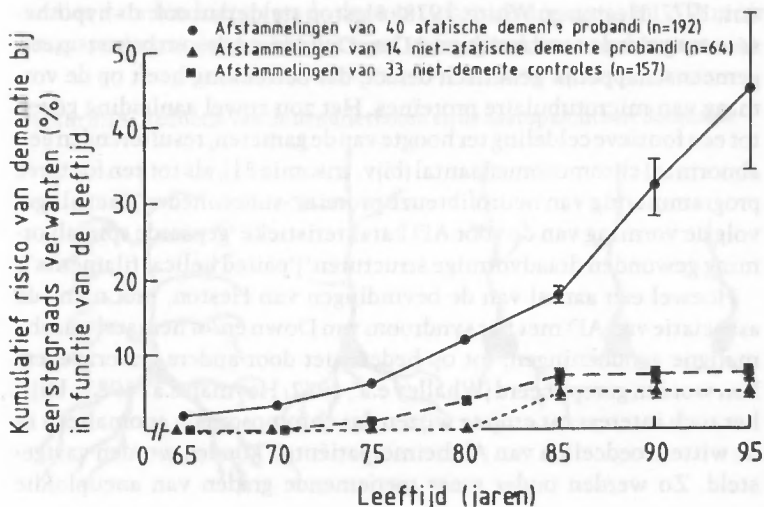


door Nee c.s. gepubliceerde stamboom van een Canadese familie, die 51 leden telde die door AD waren getroffen, stemt overeen met de mogelijkheid van een dergelijke autosomaal dominante overerving (Nee e.a., 1983). De prevalentie van deze autosomaal dominante vorm van AD is niet precies bekend. Het onderzoek van Heston biedt waarschijnlijk tot op heden de meest betrouwbare gegevens, die een relevantie kunnen hebben naar genetische counseling toe. Folstein en Breitner poogden niettemin op zuiver klinische gronden patiënten te isoleren die dragers zijn van deze autosomaal dominante vorm. Volgens deze auteurs bleek de aanwezigheid van dementie met prominente afasie en agrafie (bij ontstentenis van andere neurologische stoornissen) dergelijke probandi te identificeren. Het cumulatief risico voor dementie bleek inderdaad beduidend groter te zijn bij afstammelingen van dementen die leden aan ernstige fatische stoornissen, dan bij dezen die afstamden van niet-fatisch gestoorde demente probandi of van niet-demente controles (fig. 2). Het geslacht van de probandi zelf had hier, evenmin als in de studie van Heston, betekenis voor wat het risico van overerving betreft (Folstein en Breitner, 1981).

Hoewel genetische factoren duidelijk blijken tussen te komen, doen gegevens met betrekking tot discordante zowel als concordante monozygotische tweelingen niettemin twijfels rijzen of deze alléén een rol spelen (Davidson en Robertson, 1955; Hunter e.a., 1972; Sharman e.a., 1979). Er moet derhalve ook worden gedacht aan omgevingsfactoren. Verticale transmissie van een infectieus agens met zeer lange incubatieperiode kan hier zeker niet a priori worden uitgesloten (Masters e.a., 1981).

Ook met betrekking tot de vraag hoe deze genetische factoren bijdra-

Figuur 2: Cumulatief risico bij afstammelingen van demente probandi en controles. (Naar Folstein en Breitner, 1981)



gen tot het ontwikkelen van AD, blijft men voor het ogenblik volop in onzekerheid. Stam en Op den Velde konden bij een onderzoek, dat tot op heden weliswaar niet gerepliceerd kon worden, vaststellen dat een bepaalde genetische 'marker', het haptoglobine-1 (Hp¹: een genetisch gecontroleerd serumglycoproteïne uit de alfa-2-globuline-fractie), sterk gecorreleerd is zowel met AD als met SDAT (Op den Velde en Stam, 1973; Stam en Op den Velde, 1978). Ze constateerden tevens dat personen van het Hp¹-type niet alleen een groter risico tonen tot het ontwikkelen van leukemie, maar ook een minder goede immunologische responsiviteit bezitten dan personen van het Hp²-type. In deze context is het wellicht belangrijk te vermelden dat ook patiënten lijdend aan het syndroom van Down een verhoogde incidentie tonen van myeloproliferatieve stoornissen (Hutton, 1964; Zerbin-Rudin, 1967). Bij een aantal mongoloïden kunnen trouwens reeds vanaf het 30e jaar morfologische en biochemische veranderingen voorkomen, die identiek zijn met deze bij AD en SDAT (Malamud, 1972; Burger en Vogel, 1973; Ellis e.a., 1974; Wisniewski e.a., 1979; Yates e.a., 1980). Deze veranderingen leiden er overigens ook tot klinische verschijnselen van dementie (Jervis, 1948; Wisniewski e.a., 1978). De frequentie van vernoemde cerebrale morfologische en biochemische veranderingen blijkt bij mongoloïden zelfs veel hoger te liggen dan bij de doorsnede van de bevolking. Vermits er geen bijzondere relatie bestaat tussen oligofrenie en SDAT, moet de bevorderende factor hier vermoedelijk eigen zijn aan het mongolisme, met andere woorden aan het extra-chromosoom 21. Dat er een relatie bestaat tussen beide blijkt overigens nog uit het feit dat Heston en medewerkers bij eerstegraadsverwanten van patiënten met een autopsisch bewezen AD niet alléén een verhoogde incidentie vaststelden van AD zelf, maar ook een excessieve incidentie van trisomie 21 en van immunoproliferatieve aandoeningen, zoals maligne lymfomen en leukemie (Heston, 1976; Heston en Mastri, 1977; Heston en White, 1978). Heston stelde dan ook als hypothese voorop dat de associatie van AD en Down's syndroom berust op een gemeenschappelijk genetisch defect, dat betrekking heeft op de vorming van microtubulaire proteïnes. Het zou zowel aanleiding geven tot een foutieve celdeling ter hoogte van de gameten, resulterend in een abnormaal chromosomenaantal (bijv. trisomie 21), als tot een foutieve programmering van neurofibreuze proteïne-subeenheden, met als gevolg de vorming van de voor AD karakteristieke 'gepaarde spiraalvorming gewonden draadvormige structuren' ('paired helical filaments').

Hoewel een aantal van de bevindingen van Heston, met name de associatie van AD met het syndroom van Down en/of hematologische maligne aandoeningen, tot op heden niet door andere onderzoekers kon worden gerepliceerd (Whalley e.a., 1982; Heyman e.a., 1983), blijft het toch interessant erop te wijzen dat chromosomale anomalieën in de witte bloedcellen van Alzheimerpatiënten konden worden vastgesteld. Zo werden onder meer toenemende graden van aneuploidie

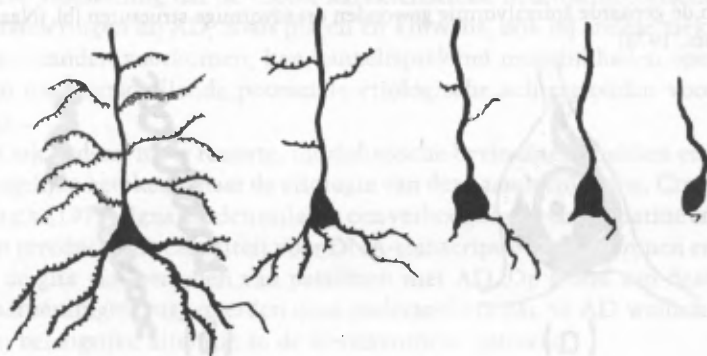
teruggevonden bij cytogenetisch onderzoek van lymfocyten in het perifeer bloed, vooral bij de familiale vormen van de aandoening (Cook e.a., 1979; Nielsen, 1970; Nordensson e.a., 1980). Dit kon echter weerom niet door andere onderzoekers worden geconfirmeerd (Brun e.a., 1978; Sulkava e.a., 1978). Niettemin blijft het genetisch onderzoek rond AD, in ons aanvoelen, een beloftevol spoor voor verder onderzoek, zeker als men rekening houdt met recente studies die wijzen op een relatief hoge leeftijd van de moeder op het ogenblik van conceptie van bepaalde probandi lijdend aan AD (Terry en Katzman, 1983), en met de zeer recente, en goed opgezette, studie van Nordensson e.a. (1983), die niet enkel een significante toename in aneuploidie constateerden bij demente patiënten van het Alzheimerstype, maar eveneens een significante toename van chromosomenmateriaal zonder zichtbaar centromeer.

De studie van het morfologisch substraat

Men weet sinds geruime tijd dat een verlies aan cortikale neuronen tot het normale verouderingsproces behoort. Volgens bepaalde studies zou dit celverlies bij AD-patiënten méér uitgesproken zijn dan bij controles van vergelijkbare leeftijd (Schefer, 1973; Ball, 1977). Vooral in de hippocampus, de amygdala, en de cortex werd een ernstig celverlies aangetoond. In andere studies evenwel, waarbij gebruik gemaakt werd van een semi-geautomatiseerde beeldanalysator, konden geen verschillen in hersengewicht, of in dikte van de cortex, worden vastgesteld tussen AD-patiënten en controles (Terry e.a., 1977; Terry, 1978). Dit zou er kunnen op wijzen dat de dementie bij Alzheimerpatiënten niet moet worden toegeschreven aan een massief, diffuus, verlies van hersenparenchym.

Scheibel en Scheibel (1975) stelden overigens vast dat vooral een verlies van dendriten en de daarop zichtbare doortjes bij AD méér uitgesproken is dan bij het normaal verouderen kan worden geconsta-

Figuur 3: (A) Reductie van de dendrietboom en de daarop zichtbare doortjes.



teerd. Deze doortjes ('*dendritic spines*'), die bij Golgi-impregnatie zichtbaar kunnen worden gemaakt, representeren naar alle waarschijnlijkheid de postsynaptische gedeelten van de axodendritische juncties. Reductie is hier in principe de weerspiegeling van een functionele achteruitgang van de zenuwcel (fig. 3A). De bevindingen van de Scheibels, die weliswaar bestreden worden door onderzoekers, die vaststelden dat oud met formaline gefixeerd hersenweefsel vaak aanleiding geeft tot artefacten, welke vergelijkbaar zijn met deze waarnemingen [Williams e.a., 1978], hebben geleid tot de veronderstelling dat een groot deel van de klinische symptomatologie bij dementie veeleer op rekening te brengen is van een verlies aan functionele connecties tussen de neuronen dan van celverlies zelf. Bepaalde studies suggereren dat de vastgestelde reductie in arborisatie van het neuron mogelijks een gevolg is van de inwerking van antistoffen tegen centraal zenuwstelselweefsel (Tkach en Hokama, 1970; Nandy, 1978). Dit zal nog van belang blijken, wanneer de mogelijke etiologische achtergronden van AD en SDAT ter sprake zullen worden gebracht.

Hoewel op microscopisch vlak nog andere veranderingen werden waargenomen (o.m. granulovacuolaire degeneratie en Hirano-lichaampjes), zijn de '*neurofibrillary tangles*' en de '*senile plaques*' ongetwijfeld de meest karakteristieke pathologische veranderingen die bij AD worden gezien. De neurofibrillaire kluwens ('*tangles*'), die in de cortex, en hoofdzakelijk in de hippocampus posterior, voorkomen, blijken op grond van recent elektronenmicroscopisch onderzoek te bestaan uit gepaarde spiraalvormig gewonden draadvormige structuren met een diameter van 100 Å (Kidd, 1963; Terry e.a., 1964; Wisniewski e.a., 1976) (fig. 3B). Deze '*paired helical filaments*' (PHF) zijn mogelijks abnormale neurotubuli; immers, er werden gelijkenissen in immunologische reactiviteit waargenomen tussen neurotubuli en dergelijke neurofibrillaire kluwens (Grundke-Iqbal e.a., 1979). De precieze fysiopathologische betekenis van deze structuren is tot op heden nog steeds niet goed bekend. Men veronderstelt dat ze interfereren met het normale intracellulair transport. Belangrijk is wel, dat dergelijke

Figuur 3: (B) Neurofibrillaire degeneratie (a) elektronenmicroscopisch beeld van de gepaarde spiraalvormig gewonden draadvormige structuren (b). (Naar Stam, 1978)



neurofibrillaire degeneratie ook experimenteel kon worden bewerkstelligd, onder meer door intoxicatie met aluminium (Klatzo e.a., 1965). Zij komt overigens niet alléén voor bij AD en SDAT, maar ook bij erfelijk bepaalde aandoeningen, zoals het reeds vermelde syndroom van Down, bij tubereuze sclerose, bij dementia pugilistica en bij verscheidene virale infecties van het CZS (Wisniewski e.a., 1970; Burger en Vogel, 1973; Wisniewski e.a., 1976).

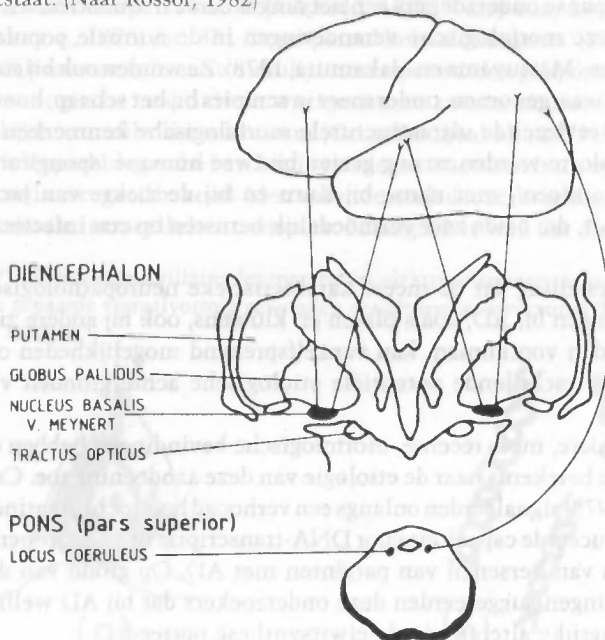
De 'senile plaques', ook neuritische platen genoemd, komen van hun kant vooral voor in de neocortex, de hippocampus en de nucleus amygdalae. Ze zijn gelegen in het neuropilema, veelal aanpalend aan kleine capillairen. De concentratie van deze platen blijkt goed te correleren met de klinische ernst van de dementie (Blessed en Tomlinson, 1965; Farmer e.a., 1976). Elektronenmicroscopische studies toonden aan dat zij bestaan uit een extracellulair gelegen amyloid-kern, die meestal omgeven is door een krans van degenererende zenuwvezels, neurale processus en synaptische boutons. Ook blijken in die krans fragmenten van gepaarde spiraalstructuren, lamellaire lysosomen en degenererende mitochondria voor te komen (Terry e.a., 1964; Gonatas e.a., 1967). Vooral het aantreffen van een belangrijke amyloïdafzetting ter hoogte van deze neuritische platen heeft de immunologische invalshoek bij het onderzoek naar de etiologie van AD attractief gemaakt (cfr. infra). Zoals reeds voor de neurofibrillaire kluwens gold, blijken ook deze neuritische platen elders voor te komen dan alleen bij AD. Ze zouden nog meer dan de neurofibrillaire kluwens ook in de hersenen van normale bejaarden worden aangetroffen (Tomlinson e.a., 1968), hoewel Japanse onderzoekers een net omgekeerde frequentiedistributie van deze morfologische veranderingen in de normale populatie vaststelden (Matsuyama en Nakamura, 1978). Ze worden ook bij andere species waargenomen, onder meer in scrapies bij het schaap, hoewel ze daar niet dezelfde ultrastructurele morfologische kenmerken tonen. Tenslotte worden ze nog gezien bij twee humane 'spongiforme encefalopathieën', met name bij Kuru en bij de ziekte van Jacob-Creutzfeldt, die beide zeer vermoedelijk berusten op een infectieuze etiologie.

De vaststelling dat de meest karakteristieke neuropathologische veranderingen bij AD, zoals platen en kluwens, ook bij andere ziekte-toestanden voorkomen, kan vanzelfsprekend mogelijkheden openen naar verschillende potentiële etiologische achtergronden voor AD.

Ook andere, meer recente, morfologische bevindingen hebben een mogelijke betekenis naar de etiologie van deze aandoening toe. Crapper c.s. (1979) signaleerden onlangs een verhoogd heterochromatine en een gereduceerde capaciteit voor DNA-transcriptie in de neuronen en in de glia van hersenen van patiënten met AD. Op grond van deze waarnemingen suggereerden deze onderzoekers dat bij AD wellicht een belangrijke alteratie in de eiwitsynthese optreedt.

Tevens is recent evidentie gevonden voor een aantasting van belangrijke subcorticale structuren bij Alzheimerpatiënten. Door verschillende onderzoekers werd een verlies van pigmentatie, corresponderend aan een significant celverlies, vastgesteld in de *locus coeruleus* bij een subpopulatie van patiënten met dementie van het Alzheimerstype (Forno, 1978; Mann e.a., 1980; Bondareff e.a., 1981; Forno en Norville, 1981; Tomlinson e.a., 1981). Dit suggereert dat althans sommige Alzheimerpatiënten (vooral waarbij de aandoening vroegtijdig optreedt) een belangrijk deficit zouden kunnen vertonen van de noradrenerge innervatie van de hippocampus en de cortex cerebri. De groep van Whitehouse stelde eveneens een aanzienlijk verlies van cholinerge neuronen vast in de *nucleus basalis van Meynert* bij AD-patiënten, vergeleken met controles van dezelfde leeftijd en geslacht (Whitehouse e.a., 1981; Whitehouse e.a., 1982). Dergelijke neuropathologische bevindingen, waarvan de betekenis nog niet ten volle duidelijk is, blijken in elk geval goed de gegevens aan te vullen van bepaalde neurotransmitterstudies, die op zich reeds deden vermoeden dat een ernstige corticale dysfunctie mogelijk het gevolg is van stoornissen van die dieper gelegen subcorticale structuren, die vezelprojecties afgeven, zowel naar de hippocampus als naar de cortex cerebri (fig. 4).

Figuur 4: Nucleus basalis en locus coeruleus op coronaire snede. De diffuse projecties naar de hippocampus en cortex cerebri zijn hier schematisch weergegeven, vermits de precieze anatomie van deze structuren tot op heden niet vaststaat. (Naar Rossor, 1982)



De studie van neurotransmittersystemen

De meest spectaculaire vooruitgang in kennis van AD, en vooral dan in kennis van de pathogenese, is wellicht voortgekomen uit deze vrij recente studies van centrale neurotransmitters en van de enzymes die in hun metabolisme tussenkomen. De belangrijkste vondst was hier ongetwijfeld de vaststelling dat het *choline-acetyltransferase* (CAT) zeer sterk gedaald is bij postmortem onderzoek van de cortex cerebri bij Alzheimerpatiënten, wanneer deze vergeleken worden met controles (Bowen e.a., 1976; Davies en Malony, 1976; Perry e.a., 1977). In tegenstelling met acetylcholine zelf en zijn cataboliserend enzyme acetylcholinesterase, blijkt dit biosynthetisch enzyme voor acetylcholine een betrouwbare 'marker' te zijn van de integriteit van cholinerge neuronen (Rossor, 1982). De meest markante reducties in CAT-activiteit bij AD-patiënten werden gesignaleerd in de temporale neocortex, de hippocampus en de amygdala. Verscheidene onderzoekers vonden er reducties gaande van 40 tot 70% (Bowen e.a., 1979; Perry en Perry, 1980; Rossor e.a., 1982). Bij jongere dementerende patiënten kon zelfs een nog grotere reductie worden aangetoond. Hier werd overigens eveneens een reductie van CAT-activiteit in de frontaalkwab vastgesteld, die bij ouderen niet kon worden waargenomen (Davies, 1979). Talrijke recente autopsiestudies van hersenen van patiënten met AD hebben gewezen op de mogelijkheid van deficiënties van nog andere transmittersystemen. Men kon inderdaad niet alleen deficits aantonen ter hoogte van het centraal cholinerg systeem, maar evenzeer ter hoogte van het noradrenerg, het dopaminerg, het serotoninerig en het GABA-erg systeem. Niet alle waargenomen bevindingen hebben hier nochtans dezelfde betekenis. Het door sommige auteurs vastgestelde deficit in *noradrenaline* ter hoogte van de cortex (Cross e.a., 1981) correleert bijvoorbeeld vaak zeer slecht aan het hogervermeld waargenomen celverlies ter hoogte van de locus coeruleus. Mogelijks is dit op rekening te brengen van nieuwvorming van axonale uitlopers en dendritische doortjes ('axonal sprouting') in een aantal der gevallen. Hoewel een tekort aan *dopamine* in sommige gevallen werd aange-toond (Gottfries e.a., 1969); is het verleidelijk te denken dat het hier in hoofdzaak ging om gevallen van de ziekte van Parkinson, geassocieerd aan een dementie die al dan niet als een dementie van het Alzheimer-type kan worden beschouwd*.

Wanneer men de voorhanden zijnde studies kritisch toetst aan de

* De waargenomen afnames ter hoogte van andere transmittersystemen, als bijvoorbeeld het *serotonine* (5HT), en zijn belangrijkste metaboliet het 5-hydroxy-indolazijnzuur (Carlsson e.a., 1980), en ook van het glutaminezuur-decarboxylase (GAD), het synthetiserend enzyme van gamma-aminoboterzuur (GABA) (Bowen e.a., 1974), moeten vermoedelijk eerder worden beschouwd als de uiting van een toestand van preagonale hypoxie ter hoogte van de hersenen.

criteria voor significantie van een transmitterdeficiëntie bij AD, zoals deze keer recent door Greenwald e.s. (1983) werden geïsoleerd, dan blijkt in elk geval dat geen enkel transmitter systeem hier zo omvattend verweekt is als het centraal cholinerg-systeem:

- Alléén het cholinergdeficit blijkt consequent, en zelfs quasi selectief, te worden teruggevonden in die hersengebieden, waarvan men weet dat ze aan de basis liggen van de karakteristieke symptomatologie van AD. Inderdaad, de hippocampus en de frontale cortex, waarin significante reducties van CAT werden vastgesteld, worden algemeen aanzien als het belangrijkste substraat voor geheugen, leervermogen en intellect (Milner, 1970). Vermits bij patiënten met AD geen selectief verlies aan intrinsieke cholinerge neuronen in de cortex zelf kon worden aangetoond (die daar overigens slechts zeer spaarzaam voorkomen) moeten de aldaar geconstateerde reductie van het CAT en wellicht ook de vorming van de neuritische platen (waarin, in een zeker stadium van evolutie, een duidelijk gereduceerde acetylcholinesterasekleuring werd vastgesteld), vermoedelijk op rekening gebracht van een sterk verminderde cholinerge afferente input vanuit de nucleus basalis van Meynert (Perry e.a., 1980; Kimura e.a., 1981; Struble e.a., 1982).

- Het feit dat de distributie van de CAT-deficiëntie gelijke tred houdt met de vastgestelde densiteit aan platen en kluwens in voornoemde areas, kan vanzelfsprekend worden aanzien als een belangrijk bijkomend argument voor de betekenis van het centraal cholinerg systeem bij de dementie van het Alzheimerstype (Perry e.a., 1978).

- Ook de ernst van de dementie zelf, gemeten aan de hand van veranderingen in de 'mental test score', blijkt goed te correleren met de graad van deficiëntie van het CAT (Perry e.a., 1978; Wilcock e.a., 1982).

- Farmacologisch geïnduceerde vermindering van de centrale cholinerge activiteit, bijvoorbeeld na toediening van scopolamine, bleek bovendien tot geheugenstoornissen te leiden die sterk gelijken op deze die bij AD worden waargenomen (Drachman en Leavitt, 1974).

- Tenslotte blijken juist directe doch ook indirecte cholinerge agonisten, als arecoline en physostigmine, het leervermogen bij normale proefpersonen, en weliswaariets minder overtuigend bij patiënten met AD, te verbeteren (Davis e.a., 1978; Sitaram e.a., 1978; Davis e.a., 1979; Christie e.a., 1981; Davis e.a., 1982). Dergelijke experimenten waren zinvol, vermits de muscarinereceptoren voor acetylcholine bij AD, in heel wat vroegere studies dienaangaande, intact schenen te zijn (Davies en Verth, 1977).

Hier moet helaas worden benadrukt dat experimentele behandelingsstrategieën met precursoren van acetylcholine (met name met choline en lecithine) – sterk in tegenstelling met wat men had verwacht – niet tot een verbetering in het cognitief functioneren bij AD-patiënten hebben geleid (Boyd e.a., 1977; Etienne e.a., 1978a, 1978b; Signoret e.a., 1978; Smith e.a., 1978; Christie e.a., 1979; Thal e.a., 1981). Mogelijks hebben deze teleurstellende resultaten te maken

met het feit dat recent door bepaalde onderzoekers, aan de hand van getitrieerde quinuclidinyl benzilaatstudies ($^3\text{H-QNB}$), toch een significante vermindering van de muscarinereceptoren voor acetylcholine werd vastgesteld (Reisine e.a., 1980). Niettemin zagen sommigen zeer recent toch een matige verbetering op het vlak van de symptomatologie optreden in sommige subgroepen van AD met bepaalde combinatietherapieën, bijvoorbeeld met de combinatie van lecithine en physostigmine (Peters en Levin, 1979), bij simultane toediening van lecithine en tetrahydroaminoacridine, een langer werkende inhibitor van het cholinesterase dan physostigmine (Kaye e.a., 1982) en met de associatie van choline en piracetam (Friedman e.a., 1981), een cyclisch derivaat van GABA dat de release van acetylcholine zou versnellen (Wurtman e.a., 1981).

Hoewel vele van deze klinische studies niet zo overtuigend zijn, zowel voor wat de criteria van patiëntselectie betreft, als met betrekking tot de gevolgde methodologie, blijkt aan de centrale rol van een cholinerg deficit bij AD door de meeste auteurs toch niet meer te worden getwijfeld.

Zeer recent is ook aandacht gegeven aan mogelijke alteraties ter hoogte van de peptide-transmitters bij AD. Bepaalde onderzoekers vonden onder meer dat in de hersenen van patiënten met AD het *somatostatine* drastisch gereduceerd is. Deze reductie blijkt gelijke tred te houden met de reeds vroeger geconstateerde reductie van het CAT. Zij suggereren dan ook dat dit peptide mogelijk als auxiliaire transmitter fungeert van de cholinerge neuronen (Davies, 1980; Rossor e.a., 1980). Uit dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat het neuropeptide vasopressine, dat in de supraoptische en paraventriculaire kernen van de hypothalamus gesynthetiseerd wordt, mogelijk een belangrijke rol speelt bij geheugenstoornissen. Nochtans blijkt bij patiënten met SDAT het arginine-vasopressine niet significant gedaald te zijn in verscheidene onderzochte subcorticale gebieden (Rossor e.a., 1980). Zeer recent werd vastgesteld dat de 'substance P-like reactivity' van haar kant wel tot 50% verminderd is in verschillende delen van de hersenen bij patiënten met SDAT (Crystal en Davies, 1982). Hoewel het belang van deze bevindingen niet mag worden geminimaliseerd, dient hier nochtans te worden benadrukt dat de juiste betekenis van de meeste vastgestelde veranderingen in neuropeptiden bij AD vooralsnog onbekend is.

Op grond van de huidige beschikbare gegevens kan men besluiten dat in elk geval de deficiëntie ter hoogte van het cholinerg transmitter-systeem met een zeer hoge graad van waarschijnlijkheid verantwoordelijk moet worden gesteld voor een aantal van de functieverstoringen, en wellicht ook – doch iets minder zeker –, voor bepaalde anatomopathologische veranderingen die bij AD worden waargenomen. Ook het noradrenerg systeem zou bij een kleine subgroep van patiënten die aan AD lijden, deficiënt kunnen zijn. Deze veronderstelling vindt onder

meer haar grond in het geconstateerde celverlies ter hoogte van de locus coeruleus bij een aantal Alzheimerpatiënten. Ze wordt bovendien nog enigszins verhard door de vaststelling dat het metabolisme van *tetrahydrobiopterine*, de snelheidsbepalende factor in de catecholaminesynthese, bij sommige van deze patiënten gestoord is (Aziz e.a., 1983). Mogelijk zal aan verscheidene neuropeptiden in de toekomst ook nog wel een betekenis kunnen worden toegekend inzake pathogenese van deze aandoening. Niettemin moet voorlopig worden geconcludeerd dat de studie van de diverse neurotransmitterveranderingen slechts weinig aanknopingspunten biedt met betrekking tot de vraag hoe deze cerebrale functiestoornissen bij AD juist tot stand komen.

Tot zover dit overzicht van enkele belangrijke recente vorderingen in kennis, waarvan men verhoopte dat ze een licht zouden kunnen werpen op de pathogenese, zowel als op de etiologie van deze ziekte.

Het onderzoek naar het mogelijk etiopathogenetisch impact van psychosociale factoren is de laatste jaren enigszins uit de focus van belangstelling geraakt, vermits uit tal van onderzoeken in de zestiger jaren gebleken is dat zij geen belangrijke rol spelen in het tot stand komen van AD (Mortimer, 1980).

Enkele hypotheses omtrent de etiologie staan voor het ogenblik sterk in de focus van de belangstelling

Met uitzondering wellicht van de stijgende incidentie met toenemende leeftijd, en van het duidelijk toegenomen risico van AD, Down's syndroom en lymfoproliferatieve tumoren onder de nakomelingen van patiënten met AD, kunnen tot op heden slechts weinig echt solide gegevens met betrekking tot de mogelijke etiologie worden weerhouden. Drie belangrijke hypotheses staan nochtans voor het ogenblik sterk in de belangstelling: er wordt onder meer gedacht aan de mogelijkheid van een slow-virus infectie, aan immunologische factoren, en aan een intoxicatie met zware metalen, zoals aluminium.

Slow-virus hypothese – Sinds de zestiger jaren werd een aantal zogenaamde 'subacute spongiforme virale encefalopathiën' geïdentificeerd. Deze aandoeningen, zoals Kuru, de ziekte van Jacob-Creutzfeldt, scrapies en de mink-encefalopathie, zijn gekenmerkt door het optreden van morfologische veranderingen ter hoogte van het CZS, sterk gelijkend op deze, die bij AD worden waargenomen. Bij deze dementies, die thans algemeen worden toegeschreven aan een 'slow-virus'-infectie, werd evidentie gevonden voor interspeciesinfectie, met inductie van pathologische veranderingen, gelijkend op deze, die bij de gastheer worden waargenomen (Asher e.a., 1976; Gibbs en Gajdusek, 1978). Deze vier aandoeningen leiden bij niet-menselijke primaten tot een klinisch-pathologisch beeld, dat sterk lijkt op dit bij AD. Tot op heden kon een analoge transmissie van de ziekte van

Alzheimer zelf op apen niet worden waargenomen (Goudsmit e.a., 1980). Dit doet bij sommigen sterke twijfels rijzen met betrekking tot de vraag of bij AD wel aan een 'transmissible agent' kan worden gedacht. Gezien slow-virus aandoeningen echter algemeen een zeer lange incubatieperiode hebben (gaande van 2 tot 30 jaar), is transmissie bij de mens wellicht moeilijk aan te tonen.

Immunologische hypothese—De autoimmune theorie berust hoofdzakelijk op de mogelijke immunologische oorsprong van het amyloïd in de seniele platen, en onder meer op waarnemingen van een toegenomen IgG-gehalte in het serum van AD-patiënten (Henschke e.a., 1979), en op het vinden van oligoclonale bandjes in het gamma-globulinegebied in de liquor van dergelijke patiënten, bij afwezigheid van deze bandjes in het serum (Williams e.a., 1980). Verdere argumenten werden eveneens gevonden in onderzoek naar de aanwezigheid van antistoffen tegen centraal-zenuwstelselweefsel in serum en liquor (Tkach en Hokama, 1970; Nandy, 1978), in studies waarbij een versterkte activiteit werd waargenomen van suppressor T-lymfocyten na stimulatie met concanavalin A (Miller e.a., 1981), en in studies waarbij bij patiënten met de ziekte van Alzheimer een toename van het HLAB7 en CW3 antigeen, en zelfs een statistisch significante toename van het B7 CW3 haplotype werd vastgesteld (Walford, 1980). De resultaten van dit breed opgezette onderzoeksprogramma naar een mogelijke autoimmune etiologie van AD zijn, na kritische analyse, evenwel niet zo overtuigend gebleken (Eikelenboom e.a., 1983).

Bovendien blijkt ook de hypothese dat de aanwezigheid van cerebraal amyloïd wel *moest* wijzen op immunologische factoren in de etiologie of pathogenese van AD bij nader toezien onjuist. Inderdaad, bepaalde onderzoekers konden recent op vrij overtuigende wijze aannemelijk maken dat het amyloïd in de seniele platen niet van immunoglobulines afkomstig is, zoals vroeger werd aangenomen (Ishii e.a., 1975; Wisniewski, 1979). De aanwezigheid van immunoglobulines in de krans van de seniele platen zou veeleer bepaald worden door exsudatie van serumeiwitten (Powers e.a., 1981; Stam en Eikelenboom, 1981; Eikelenboom en Stam, 1982; Mann e.a., 1982).

Intoxicatiehypothese—Een aantal studies hebben recent ook gewezen op een mogelijke rol van aluminium als etiologische factor bij AD. Crapper c.s. (1976) vonden bijvoorbeeld sterk verhoogde aluminiumspiegels in de hersenen van patiënten met AD, wanneer men deze ging vergelijken met controles. De hoogste concentraties werden vastgesteld in het nucleair chromatine. Hoewel bepaalde onderzoekers niet in staat bleken deze bevindingen te repliceren (McDermott e.a., 1979), konden Perl en Brody (1980), in een recente studie met behulp van de scanning-elektronenmicroscopie, gecombineerd met X-stralen spectrometrie, aluminium lokaliseren in het kerngebied van een groot

aantal neuro-fibrillaire kluwens in de hippocampus van AD-patiënten en controles. Ze konden geen aluminium detecteren in de normale aanpalende neuronen. Ook de neurofibrillaire degeneratie vastgesteld bij proefdieren met een door aluminium geïnduceerde encefalopathie, en bij menselijke foetale neuronen, die in vitro aan aluminium werden geëxposeerd, pleit voor een mogelijke rol van dit metaal als neurocytotoxische factor (Crapper e.a., 1978). Nochtans verschillen de neurofibrillaire kluwens in beide gevallen, qua ultrastructuur, duidelijk van deze, die in de hersenen van Alzheimerpatiënten worden waargenomen. De typische 'paired helical filaments' (PHF) komen er niet in voor.

Voor het ogenblik suggereren zowel de afwezigheid van harde evidentie bij epidemiologische studies, alsmede het quasi universeel voorkomen van aluminium in de biosfeer, dat dit metaal secundair gesequestreerd wordt in verouderde, en wellicht nog meer in aangetaste cellen (Beck e.a., 1982). Er is met andere woorden nog onvoldoende evidentie dat aluminium als een primair causaal agens kan worden aanzien bij dementies, geassocieerd met de anatomopathologische bevindingen van het Alzheimerstype.

Besluit

Ongeacht het feit dat recent spectaculaire vorderingen op gang zijn gekomen inzake kennis van de pathogenese van AD, blijft men tot op heden zitten met een plethora van, vaak niet overtuigende en zelfs tegenstrijdige, gegevens met betrekking tot de potentiële etiologie. Deze primaire degeneratieve aandoening heeft haar laatste sluier zeker nog niet afgeworpen. De verleiding blijft in de huidige stand van onze kennis dan ook groot om te denken dat de hersenen slechts over een vrij beperkt aantal wijzen beschikken om op beschadigingen van diverse origine te reageren. Anders gesteld, in plaats van één enkele etiologische factor, zou hier mogelijks een grote verscheidenheid aan factoren kunnen tussenkomen, met ongeveer dezelfde neuropathologische afwijkingen en cerebrale functiestoornissen als eindproces.

Het is echter niet ondenkbaar dat binnen afzienbare tijd voldoende harde evidentie zou kunnen worden aangereikt om de thans vigerende unicistische theorie te verlaten, en in de groep van primair degeneratieve dementies, die thans onder de gemeenschappelijke noemer 'Dementia Disorders of Alzheimer's type' (DAT) worden gerubriceerd, terug duidelijk verschillende etiopathogenetische, en zelfs klinische, subentiteiten te onderkennen. Hiervoor zullen enkele recente onderzoekslijnen nog heel wat verder moeten worden doorgetrokken. Enkele onderzoekers slaagden er in elk geval reeds in biochemische evidentie aan te reiken, die sterk pleit voor een differentiatie binnen deze groep van primair degeneratieve dementies (Bird e.a., 1983). Het is bovendien niet voldoende bij Alzheimerpatiënten in de nucleus basa-

lis van Meynert een aanzienlijk celverlies vast te stellen, en te veronderstellen dat dit celverlies aan de basis ligt van de geconstateerde deficiëntie ter hoogte van het centraal cholinerg systeem (Whitehouse e.a., 1981, 1982). Men moet ook enig zicht krijgen op de eigenlijke redenen waarom die cholinerge cellen bij een aantal AD-patiënten gaan afsterven, terwijl bij anderen dit celverlies juist niet optreedt (Kolata, 1983). Bovendien bestaat vanzelfsprekend behoefte aan een veel betere klinische differentiatie tussen de verscheidene dementiële toestandsbeelden in het presenium en senium, en vooral aan een verbetering van de diagnostiek in het vroegtijdig stadium van de aandoening (Godderis, 1981). Immers, uit heel wat van de in dit overzichts-artikel gerefereerde studies is gebleken dat juist met de diagnostische problemen verrassend weinig rekening werd gehouden! Dit alles impliceert, zoals Eikelenboom c.s. (1983) recent stelden, dat reproduceerbaar onderzoek naar de biologische determinanten van de verschillende dementiële ziektebeelden het best gebeurt in centra waar, naast de aanwezigheid van auxiliaire onderzoeksmethodieken (EEG, CTscan, PETscan, NMR, ...), ook voldoende klinische kennis en ervaring aanwezig zijn, om tot een betrouwbare diagnostiek en differentiaaldiagnostiek binnen de groep der dementies te komen.

Literatuur

De zeer uitgebreide literatuurlijst, die naar het oordeel van de redactie een te groot aantal redactionele pagina's in beslag zou nemen, is op aanvraag verkrijgbaar bij de auteur.