

Moleculair-biologische en genetische aspecten van dementie

door N.J.B. Scheepers en P. Eikelenboom

Gepubliceerd in 1995, no. 3

Samenvatting

Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek met behulp van nieuwe geavanceerde technologieën heeft de laatste tien jaar meer inzicht verschaft in de moleculair-biologische en genetische basis van dementie. Door de ontrafeling van pathogenetische processen is de visie op dementie als een onbegrepen degeneratief proces veranderd. In dit artikel bespreken wij van vier dementiële ziektebeelden deze recente ontwikkelingen. Aan bod komen de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Huntington, de ziekte van Creutzfeldt-Jacob en de ziekte van Pick. Wat opvalt is dat veel onderzoek wordt verricht bij geselecteerde patiëntengroepen met een specifieke doch zeldzame genetische vulnerabiliteit. De bevindingen blijken echter ook van groot belang te zijn voor het onderzoek naar de pathogenese van solitair voorkomende, niet familiale vormen van dementie.

Tot slot wordt stilgestaan bij de consequenties van het huidige onderzoek voor de toekomst. Naast optimisme is daarbij ook sprake van bezorgdheid vanwege de medisch-ethische aspecten waarmee het onderzoek ons confronteert.

Inleiding

Dementie wordt doorgaans beschreven als een in de loop van het leven optredend verval van intellectuele functies waarvan de oorzaak is gelegen in een organisch-cerebraal ziekteproces. De prevalentie neemt toe met de leeftijd en varieert van 0,7% in de leeftijdsgroep van 60 tot 65 jaar tot meer dan 30% in de leeftijdsgroep van 90 jaar en ouder (Jorm 1990).

En de loop van de tijd is een groot aantal verschillende dementiële ziektebeelden beschreven. In de eerste decennia van deze eeuw werden deze beelden gerekend tot de groep van de degeneratieve dementieën. Een verklaringsmodel ontbrak en de verschillende beelden werden onderverdeeld op basis van klinische en neuropathologische criteria. Van een aantal ziektebeelden bleek dat ze zowel familiair als solitair voorkomen.

De laatste 15 jaar heeft zich een verandering voorgedaan in het denken over dementie. Door fundamenteel wetenschappelijk onderzoek met behulp van moleculair-biologische, genetische en immuun-histochemische technieken heeft men meer inzicht gekregen in de moleculaire en genetische basis van een aantal dementiële ziektebeelden. Het bleek in enkele gevallen mogelijk de moleculaire pathogenese te reconstrueren en de genetische basis te verhelderen.

Van een viertal klinisch relevante vormen van dementie willen wij deze nieuwe inzichten bespreken.

De ziekte van Alzheimer

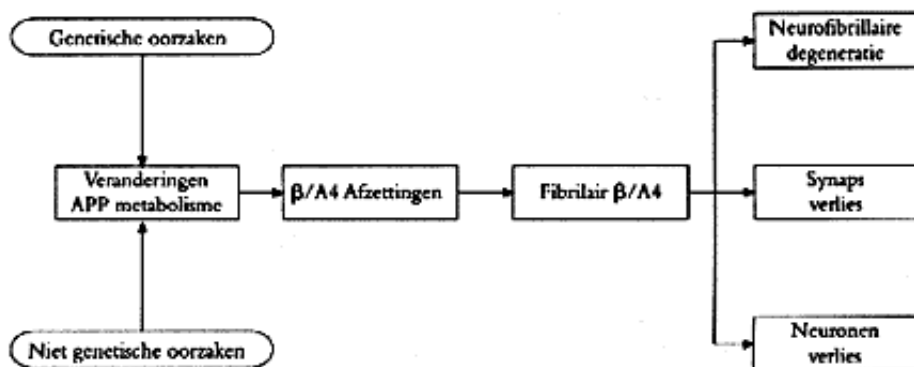
De ziekte van Alzheimer kan gezien worden als de belangrijkste oorzaak van dementie op oudere leeftijd. Zij wordt gediagnostiseerd in meer dan 50% van het totale aantal dementieën. De incidentie neemt dramatisch toe met de leeftijd (Jorm 1990).

Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een langzaam progressief verval van intellectuele functies. Als eerste symptoom wordt doorgaans het onvermogen gemeld om nieuwe informatie op te slaan. Visuospatieële vaardigheden kunnen reeds in een vroeg stadium zijn verminderd. Taalproblemen in de vorm van benoemingsstoornissen en in een latere fase begripsstoornissen komen vaak voor. Tekortkomingen in aangeleerde intellectuele functies zoals acalculie, agrafie, apraxie en een verminderd abstractievermogen zijn doorgaans aantoonbaar. Persoonlijke veranderingen variërend van onverschilligheid tot een toegenomen prikkelbaarheid kunnen voorkomen, evenals psychiatrische symptomen zoals een depressieve stemming of wanen (Cummings en Benson 1992).

Over etiologie en pathogenese van het ziektebeeld is reeds veel geschreven (Katzman en Jackson 1991). Een toxische oorzaak zoals aluminium is nooit overtuigend aangetoond. Theorieën over een 'slow virus infection' als oorzaak van deze vorm van dementie konden tot dusverre niet worden bewezen. Dat een genetische factor een oorzakelijke rol kon spelen was bekend, aangezien de ziekte soms in de familie voorkwam en het gegeven dat patiënten met het syndroom van Down een groot risico hebben om de ziekte van Alzheimer te krijgen (Evenhuis 1990). Een verstoring op neurotransmissieniveau is aannemelijk gemaakt, waarbij met name veel aandacht is besteed aan de verstoorde cholinerge transmissie (Dillman 1990). Omdat hierbij echter diverse neurotransmittersystemen betrokken lijken te zijn, is dit model voor de praktijk minder relevant gebleken.

De laatste jaren heeft de aandacht zich verplaatst naar de neuropathologische basis van de ziekte van Alzheimer, die bestaat uit afzettingen in de hersenen van abnormale fibrillen. Een accumulatie van deze fibrillen wordt gevonden in de seniele plaques en neurofibrillaire tangles die reeds door Alzheimer in 1907 werden beschreven. De plaques en tangles werden lange tijd beschouwd als het eindpunt van een onbekend ziekteproces. De laatste jaren heeft er fundamenteel onderzoek plaatsgevonden naar de aard en samenstelling van deze afwijkingen. Dit heeft geleid tot nieuwe inzichten in de moleculaire pathogenese van de ziekte van Alzheimer.

De belangrijkste component waaruit de seniele plaques en neurofibrillaire tangles zijn opgebouwd is het $\beta/A4$ -eiwit. Dit eiwit bestaat uit 42 aminozuren en is een fragment, afkomstig van een groter eiwitmolecuul: het β -amyloid-precursor-proteïne (APP). Het APP is een neuronaal membraan eiwit en ligt voor het grootste deel extracellulair. In tegenstelling tot wat in eerste instantie werd aangenomen is de productie van $\beta/A4$ -eiwit niet pathologisch. Recent onderzoek heeft aangetoond dat dit eiwit een normaal stofwisselingsproduct is en o.a. te vinden is in serum en liquor cerebrospinalis (Haass e.a. 1992). Een belangrijke vraag is welke factoren verantwoordelijk zijn voor de amyloïdogene afbraak die tot plaquevorming leidt.



Figuur: Pathogenetische cascade van de ziekte van Alzheimer

Nadere beschouwing maakt aannemelijk dat de neuropathologische afwijkingen het resultaat zijn van een pathogenetische cascade (zie figuur). Een verstoring van het APP-metabolisme leidt via amyloïdogene afbraak van APP tot afzettingen van β /A4-eiwit en de vorming van fibrillaire β /A4-structuren. Aangetoond is dat het β /A4-eiwit in staat is tot activering van het complementsysteem. Ontstekings- en complementfactoren vormen de basis van een chronisch inflammatoir proces in de omgeving van de plaques (Eikelenboom 1992). Het gevolg hiervan is neurofibrillaire degeneratie met de vorming van cytoskeletresten, verlies van synapsen en uitval van neuronen.

Erfelijkheidsonderzoek heeft aan de basis gestaan van de speurtocht naar de pathogenetische aspecten die deze cascade op gang brengen. Een eerste onderzoekslijn heeft zich gericht op de aard en herkomst van het APP. Inmiddels is bekend dat het APP gecodeerd wordt door een gen op chromosoom 21. Bij een aantal families met een zeldzame preseniele vorm van de ziekte van Alzheimer zijn puntmutaties van het APP-gen op chromosoom 21 aangetoond, die een verandering van de samenstelling van het APP-molecuul tot gevolg hebben. Het veranderde APP blijkt de amyloïdogene afbraak te bevorderen. (Goate e.a. 1991, Kosik 1992). Dit faciliteert mogelijk het ontstaan van de seniele plaques. Patiënten met het syndroom van Down (trisomie 21) vertonen een toegenomen productie van APP op basis van een verhoogde genexpressie (Mullan e.a. 1993).

Bij families met een late-onset-variant van de ziekte van Alzheimer blijkt er een relatie te zijn met het apolipoproteïne E (ApoE) waarvan de aanwezigheid in seniele plaques middels immunohistochemische technieken is aangetoond. Het ApoE, o.a. geproduceerd door astrocyten en oligodendrocyten, bindt zich aan het β /A4-eiwit. In het kader van zijn functie bij het lipidentransport beïnvloedt dit eiwit mogelijk transport, afbraak en aggregatie van het β /A4 (Strittmatter e.a. 1993). Van het ApoE zijn drie iso-vormen beschreven die het produkt zijn van drie verschillende allelen (e2, e3 en e4) van het gen op chromosoom 19. Deze drie iso-vormen zijn de basis voor zes mogelijke genotypen: drie homozygote (e2/e2, e3/e3, e4/e4) en drie heterozygote (e2/e3, e2/e4, e3/e4). De prevalentie van het e4-allel in de algemene bevolking is 16%, en daarmee gering vergeleken met de prevalentie van het e3/e3-genotype, die 60% bedraagt. Bij de groep patiënten met in de familie voorkomende late-onset-variant van de ziekte van Alzheimer bleek de prevalentie van het e4-allel 50% (Corder e.a. 1993). Bij de bestudeerde families bleek het risico op het krijgen van de ziekte van Alzheimer te variëren afhankelijk van het aanwezige genotype. Voor familieleden met de heterozygote genotypen e2/e4 en e3/e4 bedroeg dit risico respectievelijk 20% en 48%. Voor hen met het homozygote genotype e4/e4 bleek het risico zelfs 91%. Tevens daalde de gemiddelde leeftijd waarop de ziekte zich manifesteerde van 84 jaar bij de mensen met slechts één e4-allel tot 68 jaar bij degenen met twee e4-allelen.

Niet alleen bij de familiale vorm van de ziekte van Alzheimer blijkt het ApoE e4-allel een belangrijke risico-indicator te zijn. Inmiddels zijn er aanwijzingen dat in groepen Alzheimerpatiënten het betreffende e4-allel ongeveer drie maal zo vaak voorkomt vergeleken met gezonde controlegroepen uit dezelfde leeftijdscategorie (Poirier e.a. 1993).

Behalve families met mutaties in het APP-gen en het syndroom van Down (chromosoom 21), en families met een verhoogde ApoE e4-allel frequentie (chromosoom 19), die alle hun relatie met het β /A4-metabolisme gemeenschappelijk hebben, is een aantal families beschreven waarbij geen relatie aangetoond kon worden met de genoemde chromosomen. Hoewel het betrokken gen nog niet gevonden is, is men van mening dat dit zich bevindt op de lange arm van chromosoom 14. Of er ook hier een relatie bestaat met het β /A4-metabolisme moet de toekomst uitwijzen. Een dergelijke bevinding zou de amyloïdhypothese extra ondersteunen.

Behalve de genetische factoren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer is ook onderzoek verricht naar mogelijke omgevingsfactoren. Een bekende – zij het zwakke – risicofactor voor het krijgen van de ziekte van Alzheimer is schedeltrauma. In dit geval zou de verhoogde interleukine-1-productie de link met het β /A4-metabolisme kunnen zijn. Van deze stof zijn zowel de verhoogde productie na schedeltrauma en hersenischemie als de beïnvloeding van de APP-synthese beschreven (Roberts e.a. 1991).

Samengevat: een gestoord APP-metabolisme en de vorming van β /A4-eiwit lijken in combinatie met een aantal bekende en enkele nog onbekende cofactoren een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer. De pathogenetische cascade kan in gang gezet worden door zowel genetische als niet-genetische factoren. De seniele plaques en neurofibrillaire degeneratie zijn het morfologisch substraat van dit proces en veroorzaken het verlies aan functionerende synapsen en neuronen. Onderzoek naar de genetische aspecten heeft geleid tot meer inzicht in de kwestie hoe verschillende factoren mogelijk op elkaar inwerken bij het ontstaan van de karakteristieke afwijkingen. Voor een aantal familiair voorkomende gevallen lijkt de genetische belasting de belangrijkste component te zijn, die vrijwel altijd leidt tot de ziekte. Bij de meeste mensen met de ziekte van Alzheimer is er sprake van een complexe interactie tussen verschillende factoren. Een aantal spelers in het pathogenetisch spel is inmiddels bekend. Maar omtrent de spelregels blijft voornamelijk onduidelijkheid bestaan.

De ziekte van Huntington

De ziekte van Huntington kan beschouwd worden als een degeneratieve ziekte van het centrale zenuwstelsel. Het is een familiair voorkomende ziekte gekenmerkt door chorea en dementie. De verdeling onder mannen en vrouwen is gelijk, met een prevalentie van 40 tot 70 per 1.000.000 inwoners. (Hogg e.a. 1979). De ziekte kent een autosomaal dominante overerving en kinderen van een patiënt hebben 50% kans op het krijgen van de ziekte. Genetisch gezien is er sprake van een volledige penetrantie. De leeftijd waarop de ziekte zich voor het eerst manifesteert wisselt echter aanzienlijk en loopt uiteen van vóór het twintigste levensjaar tot na het zestigste levensjaar.

Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door choreatische bewegingen die het gelaat, de hals, de ledematen en de romp kunnen betreffen. In het beloop van de ziekte treedt een verval van intellectuele functies op. De ontwikkeling van de chorea en het dementiesyndroom kunnen gepaard gaan met persoonlijkheidsveranderingen. Beschreven zijn prikkelbaarheid, verminderde zelfzorg en interesseverlies. Een scala van psychiatrische symptomatologie, variërend van stemmingsstoornissen tot psychotische fenomenen, kan het beeld compliceren (Watt en Seller 1993).

Het dementiesyndroom bij de ziekte van Huntington ontstaat doorgaans na de choreatische bewegingsstoornis. Klinisch betreft het een subcorticale dementie, gekenmerkt door een vertraging van het denken, vergeetachtigheid en apathie, in combinatie met motorische stoornissen. In een latere fase worden oordeels- en kritiekstoornissen gevonden en falen de patiënten doorgaans op taken die een beroep doen op planning en organisatie (Cummings e.a. 1992).

Neuropathologisch wordt de ziekte van Huntington gekenmerkt door een degeneratief proces dat zowel de basale ganglia als delen van de cortex aantast. De nucleus caudatus en het putamen vertonen vaak een uitgesproken atrofie. Tevens wordt verwijding van de voorhoornen van de laterale ventrikels gevonden. Histologisch onderzoek toont verlies van neuronen. De bevindingen zijn ernstiger en destructiever bij een sneller beloop en een vroeger begin van de ziekte (Myers e.a. 1988).

Het verval en de beschadiging van hersenweefsel resulteren in veranderingen op neurotransmitterniveau. Concentraties en verhoudingen van neurotransmitters verschuiven en er treedt een verlies van receptoren in verschillende neurotransmittersystemen op. Met name de inhibitorische functie van het GABA-erge systeem raakt in het ziekteproces ontregeld. Onderzoek naar de neuronen in het corpus striatum heeft aangetoond dat GABA hier een belangrijke rol als neurotransmitter vervult bij de inhibitie van bewegingsmechanismen (Dom e.a. 1976). Het GABA-erge systeem werkt daarbij samen met het dopaminerge en cholinerge systeem, waardoor bij normaal functioneren een evenwicht ontstaat en bewegingen gecontroleerd kunnen verlopen. Verstoring van dit evenwicht (door verlies van GABA-erge neuronen) leidt tot overactiviteit van de dopaminerge en cholinerge systemen en resulteert in de voor de ziekte van Huntington zo karakteristieke bewegingsstoornis (Sourkes 1976). Deze ontregeling van dopaminerge en cholinerge systemen verklaart mogelijk het regelmatig optreden van psychotische symptomen in het beloop van de ziekte.

Het onderzoek naar de ziekte van Huntington heeft zich de laatste jaren vooral toegespitst op de genetische basis van de ziekte. De relatie tussen het genetisch defect en het uiteindelijke neuronenvlies blijft voorsnog onduidelijk. Het veronderstelde pathogene eiwit dat het destructieve proces in gang zet, heeft men nog niet kunnen aantonen. De belangrijkste recente ontwikkelingen hebben betrekking op de lokalisatie van het betrokken gen.

Het lokaliseren van een gen op een chromosoom is een moeizame en tijdrovende bezigheid, zeker wanneer het eiwitprodukt onbekend is. Men maakt hierbij gebruik van 'reverse genetics' en 'positional cloning'-technieken (Strachnan 1992). In 1983 lukte het Gusella e.a. om op deze manier het vermoedelijke gen te lokaliseren op de korte arm (p) van chromosoom 4 in de sub-band 16.3 (4p16.3). Met behulp van recombinant-DNA-technieken was het mogelijk in dit vrij grote gebied een aantal markers te bepalen waardoor het gedetailleerder bestudeerd en in kaart gebracht kon worden. Een belangrijke doorbraak in de bestudering van deze regio op het vierde chromosoom werd in maart 1993 gemeld door de Huntington's Disease Collaborative Research Group. Het was deze groep onderzoekers gelukt een DNA-segment te isoleren (het IT15-gen) dat bij patiënten met de ziekte van Huntington een instabiel patroon toonde. De instabiliteit was gelegen in een zich herhalend trinucleotidepatroon met de DNA-sequentie CAG.

In de normale populatie bleek de lengte van deze (CAG)_n-sequentie te variëren van 11 tot 34 herhalingen. Bij patiënten met de ziekte van Huntington werden 37 tot 86 herhalingen van deze sequentie gevonden met een gemiddelde van 45 herhalingen (Gusella e.a. 1993).

Het aantal herhalingen, en daarmee de lengte van de (CAG)_n-sequentie, blijkt te correleren met de leeftijd waarop de ziekte manifest wordt. De meeste herhalingen van dit trinucleotidepatroon worden gevonden bij patiënten bij wie de ziekte zich vroeg manifesteert, hoewel de individuele spreiding bij een gegeven aantal herhalingen groot is. Opvallend is de bevinding dat, wanneer de instabiele (CAG)_n-sequentie wordt overgeërfd via de vader, het resulterende genetische defect bij het kind uit méér trinucleotideherhalingen bestaat dan het oorspronkelijke aantal (Gusella e.a. 1993). Genetisch onderzoek bij andere erfelijke spierziekten zoals de dystrophia myotonica, het fragile-X-syndroom en de spino-bulbare spieratrofie heeft inmiddels aan het licht gebracht dat ook daar vergelijkbare mechanismen in de vorm van een instabiele trinucleotideherhaling werkzaam zijn (Brook e.a. 1992, Kremer e.a. 1991, La Spada e.a. 1991).

Tot op heden is onduidelijk hoe de gevonden genetische abnormaliteit zich verhoudt tot het uiteindelijke ziekteproces. De (CAG)_n-sequentie codeert mogelijk een additionele polyglutamineketen in een nog onbekend eiwit. Dit zou kunnen leiden tot een verandering van de bindingsaffiniteit of tot inactivatie van een normaal 'Huntington-gen'. Een andere hypothese betreft de uitwerking van de trinucleotideherhaling op het messenger-RNA, waardoor de vertaling van DNA in eiwit verstoord

raakt. Hoewel veel nog onopgehelderd blijft, heeft het genetisch onderzoek een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontrafeling van het pathogenetisch proces.

De diagnostiek van de ziekte van Huntington kan door de ontdekking van de (CAG)_n-sequentie nauwkeuriger worden in vergelijking met de oude methode die gebruik maakte van DNA-markers. Met name wanneer lange trinucleotideherhalingen worden gevonden, kan de diagnose met redelijke zekerheid worden gesteld. Twijfel zal blijven bestaan bij personen bij wie het aantal herhalingen zich bevindt tussen de 34 en 38 (Gusella e.a. 1993).

De ziekte van Creutzfeldt-Jacob

De ziekte van Creutzfeldt-Jacob is een zeldzaam ziektebeeld met een incidentie van ongeveer één op de miljoen. De verdeling onder mannen en vrouwen is gelijk (Brown e.a. 1986). Het ziekteproces manifesteert zich doorgaans na het zestigste levensjaar, hoewel in de literatuur melding is gemaakt van gevallen waarbij de ziekte zich reeds voor het twintigste jaar ontwikkelde (Harries-Jones e.a. 1988). De ziekte verloopt snel progressief en leidt doorgaans binnen een jaar tot de dood.

Het klinisch beloop kent drie stadia. De eerste prodromale fase duurt enkele weken en wordt gekenmerkt door vage klachten van moeheid, slaapproblemen, verminderde eetlust en concentratiestoornissen. Vergeetachtigheid en depressieve klachten kunnen het beeld completeren. In de tweede fase, die enkele maanden kan duren, bepalen intellectuele achteruitgang en neurologische verschijnselen het beeld. Er is sprake van snel cognitief verval, resulterend in een dementiesyndroom. Hallucinaties en wanen kunnen voorkomen. Een grote variatie aan neurologische symptomatologie zoals ataxie, spasticiteit, rigiditeit, tremor, choreatische bewegingen, apraxie en corticale blindheid kan worden gevonden. Uiteindelijk wordt de derde fase bereikt, waarin de patiënt een ernstige demencie vertoont met rigiditeit en paralyse (Kirschbaum 1968). In de latere fasen van het beloop toont het EEG een kenmerkend patroon bestaande uit een traag achtergrondritme met repeterende scherpe golfcomplexen.

Het neuropathologisch substraat toont proliferatie en hypertrofie van astrocyten, degeneratie en verlies van neuronen, en spongiose van de grijze stof (Corsellis 1976). Deze bevindingen bezorgden het ziektebeeld zijn descriptieve naam: spongioforme encefalopathie. Amyloïdplaques zijn waargenomen bij ongeveer 10% van de patiënten met de ziekte van Creutzfeldt-Jacob (Gajdusek 1985). De ziekte van Creutzfeldt-Jacob vertoont fundamentele overeenkomst met een groep van zes andere ziektebeelden, waaronder het Gerstmann-Sträussler-Scheinkersyndroom en Kuru bij de mens, scrapie bij schapen en de spongioforme encefalopathie bij runderen. Traditioneel werden deze ziekten beschouwd als 'slow virus diseases' vanwege hun experimentele overdraagbaarheid. Uitgebreid onderzoek kon echter nooit een conventioneel virus als oorzaak aantonen. Prusiner ontdekte in het begin van de jaren tachtig kleine eiwitfragmenten waaruit het infectieus agens leek te bestaan. Hij noemde deze fragmenten 'small proteinaceous infectious particles' (prions) en de term 'human prion disease' werd geïntroduceerd als synoniem voor spongioforme encefalopathie (Prusiner 1992). Het gevonden infectieus agens bleek resistent te zijn tegen inactivatie door ultraviolet licht, ioniserende straling en verhitting. Bij verdere analyse kon in het infectieus agens geen DNA of RNA worden aangetoond. De opvatting dat het gevonden agens alleen uit eiwit zonder DNA of RNA zou bestaan, is echter nog steeds een omstreden hypothese.

Het concept van de 'prion disease' heeft wel een nieuwe impuls gegeven aan het onderzoek naar de moleculair-biologische en genetische basis van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob. Het onderzoek vindt plaats op het grensgebied van celbiologie, genetica en virologie. Er kon worden aangetoond dat voor het prion-eiwit een code bestaat op het genoom van chromosoom 20, het PrP-gen (Liao e.a. 1986). De normale functie van het hier gecodeerde prion-eiwit (PrP) is onbekend. Bij erfelijke vormen van de

ziekte van Creutzfeldt-Jacob, die ongeveer 10 tot 15% van het aantal gevallen uitmaken, kunnen veranderingen in het PrP-gen worden aangetoond. De veranderingen betreffen enerzijds puntmutaties in de genetische code (resultierend in eiwitsubstituties), anderzijds invoeging van abnormale octanucleotideherhalingen in het genoom. Beide veranderingen hebben de vorming van aggregaten van het PrP en amyloidplaques tot gevolg, wat leidt tot destructie van zenuwweefsel (Prusiner 1993).

Behalve de erfelijke variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob ten gevolge van mutaties in het PrP-gen, zijn er nog twee andere wegen waarlangs de ziekte zich kan manifesteren. In een aantal goed gedocumenteerde gevallen kon een infectieuze route worden aangetoond waarlangs patiënten in contact waren gekomen met exogene prionen. Gebruik van humaan groeihormoon, corneatransplantatie en implantatie van geïnfecteerde cerebrale elektroden, toegepast bij Creutzfeldt-Jacobpatiënten, bleken hierbij een fatale rol te hebben gespeeld (Fradkin 1991). De infectieuze route is het best onderzocht bij Kuru, waarvan het hoge voorkomen bij de oorspronkelijke bevolking van Papoea-Nieuw-Guinea gerelateerd bleek te zijn aan ritualistisch kannibalisme en de consumptie van Kuru-geïnfecteerde hersenen (Gajdusek 1957). Hoewel nog grotendeels onduidelijk, wordt vermoed dat de exogeen geïntroduceerde prionen via een nog onbekend mechanisme een dysregulatie van de genese en expressie van het normale PrP tot gevolg hebben. De PrP-stofwisseling raakt verstoord, waarna het ziekteproces op gang komt.

De meeste gevallen van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob komen echter sporadisch voor, zonder aanwijzingen voor een genetische predispositie of infectieuze oorzaak. Of de ziekte via een endogeen mechanisme kan ontstaan zonder externe invloeden is niet bekend. Mogelijk speelt een spontane conversie van normaal in pathologisch PrP via een nog onopgehelderd proces in combinatie met een predispositie voor dit soort veranderingen hierbij een rol. Niet uitgesloten kan worden dat alsnog een infectieus agens, misschien in de vorm van een 'informatiemolecuul', verantwoordelijk is voor het ontstaan van de ziekte (Prusiner 1993). Er blijft echter veel onzekerheid over de etiologie van deze sporadische gevallen van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob.

Gebruik van antisera tegen het PrP-eiwit heeft geleid tot een verbetering van de post-mortemdiagnostiek van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob. Tevens is het in bepaalde gevallen eenvoudiger geworden om risicogroepen op basis van hun familiale belasting te identificeren met behulp van gen-onderzoek. De vraag of het prion-concept zal leiden tot een therapeutische interventie die het ziekteproces kan vertragen of zelfs kan stoppen is, naast een verdere opheldering van de etiologie, een belangrijk aandachtspunt voor de toekomst. Interessant is de recente ontdekking van een mutatie in het PrP-gen die leidt tot het klinisch beeld van de 'fatal insomnia' (Medori e.a. 1992). Deze bevinding toont dat verandering in één en hetzelfde gen kan leiden tot klinisch heterogene beelden. Dit dwingt ons klinische heterogeniteit op een nieuwe manier te bekijken.

De ziekte van Pick

Ruim een eeuw geleden beschreef Arnold Pick drie patiënten met een progressief verlopende dementie, die bij obductie het beeld van een focale atrofie vertoonden (Pick 1892). Alzheimer beschreef 19 jaar later het histologisch beeld, dat bestaat uit ballonvormige cellen met cytoplasmatische insluitlichaampjes (Pick bodies); neurofibrillaire tangles en plaques zijn daarbij afwezig (Alzheimer 1911). Door zijn tijdgenoten werd Picks naam aan dit ziektebeeld gekoppeld. De focale atrofie bleek meestal fronto-temporaal gelokaliseerd te zijn. Over de neuropathologische criteria waaraan voldaan moest worden om de diagnose te stellen, kon echter nooit overeenstemming worden bereikt.

Aan het eind van de jaren tachtig werd duidelijk dat achter het klinisch beeld van de fronto-temporale atrofie een grote neuropathologische heterogeniteit schuilgaat. Door Zweedse en Engelse onderzoekers werd een vorm van dementie beschreven die in de eerste fase gekenmerkt wordt door persoonlijkheidsveranderingen en gedragsstoornissen en pas in een later stadium door inprentings- en geheugenstoornissen (Gustafson 1987, Neary e.a. 1988). Bij een minderheid van deze patiënten zijn bij neuropathologisch onderzoek afwijkingen te vinden die passen bij de ziekte van Pick. Om het klinisch beeld te differentiëren van andere vormen van dementie werd de term frontaalkwabdementie geïntroduceerd. Tegenwoordig wordt de ziekte van Pick beschouwd als een van de oorzaken van frontaalkwabdementie. Naar schatting maken frontaalkwabdementieën ongeveer 10 tot 20% van het totale aantal dementieën uit en is in 10 tot 15% van de gevallen sprake van de ziekte van Pick (Gustafson 1993).

Kenmerkende verschijnselen van de ziekte van Pick zijn een vermindering van het sociale functioneren, gevolgd door een langzame verandering van de persoonlijkheid, zoals dat door naaste familie of vrienden wordt gerapporteerd. Het affect wordt doorgaans inadequaet en de gedachtenwereld kan zich kenmerken door onverschilligheid. Initiatiefverlies en verlies aan interesse voor de omgeving komen vaak voor. Impulsief ontremd gedrag kan leiden tot antisociale of criminele handelingen. Omgangsvormen worden minder verfijnd en het gevoel voor sociale verhoudingen gaat doorgaans verloren. Soms zijn patiënten prikkelbaar of maken ze smakeloze en misplaatste grappen (moria). Taalarmoede kan voorkomen, wat zich uit in een verminderde woordproductie. Opvallend in de eerste stadia van het ziekteproces zijn de vaak relatief intacte geheugenfuncties. Dit kan leiden tot miskennis van het dementiële proces en het stellen van een verkeerde diagnose.

Zoals reeds gezegd worden de hersenen van patiënten met de ziekte van Pick meestal gekenmerkt door fronto-temporale atrofie. De meest karakteristieke bevindingen bij histopathologisch onderzoek zijn de ballonvormige zenuwcellen met 'Pick bodies' en intracellulaire structuren in het neuronale cytoplasma. Elektronenmicroscopisch onderzoek heeft aangetoond dat 'Pick bodies' bestaan uit neurofilamenten en neurotubuli, en die zijn dan ook verantwoordelijk voor het ballonvormige uiterlijk van zenuwcellen bij de ziekte van Pick (Corsellis 1976). Daarnaast worden andere veranderingen van het zenuwweefsel gezien zoals neuronenvlies, hyperplasie van astrocyten en proliferatie van microglia-cellen (Cummings e.a 1992).

Erfelijkheid speelt bij frontaalkwabdementieën en de ziekte van Pick een belangrijke rol. In het oorspronkelijke onderzoek van Neary had 46% van de patiënten een eerstegraads familielid met een dementie (Neary e.a 1988). Bij de ziekte van Pick is een aantal families beschreven met een autosomaal dominant overervingspatroon, waaronder een uitvoerig in kaart gebrachte Nederlandse familie (Groen en Endtz 1982). De aard en lokalisatie van het genetisch defect is echter nog onbekend.

Met behulp van immunohistochemische technieken wordt gepoogd inzicht te krijgen in de moleculair-biologische achtergronden van de gevonden afwijkingen (Paulus e.a 1993, Mann e.a. 1993). De heterogeniteit van de afwijkingen en de onzekerheden in de diagnostiek staan een eenduidige interpretatie van bevindingen echter in de weg. In tegenstelling tot de eerder besproken vormen van dementie is het voor de ziekte van Pick dan ook nog niet mogelijk gebleken om enig inzicht te krijgen in de genetische en biologische mechanismen die aan het ziektebeeld ten grondslag liggen.

Conclusie

Door het bespreken van vier vormen van dementie hebben wij getracht een beeld te schetsen van de huidige stand van zaken in het onderzoek naar de oorzaken van dementie. Oorspronkelijk werden de verschillende vormen van dementie beschreven aan de hand van het klinisch en neuropathologisch

beeld. Het betrof degeneratieve ziektebeelden van de hersenen waarvan de oorzaak onduidelijk was. In het begin van de jaren zeventig werden pogingen ondernomen om de betrokkenheid van neurotransmittersystemen bij de verschillende vormen van dementie te onderzoeken. Dit heeft geleid tot hypothesen over mogelijke oorzakelijke verbanden en therapeutische interventies, zoals de cholinerge hypothese bij de ziekte van Alzheimer. Bij de ziekte van Huntington kon op basis van dergelijke modellen gebruik worden gemaakt van dopamine-receptor-blokkerende middelen ter behandeling van klinische verschijnselen.

Sinds het einde van de jaren tachtig heeft er een nieuwe ontwikkeling plaatsgevonden in het denken over dementie. Met behulp van moleculair-biologische en immuun-histochemische technieken in combinatie met genetisch onderzoek is in relatief korte tijd meer inzicht ontstaan omtrent de moleculair-biologische en genetische aspecten van dementie. Met name het onderzoek naar de erfelijke achtergronden heeft geleid tot verschillende pathogenetische reconstructies waarvan de bevindingen ook relevant bleken te zijn voor solitair voorkomende niet-erfelijk bepaalde vormen van dementie. Bij de ziekte van Huntington en bij patiënten met puntmutaties in het APP-gen blijkt de erfelijke factor noodzakelijk en voldoende te zijn om de ziekte te krijgen. In andere gevallen lijkt er sprake te zijn van een verhoogde kwetsbaarheid voor het krijgen van een dementie, zoals de discussie over het ApoE bij de ziekte van Alzheimer laat zien.

Over de precieze mechanismen die een rol spelen en hun onderlinge verhouding bestaat nog veel onduidelijkheid. De indruk bestaat dat bij de meeste vormen van dementie via zowel erfelijke als niet-erfelijke factoren een pathogenetische cascade in werking wordt gezet die uiteindelijk tot klinische verschijnselen leidt. Inzicht in deze processen biedt in de toekomst misschien de mogelijkheid tot het ontwikkelen van rationale therapieën en therapeutische strategieën gericht op het onderbreken van opeenvolgende beschadigingen.

De nieuwe ontwikkelingen hebben tevens tot gevolg dat de diagnostiek van bepaalde vormen van dementie nauwkeuriger is geworden. Gendiagnostiek behoort inmiddels tot de mogelijkheden. Dit roept een aantal actuele vragen op van medisch-ethische aard waarmee artsen, patiënten en hun familie geconfronteerd kunnen worden. De diagnostiek betreft aandoeningen die zich doorgaans pas later in het leven openbaren. De meeste patiënten hebben reeds kinderen, die op hun beurt vaak zelf nadenken over het krijgen van kinderen of deze al hebben. Hierdoor worden verschillende generaties betrokken bij ingrijpende problemen die om moeilijke keuzes vragen en de essentie van het bestaan raken. Het is gewenst om een zekere mate van bezinning te koppelen aan het optimisme over de huidige en toekomstige ontwikkelingen met betrekking tot het onderzoek naar de 'oorzaken van dementie.

Literatuur

Alzheimer, A. (1907), 'ber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch gerichtliche Medizin*

, 64, p. 146-148.

Alzheimer, A. (1911), 'ber eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 4, p. 356-385.

Blessed, G., B.E. Tomlinson en M. Roth (1986), The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114, p. 797-811

Brown, P., F. Cathala, P. Castaigne e.a. (1986), Creutzfeldt-Jacob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Annals of Neurology*, 20, p. 597-602

Brook, J.D., M.E. McCurreah, H.G. Harley e.a. (1992), Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide repeat at the 3'-end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*, 68, p. 799-808.

Corder, E.H., A.M. Saunders, W.J. Strittmatter e.a. (1993), Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science*, 261, p. 921-923.

Corsellis, J.A.N. (1976), Aging and the dementias. In: W. Blackwood en J.A.N. Corsellis (red.), *Greenfield's neuropathology*. Year Book Medical Publishers, Chicago, p. 796-848.

Cummings, J.L. en D.F. Benson (1992), *Dementia. A clinical approach* (2nd edition). Butterworth-Heinemann, London.

Dillmann, R. (1990), *Alzheimer's disease*. Thesis Publishers, Amsterdam.

Dom, R., M. Malfroid en F. Baro (1976), Neuropathology of Huntington's chorea. Studies of the ventrobasal complex of the thalamus. *Neurology*, 26, p. 64-68.

Eikelenboom, P. (1992), Cerebral amyloid depositions in Alzheimer's disease: possibilities for drug therapy? In: E.Ch. Wolters en P. Scheltens (red.), *Alzheimer's disease: back to the future. Symposium verslag Vrije Universiteit Amsterdam*, ICG Printing bv, Dordrecht.

Evenhuis, H.M. (1990), The natural history of dementia in Down's syndrome. *Archives of Neurology*, 47, p. 263-267.

Fradkin, J.E., L.B. Schonberger, J.L. Mills e.a. (1991), Creutzfeldt-Jacob disease in pituitary growth hormone recipients in the united states. *Journal American Medical Association*, 265, p. 880-884.

Gajdusek, D.C. en V. Zigas (1957), Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of 'kuru' in the native population. *New England Journal of Medicine*, 257, p. 974-978.

Gajdusek, D.C. (1985), Hypothesis: interference with axonal transport of neurofilament as a common pathogenetic mechanism in certain diseases of the central nervous system. *New England Journal of Medicine*, 312, p. 714-719

Goate, A., M.C. Chartier-Harlon, M. Mullan e.a. (1991), Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349, p. 704-706.

Gottfries, C.G. (1992), Classification of Alzheimer type dementia. In: E.Ch. Wolters en P. Scheltens (red.), *Alzheimer's disease: back to the future. Symposium verslag Vrije Universiteit Amsterdam*, ICG Printing bv, Dordrecht.

Groen, J.J. en L.J. Endtz (1982), Hereditary Pick's disease. Second re-examination of a large family and discussion of other hereditary cases, with particular reference to electroencephalography and computed tomography. *Brain*, 105, p. 443-459.

Gusella, J.F., N.S. Wexler, P.M. Conneally e.a. (1983), A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306, p. 234-238.

- Gusella, J.F., M.E. MacDonald, C.M. Ambrose e.a. (1993), Molecular genetics of Huntington's disease. *Archives of Neurology*, 50, p. 1157-1163.
- Gustafson, L. (1987), Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type II Clinical picture and differential diagnosis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 6, p. 209-223.
- Gustafson, L. (1993), Clinical picture of frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. *Dementia*, 4, p. 143-148.
- Haass, C., M.G. Schlossmacher, A.Y. Hung e.a. (1992), Amyloid β -peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, 359, p. 322-325.
- Harries-Jones, R., R. Knight, R.C. Will, e.a. (1988), Creutzfeldt-Jacob disease in England and Wales, 1989-1984: A case-control study of potential risk factors. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 51, p. 1113-1119.
- Hogg, J.E., E.W. Massey en B.S. Schoenberg (1979), Mortality from Huntington's disease in the United States. *Advances in Neurology*, 23, p. 27-35.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993), A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72, p. 971-983.
- Jorm, A.F. (1990), *The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders*. Chapman and Hall, London.
- Katzman, R. en J.E. Jackson (1991), Alzheimer's disease: basic and clinical advances. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39, p. 516-525.
- Kirschbaum, W.R., (1968), *Jacob-Creutzfeldt disease*. American Elsevier, New York.
- Kosik, K.S. (1992), Alzheimer's disease: a cell biological perspective. *Science*, 256, p. 708-783.
- Kremer, E.J., M. Pritchard, M. Lynen e.a. (1991), Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)n. *Science*, 252, p. 1711-1714.
- La Spada, A.R., E.M. Wilson, D. Lubahn e.a. (1991), Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*, 352, p. 77-79.
- Mann, D.M., P.W. South, J.S. Snowden e.a. (1993), Dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunohistochemistry. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56, p. 605-614.
- Medori, R., P. Montagna, H.J. Tritschler e.a. (1992), Fatal familial insomnia: a second kindred with mutation of prion protein gene at codon 178. *Neurology*, 42, p. 669-670.
- Mullan, M. en F. Crawford (1993), Genetic and molecular advances in Alzheimer's disease. *Trends in Neurological Sciences*, 16, p. 398-403.
- Myers, R.H., J.P. Vonsattel, T.J. Stevens e.a. (1988), Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology*, 38, p. 341-347.
- Neary, D., J.S. Snowden, B. Northen e.a. (1988), Dementia of the frontal lobe type. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 51, p. 353-361.

Paulus, W., C. Bancher en K. Jellinger (1993), Microglial reaction in Pick's disease. *Neuroscience Letters*, 161, p. 89-92.

Pick, A. (1892) Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Pragur Medizinische Wochenschrift*, 17, p. 165-167.

Poirier, J., J. Davignon, D. Bouthillier e.a. (1993), Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 342, p. 697-699.

Prusiner, S.B. (1992), Molecular biology and genetics of neurodegenerative diseases caused by prions. *Advances in Virus Research*, 41, p. 241-280.

Prusiner, S.B. (1993), Genetic and infectious prion diseases. *Archives of Neurology*, 50, p. 1129-1153.

Roberts, G.W., S.M. Gentleman, A. Lynch e.a. (1991), β /A4-amyloid deposition in brain after head trauma. *The Lancet*, 338, p. 1422-1423.

Sourkes, T.L. (1976), Parkinson's disease and other disorders of the basal ganglia. In: G.J. Siegel, R.W. Albers, R. Katzman e.a. (red.) *Basic neurochemistry*. 2nd ed. Little Brown, Boston, p. 668-684.

Strachnan, T. (1992), Analysing human DNA. In: A.P. Read en T. Brown (red.), *The Human Genome*. Bios Scientific Publishers, Oxford, p. 62-64

Strittmatter, W.J., A.M. Saunders, D. Schmechel e.a. (1993), Apolipoprotein E: high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 90, p. 1977-1981.

Watt, D.C. en A. Seller (1993), A clinico-genetic study of psychiatric disorder in Huntington's chorea. *Psychological Medicine, monograph supplement*, 23.

Wolters, E.Ch. en P. Scheltens (red.) (1992), *Alzheimer's disease: back to the future. Symposium verslag Vrije Universiteit Amsterdam*, ICG Printing bv, Dordrecht.

Summary: Molecular-biological and genetical aspects of dementia

Fundamental scientific research using new advanced technologies has gained a more profound insight into the molecular-biological and genetical basics of dementia. By unraveling the pathogenetic processes involved, the vision of dementia being an obscure degenerative proces has been changed. In this article we discuss the recent findings of four dementing illnesses: Alzheimer's disease, Huntington's chorea, Creutzfeldt-Jacob disease and Pick's disease. Most research has focussed on selected patients with a specific though rare genetic vulnerability. However, these findings have been found equally important in understanding the pathogenetic principles involved in solitary, non-familial forms of dementing illness.

Finally we discuss the consequences of recent research for future development. Next to optimism we want to pay attention to the medical-ethical aspects involved in this line of research.

N.J.B. Scheepers is als psychiater in opleiding werkzaam in het Psychiatrisch Centrum Amsterdam, locatie Valeriuskliniek. P. Eikelenboom is als hoogleraar ouderenpsychiatrie verbonden aan de vakgroep psychiatrie van de Vrije Universiteit en als psychiater aan de afdeling neuropsychiatrie van de Valeriuskliniek.

Correspondentieadres: PCA Valeriuskliniek, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 9-9-1994.