

De psychiatrie van de nieuwe variant van Creutzfeldt-Jakob

G. MEYNEN, W.J.G. HOOGENDIJK, W.A. VAN GOOL

SAMENVATTING De ziekte van Creutzfeldt-Jakob is een neurodegeneratieve aandoening gekenmerkt door een snelprogressieve dementie en vroegoptredende neurologische verschijnselen. Recentelijk werd aangetoond dat blootstelling aan met bovine spongiforme encefalopathie (BSE) besmet vlees een nieuwe variant van Creutzfeldt-Jakob kan veroorzaken, waarbij psychiatrische verschijnselen, vooral in de vroege fase, op de voorgrond kunnen staan. De vroege herkenning van deze ziekte is daarom van belang voor de psychiatrische praktijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 5, 343-347]

TREFWOORDEN bovine spongiforme encefalopathie, psychiatrische symptomen, variant-Creutzfeldt-Jakob

In de jaren negentig is de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJ) sterk in de belangstelling gekomen wegens het voorkomen van bovine spongiforme encefalopathie (BSE) bij tienduizenden Engelse runderen. Men hield rekening met de mogelijkheid dat er een verband tussen BSE bij koeien en CJ bij de mens zou bestaan (Collee 1993; Alperovitch e.a. 1993). Recentelijk werd aangetoond dat blootstelling aan met BSE besmet vlees een nieuwe variant van de ziekte van CJ (vCJ) kan veroorzaken (Hill e.a. 1997; Scott e.a. 1999; Collinge 1999), waarbij psychiatrische symptomen meer op de voorgrond staan dan bij 'klassieke' CJ en in het bijzonder ook vroege symptomen van psychiatrische aard zijn (Zeidler 1997). Tot juni 2000 zijn 70 gevallen vastgesteld, waarvan 68 binnen het Verenigd Koninkrijk en 2 daarbuiten (Zaaijer 2000; Will e.a. 2000b).

'KLASSIEKE' CREUTZFELDT-JAKOB

CJ is een zeldzame neurodegeneratieve aandoening, die zich meestal na het vijftigste levens-

jaar manifesteert, met een jaarlijkse incidentie van 1 per 1.000.000 (Johnson & Gibbs 1998). Evenals fatale familiale insomnia (met slape-loosheid en dysautonomie) (Medori e.a. 1992), de ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker (cerebellaire ataxie met dementie) en kuru (ataxie met dementie) is CJ een prionziekte, veroorzaakt door infectieuze eiwitpartikels. Elk van deze aandoeningen heeft een fatale afloop en er is geen behandeling die het beloop beïnvloedt (Collinge & Palmer 1997). Naar etiologie kunnen de prionziekten worden verdeeld in sporadische, erfelijke en verworven vormen. In de meeste gevallen van CJ gaat het om de sporadische vorm, terwijl 10-15% door erfelijke overdracht ontstaat (Prusiner 1993). De klinische verschijnselen van CJ zijn een snelprogressieve dementie met gedragsveranderingen en vroegoptredende neurologische verschijnselen als ataxie, piramidebaanstoornissen en myoclonieën (Will & Matthews 1984). De ziekte leidt vaak, via een toestand van akinetisch mutisme, binnen een half jaar tot de dood (Johnson & Gibbs 1998). Aanvullend onderzoek

laat soms een kenmerkend EEG-patroon zien. Bepaling van het 14-3-3-eiwit (een normaal cellulair eiwit dat bij massale neuronale schade vrijkomt) in de liquor levert meestal meer diagnostische informatie op (Johnson & Gibbs 1998). CT-scan en MRI kunnen afwijkend zijn, maar de bevindingen zijn weinig specifiek. Bij post-mortemonderzoek wordt een sponsachtige degeneratie van de hersenen gevonden (Ironsides & Bell 1997).

DE NIEUWE VARIANT VAN CREUTZFELDT-JAKOB

Kenmerken en symptomen Bij het klinisch beeld zijn naast sensibele stoornissen (pijn en tintelingen in ledematen) psychiatrische symptomen opvallend (Will e.a. 2000a). Bij een groep van 14 patiënten met de nieuwe variant van CJ hadden allen vroeg in hun ziekte psychiatrische verschijnselen (Zeidler 1997). Angst (bij 12 patiënten), agressie (11), depressie (9), slapeloosheid (9), emotionele labiliteit (9), apathie en terugtrekgedrag (13) kwamen veel voor. Opvallend was dat 12 patiënten daarbij ook (complexe) wanen hadden, die meestal kortstondig (uren tot dagen) aanwezig waren en waarvan de inhoud varieerde van 'insluipers in de keuken' tot 'microscopisch kleine mensen' in het eigen lichaam. In enkele gevallen waren er Schneideriaanse symptomen van de eerste orde: het gevoel gecontroleerd te worden en gedachteonttrekking en -inbrenging. Eén patiënte gaf aan dat er over de intercom berichten over haar werden verspreid. Zowel visuele als auditieve hallucinaties kwamen voor, waarbij één patiënt de duivel tegen anderen hoorde praten. In de vroege fase van hun ziekte werd bij zes patiënten een depressie en bij drie een psychotische stoornis gediagnosticeerd. Zes patiënten werden in eerste instantie verwezen naar een psychiater en slechts drie naar een neuroloog. Gedurende het beloop van hun ziekte werden negen patiënten opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis. Medicamenteuze behandeling met antipsychotica, antidepressiva en

benzodiazepinen had weinig effect. Ook bij de gevallen die later werden beschreven, vormen psychiatrische symptomen vroeg in het ziektebeeld een consistente bevinding (Will e.a. 2000a).

Niet alleen wat betreft de prominente plaats van psychiatrische symptomen en sensibele stoornissen, maar ook in andere opzichten wijkt vCJ af van 'klassieke' CJ. Bij vCJ is sprake van meer uitgebreide deposities van prioneiwit, bij lichtmicroscopisch routineonderzoek waarneembaar als zogenaamde 'plaque' (Will e.a. 1996). Deze structuren worden bij 'klassieke' CJ (bijna) nooit gevonden (Will e.a. 1996). Ze vertonen echter grote overeenkomst met plaques die gezien worden bij kuru, een verworven prionziekte die werd overgedragen tijdens kannibalistische overlijdensrituelen, zoals die tot de jaren vijftig onder de Papoea's op Nieuw-Guinea plaatsvonden (Collinge & Palmer 1997). Daarnaast heeft vCJ, met een gemiddelde overleving van veertien maanden, een meer geprotraheerd beloop en treedt het beduidend vroeger in het leven op: gemiddeld rond het dertigste levensjaar (Will e.a. 1996). Dat patiënten met vCJ vaak naar een psychiater en niet naar een neuroloog verwezen werden, kan mede worden verklaard doordat de neurologische verschijnselen zich minder snel ontwikkelden, waardoor psychiatrische verschijnselen het beeld langer bleven bepalen. Ook de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart zou een rol kunnen spelen: bij jongere patiënten denkt men immers minder snel aan een neurodegeneratieve aandoening.

Overdracht Blootstelling aan onder meer hersenweefsel van met BSE besmette runderen kan bij de mens leiden tot vCJ (Johnson & Gibbs 1998; Collinge 1999; Scott e.a. 1999). De incubatietijd is waarschijnlijk lang: schattingen lopen uiteen van vier tot veertig jaar (Collinge 1999). Aangenomen wordt dat orale transmissie (consumptie) het belangrijkste is, maar besmetting via bijvoorbeeld de conjunctivae is ook een mogelijkheid (Collinge 1999). Bepalende factoren bij transmissie zouden zijn: dosis, route en geneti-

sche kwetsbaarheid van het individu (Collinge 1999). Het belang van deze laatstgenoemde factor blijkt uit het feit dat 100% van de patiënten met vCJ homozygoot is voor methionine op codon 129 (dat codeert voor methionine of valine) van het prioneiwitgen, terwijl dit percentage in de totale bevolking 28% is (Collinge & Palmer 1997).

Diagnostiek De diagnostische hulpmiddelen die worden gebruikt bij CJ, in het bijzonder het EEG en het liquoronderzoek, blijken bij vCJ niet goed bruikbaar (Will e.a. 2000a). Zo worden bij vCJ juist niet de voor CJ kenmerkende EEG-afwijkingen gevonden (wat overigens wel onderscheid tussen beide vormen mogelijk maakt) en is het bepalen van het 14-3-3-eiwit in de liquor bij vCJ minder sensitief en niet onderscheidend tussen CJ en vCJ, terwijl CJ differentiaaldiagnostisch de belangrijkste overweging is (zie tabel 1). Wel is er bij vCJ op de MRI-scan frequent een afwijking in het pulvinar van de thalamus te zien. De sensitiviteit van dit pulvinar sign bedraagt 78% en de specificiteit 100% (Zeidler e.a. 2000). Deze afwijking maakt ook deel uit van de diagnostische criteria voor vCJ zoals die in Engeland gehanteerd worden door de National CJD Surveillance Unit (Will e.a. 2000a), waarin ook de afwezigheid van voor CJ kenmerkende EEG-afwijkingen is opgenomen. Over de testeigen-

schappen van de bepaling van het propionieiwit in tonsillair biopsiemateriaal is er tot op heden onvoldoende informatie (Will e.a. 2000a). Ook het verrichten van hersenbiopsie lijkt, door de hiermee verbonden risico's, de kans op fout-negatieve resultaten en het voorhanden zijn van goede, non-invasieve, alternatieven, op dit moment geen zinvolle procedure (Will e.a. 2000a). Het bepalen van het codon-129-genotype heeft waarschijnlijk eveneens weinig diagnostische waarde, aangezien mensen met een ander genotype de aandoening in de toekomst mogelijk alsnog kunnen krijgen (Will e.a. 2000a). Gedurende de vroege fase kunnen de volgende symptomen alert maken op een onderliggende neurologische aandoening: cognitieve stoornissen, aanhoudende pijn in de ledematen met paresthesiën of dysesthesiën, dysartrie en visuele stoornissen. Er zijn aanwijzingen dat in de vroege fase ook neuropsychologisch onderzoek van waarde is (Will e.a. 2000a).

Voorzorgsmaatregelen Dat aan CJ een infectieus agens ten grondslag kan liggen was reeds bekend. Zo zijn er tientallen gevallen beschreven waarin CJ langs iatrogene weg werd overgebracht door behandeling met besmet menselijk groeihormoon (Prusiner 1993). Infectie heeft eveneens door transplantatie van dura mater en

TABEL 1 Aanvullende diagnostiek bij de nieuwe variant van Creutzfeldt-Jakob-ziekte

Diagnosticum	Waarde
MRI	Sensitiviteit 78%, specificiteit 100%.
EEG	Geen van de voor CJ kenmerkende afwijkingen. Differentieert tussen CJ en vCJ.
14-3-3-eiwit in liquor	Minder sensitief voor vCJ dan voor CJ. Differentieert niet tussen vCJ en CJ.
Tonsillaire biopsie (prioneiwit)	Onvoldoende bekend over sensitiviteit en specificiteit.
Hersenbiopsie	Mede gezien risico's geen plaats binnen diagnostiek.
Genotypering (codon 129)	Niet bruikbaar, aangezien andere genotypen later ziekte kunnen ontwikkelen.
Neuropathologie	Goede differentiatie tussen verschillende vormen CJ. Noodzakelijk voor definitieve diagnose.
Overig neurologisch onderzoek	Van belang voor differentiaaldiagnostiek van overige aandoeningen.

waarschijnlijk ook via (neuro)chirurgisch instrumentarium plaatsgevonden (Prusiner 1993). Gebleken is dat de prionen zeer resistent zijn tegen allerlei decontaminatiemethoden. Hierdoor zijn uitgebreide voorzorgsmaatregelen noodzakelijk bij mogelijke blootstelling aan infectieus materiaal (Van Everbroeck e.a. 1999). Bij de klinische verzorging van vCJ-patiënten zijn echter, op grond van de momenteel beschikbare gegevens, geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig: lichaamsvochten zoals urine en zweet gelden als niet-infectieus (Van Everbroeck e.a. 1999).

Verondersteld wordt dat de mens vooral eind jaren tachtig aan BSE-prionen is blootgesteld (Will e.a. 1996). Tot op heden is de hausse aan gevallen van vCJ, die door sommigen gevreesd werd, uitgebleven. Gezien de lange incubatietijd, die bovendien mogelijk afhankelijk van het codon-129-genotype varieert, is het echter onduidelijk wat dit voor de toekomst betekent. Daarbij is het onzeker of de mogelijke infectiebron tot de 'gekke koe' beperkt is. Zo kan het zijn dat het BSE-agens niet alleen de soortgrens van koe naar mens heeft overschreden, maar ook andere diersoorten heeft geïnfecteerd. Contact met deze soorten zou voor de mens eveneens een bedreiging kunnen vormen (Collinge 1999). De mogelijkheid van overdracht via bloed(producten) heeft veel onrust veroorzaakt in de wereld van de transfusiegeneskunde. Hoewel er voorts nog geen enkele aanwijzing is dat dergelijke overdracht daadwerkelijk heeft plaatsgevonden, blijft alertheid geboden.

CONCLUSIE

Naast de bekende vorm van CJ bestaat er een nieuwe variant, vCJ. Het is mogelijk dat zich in de komende jaren meer gevallen van vCJ zullen voordoen. Wellicht is het uitblijven van duidelijke tekenen hiervan op dit moment geruststellend. Aangezien bij vCJ-patiënten vroeg in het ziektebeloop psychiatrische symptomen blijken voor te komen en de neurologische afwijkingen zich langzamer ontwikkelen, zou in de toekomst

een (belangrijk) deel van deze patiënten in eerste instantie naar een psychiater verwezen kunnen worden. Bovendien zou in tweede instantie een deel van de patiënten psychiatrische behandeling behoeven in een neuropsychiatrische setting. De psychiatrische symptomen zijn divers. Zij kunnen echter, in combinatie met vooral persisterende sensibele stoornissen, de clinicus wijzen op de onderliggende oorzaak. In de aanvullende diagnostiek neemt na het neurologisch onderzoek het MRI-onderzoek de belangrijkste plaats in. Op grond van de huidige kennis omtrent infectierisico's hoeft men bij de verzorging van vCJ-patiënten geen bijzondere voorzorgsmaatregelen te nemen.

LITERATUUR

- Alperovitch, A., Brown, P., Weber, T., e.a. (1993). Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe in 1993. *The Lancet*, 343, 918.
- Collee, J.G. (1993). BSE: stocktaking 1993. *The Lancet*, 342, 790-793.
- Collinge, J., & Palmer, M.S. (1997). Human prion diseases. In J. Collinge & M.S. Palmer (red.), *Prion Diseases* (pp. 18-56). Oxford/New York/Tokyo: Oxford University Press.
- Collinge, J. (1999). Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet*, 354, 317-323.
- Everbroeck, B. van, Pals, P., & Cras, P. (1999). Voorzorgsmaatregelen bij omgang met patiënten en laboratoriummonsters besmet met de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 1511-1514.
- Hill, A.F., Desbruslais, M., Joiner, S., e.a. (1997). The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature*, 389, 448-450.
- Ironside, J.W., & Bell, J.E. (1997). Pathology of prion diseases. In J. Collinge & M.S. Palmer (red.), *Prion Diseases* (pp. 57-88). Oxford/New York/Tokyo: Oxford University Press.
- Johnson, R.T., & Gibbs, C.J. (1998). Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *The New England Journal of Medicine*, 339, 1994-2004.
- Medori, R., Tritschler, H.-J., LeBlanc, A., e.a. (1992). Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *The New England Journal of Medicine*, 326, 444-449.
- Prusiner, S.B. (1993). Genetic and infectious prion diseases. *Archives of Neurology*, 50, 1129-1153.

- Scott, M.R., Will, R., Ironside, J., e.a. (1999). Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 15137-15142.
- Will, G.R., & Matthews, W.B. (1984). A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970-79 I. Clinical features. *Journal of Neurological Neurosurgery Psychiatry*, 47, 134-140.
- Will, R.G., Ironside, J.W., Zeidler, M., e.a. (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the U.K. *The Lancet*, 347, 921-925.
- Will, R.G., Zeidler, M., Stewart, G.E., e.a. (2000a). Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology*, 47, 575-582.
- Will, R.G., Ironside, J.W., Knight, R.S.G., e.a. (2000b). Figures for the number of confirmed cases of the new variant of CJD and referrals of suspected cases of CJD to the surveillance unit over the last five years. Internet, <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm>.
- Zaaijer, H.L. (2000). Bovine spongiforme encefalopathie en de veiligheid van voedsel. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 144, 1052-1057.
- Zeidler, M., Johnstone, E.C., Bamber, R.W.K., e.a. (1997). New variant Creutzfeldt-Jakob disease. Psychiatric features. *The Lancet*, 350, 908-910.
- Zeidler, M., Sellar, R.J., Collie, D.A., e.a. (2000). The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet*, 355, 1412-1418.

AUTEUR

G. MEYNEN is arts-assistent.

W.J.G. HOOGENDIJK is psychiater, verbonden aan de PCA/Valeriuskliniek van de Vrije Universiteit Amsterdam.

W.A. VAN GOOL is neuroloog bij het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

Correspondentieadres: G. Meynen, Lassusstraat 2, 1075 GV Amsterdam.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-8-2000.

SUMMARY

A psychiatric perspective of new variant Creutzfeldt-Jakob disease – G. Meynen, W.J.G. Hoogendijk, W.A. van Gool –

Creutzfeldt-Jakob disease is a neurodegenerative disorder characterised by a rapidly progressing dementia and early neurological symptoms. Recently it was established that exposure to meat contaminated with bovine spongiform encephalopathy (BSE) may cause a new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in which prominent psychiatric symptoms may be found, notably in the early phase. Recognition of this disease in an early stage is therefore of importance to psychiatric practice.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2001) 5, 343-347]

KEYWORDS bovine spongiform encephalopathy, psychiatric symptoms, variant Creutzfeldt-Jakob