

Het immuunsysteem en de ziekte van Alzheimer¹

E. VAN EXEL, P. EIKELENBOOM, H.C. COMIJS, C. KURNIAWAN,
M. FRÖLICH, J.H. SMIT, M.L. STEK, P. SCHELTENS; J.E. EEFSTING,
R.G.J. WESTENDORP

ACHTERGROND Tot op heden is het onduidelijk of vasculaire risicofactoren en erfelijk bepaalde ontstekingsreacties een oorzaak of een gevolg zijn van de ziekte van Alzheimer. Als kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer meer vasculaire risicofactoren en vaker heftiger ontstekingsreacties hebben dan kinderen van ouders zonder deze ziekte, zou dit een sterk argument zijn voor een causale relatie tussen vasculaire risicofactoren, een pro-inflammatoire cytokinerespons en de ziekte van Alzheimer.

DOEL Nagaan of kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer meer vasculaire risicofactoren en vaker heftiger ontstekingsreacties hebben dan kinderen van ouders zonder de ziekte van Alzheimer.

METHODE Vasculaire risicofactoren, pro-inflammatoire cytokines en het APOE-genotype werden bepaald bij 206 kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer en bij 200 kinderen van ouders zonder deze ziekte.

RESULTATEN APOE-ε4-dragerschap kwam vaker voor bij kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer (47 versus 21%). Bij deze kinderen werden op middelbare leeftijd ook een significant hogere bloeddruk en meer atherosclerose gemeten. Tevens was bij hen de pro-inflammatoire cytokinerespons significant hoger.

CONCLUSIE Hypertensie en een pro-inflammatoire cytokinerespons gemeten op middelbare leeftijd zijn erfelijk bepaalde dan wel vroege risicofactoren, die bijdragen aan het ontstaan van de ziekte van Alzheimer op latere leeftijd. Kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer zouden in aanmerking moeten komen voor screening op en behandeling van hypertensie om het ontstaan van de ziekte van Alzheimer op latere leeftijd te voorkomen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)9, 637-643]

TREFWOORDEN inflammatie, vasculaire risicofactoren, ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer ontstaan na het 70ste levensjaar is een complexe aandoening. Recente studies laten zien dat 56-79% van de ziekte van Alzheimer kan worden verklaard door erfelijke factoren (Harold e.a. 2009). Aangenomen wordt dat amyloïdeposities, die zijn opgebouwd uit bèta-amyloïdeiwitten, waarschijnlijk een belangrijke

rol spelen bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Verschillende studies suggereren echter dat niet alleen het bèta-amyloïd van belang is bij de ziekte van Alzheimer, maar dat ook ontstekingsreacties en vasculaire risicofactoren in belangrijke mate zouden kunnen bijdragen aan het ontstaan van de ziekte van Alzheimer (Berken-

bosch e.a. 1992; Eikelenboom & Veerhuis 1996).

In de hersenen van personen met de ziekte van Alzheimer worden in en rond de amyloïdplaques ontstekingsmediatoren gevonden. Deze ontstekingsmediatoren zijn: C-reactief proteïne (CRP), acutefase-eiwitten, complement, adhesiemoleculen en pro-inflammatoire cytokines (dit zijn kleine eiwitten die betrokken zijn bij de coördinatie van ontstekingsprocessen). Transversale (cross-sectionele) studies laten zien dat in het serum van personen met de ziekte van Alzheimer vaker dergelijke ontstekingsmediatoren aanwezig zijn dan bij controlepersonen zonder deze ziekte (Dik e.a. 2005). Slechts één prospectieve studie, met een beloop van 25 jaar, heeft laten zien dat een verhoogde CRP-waarde gemeten bij het begin van de studie, de kans op dementie op latere leeftijd verhoogt (Schmidt e.a. 2002).

Recente genetische studies laten zien dat genen van belang bij een pro-inflammatoire respons, welke coderen voor door ontsteking gealtereerde eiwitten, ook een rol spelen bij de ziekte van Alzheimer (Harold e.a. 2009; Lambert e.a. 2009). De bevindingen van de genoemde studies suggereren dat er een mogelijk oorzakelijk verband is tussen deze ontstekingsreacties, pro-inflammatoire cytokinerespons en de ziekte van Alzheimer.

Vasculaire risicofactoren zouden ook van belang kunnen zijn bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Epidemiologische studies laten zien dat vooral hypertensie op middelbare leeftijd een belangrijke voorspeller is voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer meer dan 25 jaar later (Qiu e.a. 2005). Voor andere vasculaire risicofactoren zoals hypercholesterolemie en type 2-diabetes is dit verband minder duidelijk (Kivipelto e.a. 2001; Shobab e.a. 2005).

Wij onderzochten welke bijdrage vasculaire risicofactoren en ontstekingsreacties in de vorm van een pro-inflammatoire cytokinerespons leveren aan de ziekte van Alzheimer. Hiertoe formuleerden wij de volgende vraagstellingen:

- Dragen vasculaire factoren en een pro-inflammatoire cytokinerespons bij aan de ziekte van Alzheimer?

- Is deze bijdrage erfelijk bepaald?

Wij onderzochten dit in een familiestudie. Familiestudies zijn verreweg het geschiktst voor dergelijk onderzoek, aangezien verschillen in vasculaire risicofactoren en de pro-inflammatoire cytokinerespons bij kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer en kinderen van ouders zonder deze ziekte op geen enkele wijze het gevolg kunnen zijn van de ziekte zelf. Kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer zijn namelijk wel belast met erfelijk bepaalde risicofactoren die bijdragen tot deze ziekte, maar zij hebben deze ziekte nog niet. Verschillen in risicofactoren maken een onderliggende erfelijk bepaalde aanleg daarom waarschijnlijk.

METHODE

Kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer werden gerekruteerd via het Alzheimercentrum van het VUmc. Dezen werden vergeleken met de kinderen van cognitief goed functionerende deelnemers uit de *Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)* en uit de *Leiden 85-plus Studie*. Onderzocht werd of er verschillen waren wat betreft vasculaire risicofactoren en ontstekingsreacties.

Vasculaire risicofactoren en APOE-genotype

De volgende vasculaire risicofactoren werden bepaald: bloeddruk, de mate van atherosclerose gemeten met de enkel-armindex, HbA_{1c}, glucose, totaal cholesterol, hdl- en ldl-cholesterol en triglyceriden. Tot slot bepaalden we het APOE-genotype.

Pro-inflammatoire cytokines

Door het toevoegen van endotoxine aan vol bloed (Van der Linden e.a. 1998) werd gekeken naar verschillen in de productiecapaciteit van pro- en anti-inflammatoire cytokines bij kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer en kinderen van ouders zonder deze ziekte. Hierbij werden de volgende cytokines onderzocht:

tumornecrosefactor- α , interleukine-1, interleukine-6, interleukine-8, interleukine-10 en interferon- γ . Tweelingstudies laten zien dat 60 tot 80% van de productie van pro- en anti-inflammatoire cytokines kan worden verklaard door erfelijke factoren (De Craen e.a. 2005).

Statistische analyse

Verschillen in vasculaire risicofactoren en de pro-inflammatoire cytokinerespons, gemeten bij kinderen van ouders met en zonder de ziekte van Alzheimer, werden geanalyseerd met robuuste lineaire-regressieanalyse. In de regressiemodellen werd gecorrigeerd voor de omvang van de familie, geslacht en leeftijd.

RESULTATEN

Er waren nauwelijks verschillen in demografische factoren en omgevingsfactoren tussen kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer en kinderen van ouders zonder deze ziekte. Het percentage vrouwen was in beide groepen gelijk, evenals het aantal mensen dat rookte. Daarnaast waren er geen verschillen in eetgewoonten of de mate van lichamelijke activiteit (tabel 1).

Wel werden er verschillen gevonden in leeftijd: de kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer

waren gemiddeld 1,5 jaar jonger dan de kinderen van ouders zonder deze ziekte (48,9 versus 51,6 jaar). Tevens hadden kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer gemiddeld één jaar minder schoolopleiding genoten (11,9 versus 12,9 jaar).

Daarnaast vonden we dat kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer significant vaker drager waren van het APOE- ϵ 4-allel (47 versus 21%).

Vasculaire risicofactoren

De bloeddrukgerelateerde vasculaire risicofactoren verschilden significant bij beide groepen; kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer hadden hogere bloeddrukken (tabel 2). Tevens werd bij hen een lagere enkel-armindex gevonden, wat erop wijst dat kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer meer atherosclerose hadden. Andere vasculaire risicofactoren waren hetzelfde in beide groepen (HbA_{1c}, glucose, totaal cholesterol, hdl- en ldl-cholesterol en triglyceriden).

Pro-inflammatoire cytokinerespons

Tabel 2 laat zien dat productie van pro-inflammatoire cytokines (heftige ontstekingsreactie) na stimulatie met endotoxine significant

TABEL 1 Demografische en klinische kenmerken van kinderen van ouders met en zonder de ziekte van Alzheimer (ZVA); gemiddelde met SD

	Ouder met ZVA (n = 206)	Ouder zonder ZVA (n = 200)	p
Demografische kenmerken			
Aantal vrouwen (%)	102 (50%)	105 (53%)	0,5
Gemiddelde leeftijd (jaren)	48,9 (0,75)	51,6 (0,48)	0,03
Jaren opleiding	11,9 (0,24)	12,9 (0,25)	0,004
Omgevingsfactoren			
Aantal rokers (%)	58 (27%)	53 (27%)	0,7
Vetiname*	43,2 (0,49)	42,8 (0,49)	0,5
Lichamelijke-activiteitsscore**	15,0 (1,17)	14,9 (1,19)	1,0
Mantelzorgstressscore	4,7 (0,37)	2,7 (0,33)	< 0,001
APOE- ϵ 4-dragerschap	46,5%	21,0%	< 0,001

*Geschatte vetiname per week.

**Totale score van de mate van lichamelijke activiteit per week.

TABEL 2 Gemiddelde bloeddrukgerelateerde vasculaire risicofactoren en ontstekingsreactie bij van kinderen van ouders met en zonder de ziekte van Alzheimer (ZVA)*

	Ouder met ZVA (n = 206)	Ouder zonder ZVA (n = 200)	p
Bloeddruk, mmHg			
Gem. arteriële bloeddruk	102	97	< 0,001
Systolische bloeddruk	131	126	0,006
Diastolische bloeddruk	87	83	< 0,001
Enkel-armindex	1,27	1,31	0,005
Productiecapaciteit van cytokines			
Interleukine 1 β ; pg/ml	13.091	10.548	< 0,001
Interleukine 1ra; pg/ml	10.695	11.030	0,5
Tumornecrosefactor- α ; pg/ml	8551	7147	0,008
Interleukine 6; pg/ml	96.031	88.226	0,04
Interleukine 8; pg/ml	26.888	23.523	0,2
Interleukine 10; pg/ml	5526	5022	0,06
Interferon- γ ; pg/ml	6369	4402	0,01

ra = receptorantagonist.

* Gemiddelden verkregen na robuuste lineaire regressie, na correctie voor geslacht, leeftijd en familiegroote.

hoger was bij kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer dan bij kinderen van ouders zonder deze ziekte. Er was geen significant verschil tussen de twee groepen in niet-gestimuleerde ontstekingsfactoren zoals CRP en interleukine-6 (data niet weergegeven).

DISCUSSIE

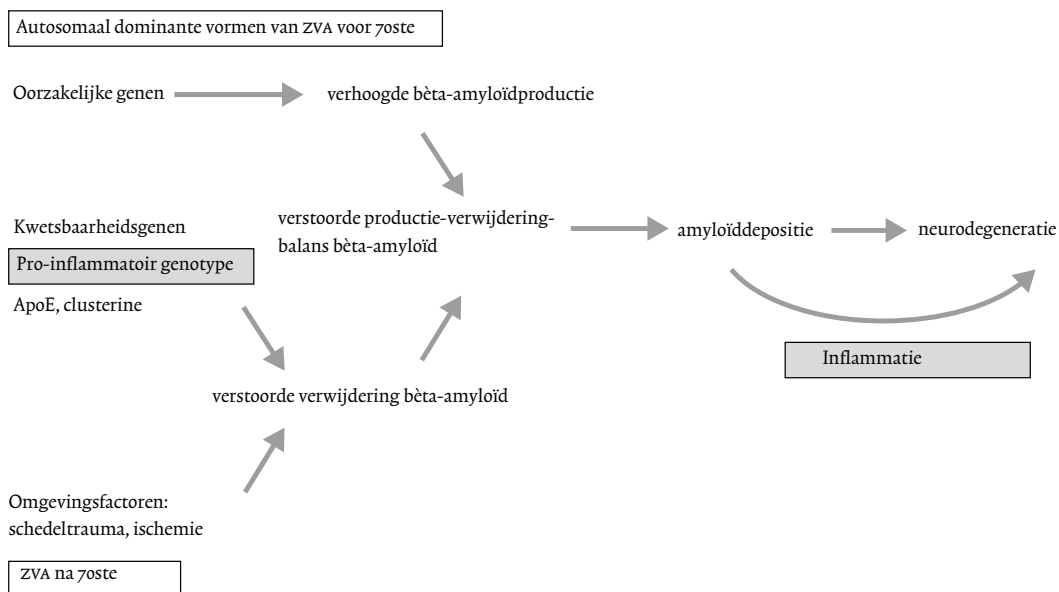
Deze familiestudie laat zien dat kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer ten opzichte van kinderen van ouders zonder deze ziekte vaker drager zijn van het APOE- ϵ 4-allel, een hogere bloeddruk hebben, meer atherosclerose hebben en een hogere pro-inflammatoire cytokinerespons (een heftiger ontstekingsreactie) hebben. Deze studie laat zien dat al deze erfelijk bepaalde risicofactoren bijdragen aan de ziekte van Alzheimer.

Voor- en nadelen van een pro-inflammatoire respons

Twee belangrijke vragen komen uit dit onderzoek naar voren: 'waarom en hoe draagt een pro-inflammatoire respons bij aan de ziekte van Alzheimer?' (Finch & Morgan 2007).

De 'waarom'-vraag kunnen we beantwoorden wanneer we de rol van het immuunsysteem bezien vanuit een evolutionair perspectief (Kirkwood & Austad 2000; Williams 1957). Belangrijk hierbij is de aanname dat ons immuunsysteem primair bestaat om de overlevingskans onder ongunstige omstandigheden zo groot mogelijk te maken. In omstandigheden die gepaard gaan met een hoge zuigelingen- of kindersterfte ten gevolge van infectieziekten (zoals in derdewerldlanden of in westerse landen voor de industriële revolutie) is het daarom een voordeel om te beschikken over een pro-inflammatoire respons. Evolutionaire theorieën veronderstellen daarom dat genen die vroeg in het leven gunstige gevolgen hebben eerder geïncorporeerd worden in het genoom dan genen zonder dit voordeel (Kirkwood & Austad 2000; Williams 1957). Dit zal zelfs gebeuren indien deze genen op latere leeftijd schadelijke gevolgen hebben. Selectie voor genen die bijdragen aan een pro-inflammatoire respons past binnen de gedachte dat, afhankelijk van de leeftijd, genen meerdere effecten hebben. Bij een pro-inflammatoire respons zijn die effecten op jonge leeftijd gunstig, terwijl ze ongunstig zijn bij het ouder

FIGUUR 1 Schematische weergave van de relatie tussen ontsteking, bèta-amyloïd en neurodegeneratie. Bij de ziekte van Alzheimer (ZVA) die vóór het 70ste levensjaar ontstaat en die grotendeels autosomaal dominant bepaald is, is er een oorzakelijk gevolg van overproductie van het bèta-amyloïd en het ontstaan van de ziekte. De ZVA die ná het 70ste levensjaar ontstaat, is een multifactoriële aandoening die het gevolg is van enerzijds genetische kwetsbaarheden (die samenhangen met de aan- en afvoer van lipoproteïnen, APOE en ontstekingsfactoren) en anderzijds van omgevingsfactoren (zoals vasculaire schade en trauma). Door deze combinatie van oorzaken is er waarschijnlijk een probleem in de afvoer van het bèta-amyloïd. Dit leidt tot amyloïddeposities en vervolgens tot neurodegeneratie. Ook bij deze laatste stap lijken ontstekingsfactoren en inflammatie een belangrijke rol te spelen aangezien amyloïddeposities op zich weer leiden tot een ontstekingsreactie. Een recent voorbeeld (van belang bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer na het 70ste) waarin pro-inflammatoire eigenschappen en een verstoorde afvoer van bèta-amyloïd samenkomen, is clusterine, een transporteiwit verantwoordelijk voor de afvoer van bèta-amyloïd en verantwoordelijk voor onder andere fagocytose (Thambisetty e.a. 2010).



worden. Dit fenomeen wordt ook wel pleiotropie genoemd. Een van de nadelen van een pro-inflammatoire respons is het ontstaan van de ziekte van Alzheimer op latere leeftijd.

In figuur 1 geven wij onze visie op de vraag: hoe draagt een pro-inflammatoire respons bij aan de ziekte van Alzheimer? Wij gaan ervan uit dat bij de ziekte van Alzheimer die na het 70ste levensjaar ontstaat, een veranderd evenwicht in de productie en de opruiming van het bèta-amyloïd een cruciale stap is in de pathogenese van deze ziekte.

Implicaties

Hypertensie en een pro-inflammatoire cyto-kinerespons gemeten op middelbare leeftijd zijn

vroege dan wel erfelijke risicofactoren die bijdragen aan het ontstaan van de ziekte van Alzheimer op latere leeftijd. De belangrijkste implicatie van deze bevindingen is dat preventie gericht op vasculaire risicofactoren en een pro-inflammatoire respons zou moeten leiden tot een lagere incidentie van de ziekte van Alzheimer. Wij pleiten er dan ook voor om kinderen van ouders met de ziekte van Alzheimer in aanmerking te laten komen voor screening op en behandeling van hypertensie om het ontstaan van de ziekte van Alzheimer op latere leeftijd te voorkomen.

Een tweede implicatie van deze studie is dat de zoektocht naar geneesmiddelen met een ontstekingsremmende werking moet worden voortgezet. Dit ondanks de niet-succesvolle uitkomsten

van klinische trials met ontstekingsremmende middelen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of mensen met lichte cognitieve problemen. Wij verwachten dat deze trials wel succesvol zullen zijn indien men start met het gebruik van ontstekingsremmende middelen bij mensen met een pro-inflammatoire respons in de levensfase waarin nadelige effecten van deze respons gaan overheersen, namelijk op middelbare leeftijd.

NOOT

1 Dit artikel is een bewerking van een artikel gepubliceerd in *Archives of General Psychiatry* (2009; 66: 1263-70), getiteld 'Vascular factors and markers of inflammation in offspring with a parental history of late-onset Alzheimer's disease'.

 Deze studie werd gefinancierd door de National Institutes of Health (vs) en door de Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek.

LITERATUUR

Berkenbosch F, Biewenga J, Brouns M, Rozemuller JM, Strijbos P, van Dam AM. Cytokines and inflammatory proteins in Alzheimer's disease. *Res Immunol* 1992; 146: 657-63.

Craen AJ de, Posthuma D, Remarque EJ, van den Biggelaar AH, Westendorp RG, Boomsma DI. Heritability estimates of innate immunity: an extended twin study. *Genes Immun* 2005; 6: 167-70.

Dik MG, Jonker C, Hack CE, Smit JH, Comijs HC, Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology* 2005; 64: 1371-7.

Eikelenboom P, Veerhuis R. The role of complement and activated microglia in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 673-80.

Finch CE, Morgan TE. Systemic inflammation, infection, apoe alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr Alzheimer Res.* 2007; 4: 185-9.

Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, e.a. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088-93.

Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000; 408: 233-8.

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, e.a. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's

disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-51.

Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, e.a. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094-9.

Linden MW van der, Huizinga TW, Stoeken DJ, Sturk A, Westendorp RGJ. Determination of tumor necrosis factor-alpha and IL-10 production in whole blood stimulation system: assesment of laboratory error and individual variation. *J Immunol Methods* 1998; 21: 63-71.

Schmidt R, Schmidt H, Curb DJ, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: A 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging study. *Ann Neurol* 2002; 52: 168-74.

Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 841-52.

Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L, Hye A, Campbell J, Zhang Y, e.a. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 739-48.

Williams GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 1957; 11: 389-411.

Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-99.

AUTEURS

ERIC VAN EXEL is psychiater en onderzoeker bij het EMGO-instituut en de Afdeling Psychiatrie, GGZ inGeest/VUMc, Amsterdam.

PIET EIKELENBOOM is hoogleraar Ouderenspsychiatrie, Afdeling Psychiatrie, GGZ inGeest/VUMc, en Afdeling Neurologie, AMC, Amsterdam.

HANNIE C. COMIJS is GZ-psycholoog en senioronderzoeker, Afdeling Psychiatrie, GGZ inGeest/VUMc, Amsterdam.

CLARA KURNIAWAN is arts in opleiding tot psychiater, Afdeling Psychiatrie, GGZ inGeest/VUMc, Amsterdam.

MARIJKE FRÖLICH is klinisch chemicus, Afdeling Klinische Chemie, LUMC, Leiden.

JOHANNES H. SMIT is hoogleraar Methodologie van longitudinaal psychiatrisch onderzoek, Afdeling Psychiatrie, GGZ inGeest/VUMc, Amsterdam.

MAX STEK is hoogleraar Ouderenspsychiatrie, Afdeling Ouderenspsychiatrie, GGZ inGeest/VUMc, Amsterdam.

PHILIP SCHELTENS is hoogleraar Neurologie, Afdeling Neurologie, VUmc, Amsterdam.

JAN E. EEFSTING is hoogleraar Verpleeghuisgeneeskunde, Afdeling Verpleeghuisgeneeskunde, VUmc, Amsterdam.

RUDI G.J. WESTENDORP is hoogleraar Ouderengeneeskunde, LUMC, Leiden.

Correspondentieadres: dr. Eric van Exel, VUmc/GGZ inGeest, Osdorpplein 88o, 1068 TD Amsterdam.

E-mail: e.vexel@vumc.nl en e.vanexel@ggzingeest.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-8-2010.

SUMMARY

The immune system and Alzheimer's disease – E. van Exel, P. Eikelenboom, H.C. Comijs, C. Kurniawan, M. Frölich, J.H. Smit, M.L. Stek, P. Scheltens; J.E. Eefsting, R.G.J. Westendorp –

BACKGROUND It has still not been established unequivocally whether vascular risk factors and inflammatory reactions, determined by heredity, are a cause or a result of Alzheimer's disease (AD). If the offspring of parents with AD have more risk factors and more frequent and severe inflammatory reactions than the offspring of parents without AD, this argues strongly in favor of a causal relationship between vascular risk factors, a pro-inflammatory cytokine response and AD.

AIM To determine whether the offspring of parents with AD have more risk factors and more frequent and severe inflammatory reactions than the offspring of parents without AD.

METHOD Vascular risk-factors, pro-inflammatory cytokines and the APOE genotype were determined in 206 offspring of parents with AD and in 200 offspring of parents without AD.

RESULTS Offspring of parents with AD carried more APOE epsilon4 than offspring of parents without AD (47% vs 21%). Middle-aged offspring of parents with a history of AD also had higher blood pressure and a greater atherosclerotic burden than the offspring of parents without AD. Also their response to the pro-inflammatory cytokine was significantly higher.

CONCLUSION Hypertension and an inherited pro-inflammatory cytokine profile in middle-age are early risk factors that contribute to the development of AD in old age. Offspring with a parental history of AD should therefore be offered screening and treatment for hypertension and have their blood pressure checked so that the development of AD in old age can be prevented.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)9, 637-643]

KEY WORDS Alzheimer's disease, inflammation, vascular factors