

P.Bol

# De ziekte van Alzheimer 1

## Samenvatting

### Trefwoorden:

- Alzheimer
- Pathologie
- Genetica

### Datum van acceptatie:

11 januari 1999.

### Adres:

Dr. P.Bol

Cliostraat 26-I

1077 KH Amsterdam

De ziekte van Alzheimer werd begin deze eeuw voor het eerst beschreven. Het betrof een geval van vroege dementie. Inmiddels blijkt dat ten minste de helft van de bejaarden die dementeren de ziekte van Alzheimer heeft. Door de vergrijzing en vooral door de toename van het aantal hoogbejaarden vormt de aandoening een steeds belangrijker ziektelast. In dit eerste deel van twee artikelen over de ziekte worden de verschijnselen besproken, plus de pathologische, genetische en biochemische aspecten. Ondanks de sterk toenemende kennis op deze gebieden, blijft de echte oorzaak van de ziekte van Alzheimer een raadsel en staat men therapeutisch gezien nagenoeg met lege handen.

BOL P. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 62-63.

## Inleiding

Op 26 november 1901 onderzocht Alois Alzheimer een patiënte van 51 jaar die daags tevoren in het Frankfurter psychiatrisch ziekenhuis was opgenomen (Maurer *et al*, 1997). Deze Auguste D. leed aan een vroege vorm van dementie. Alzheimer's verslagen van het lichamelijke onderzoek en de gesprekken met haar van 26 tot 30 november 1901 zijn onlangs teruggevonden. Veel aspecten van de aandoening die later naar Alzheimer genoemd zou worden, vinden we al in de status terug: de hulpeloze of lege blik, de desoriëntatie, de eilanden van intacte waarneming en kennis, maar ook de ontredde en de angst. Alzheimer komt eruit naar voren als een humane onderzoeker die rekening houdt met haar gemoedstoestand. Toen hij in 1903 in Heidelberg ging werken, bleef hij zich van haar toestand op de hoogte houden tot haar dood op 8 april 1906. Ook bestudeerde hij het obductiemateriaal en maakte hij tekeningen van de neurofibrillaire knopen die later zo karakteristiek voor de ziekte zouden blijken te zijn. Op grond van Alzheimer's lezing op 4 november 1906, getiteld 'Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde' en zijn publicaties over de aandoening (Alzheimer, 1906), stelde de beroemde psychiater Kraepelin voor om deze naar hem te vernoemen (Kraepelin, 1910).

## Epidemiologie en klinische verschijnselen

Morbus Alzheimer is in westerse landen de voornaamste oorzaak van dementie (Bird, 1998). Naar schatting krijgt één op de tien personen boven de 70 jaar te kampen met dementie, waarvan ten minste de helft door de ziekte van Alzheimer (ZA). In de Verenigde Staten lijden drie tot vier miljoen mensen aan de aandoening, hetgeen meer dan 100 miljard gulden aan totale kosten voor gezondheidszorg genereert. Een patiënt in een vergevorderd stadium vergt ongeveer 100.000 gulden per jaar. In Nederland kost dementie ongeveer 3,5 miljard gulden per jaar (RIVM, 1997). De (dubbele) vergrijzing die we momenteel beleven is dan ook één van de hoofdoorzaken van de gestage stijging van de kosten van de gezondheidszorg, die binnen afzienbare tijd 70 miljard gulden per jaar zullen bedragen. Alleen al op demografische

gronden zullen de kosten voor dementie stijgen met 1,6% per jaar (RIVM, 1997).

Vrouwen lijden vaker aan ZA dan mannen; gevoegd bij de langere levensduur van vrouwen betekent dit dat de meerderheid van de patiënten vrouw is. Men schat dat boven de leeftijd van 85 jaar een vijfde tot tweevijfde van alle hoogbejaarden aan ZA lijdt (Campion, 1996; Bird, 1998). Het blijft een omstrede zaak of intensieve geestelijke arbeid tot op hoge leeftijd de ziekte voorkomt of uitstelt. ZA begint geleidelijk met stoornissen in het geheugen die door patiënt en omgeving lange tijd toe te schrijven zijn aan de gewone vergeetachtigheid die met de jaren komt (Campion, 1996; Bird, 1998). Ook de huisarts kan lange tijd niet bedacht zijn op de aandoening. Maar er komt een tijd dat problemen ontstaan bij dagelijkse bezigheden zoals winkelen, huishouden, autorijden of financiële handelingen. Met terugwerkende kracht kan men dan vaak onderkennen dat er al langer wat aan de hand was. De patiënt kan door het besef van zijn kwaal geïrriteerd of gefrustreerd raken. Later kunnen zich daarbij gevoelens van wantrouwen en angst voegen, bijvoorbeeld bij het steeds vaker verdwalen, zelfs in de eigen omgeving.

Hoewel het ziektebeeld lang gemaskeerd kan blijven door behoud van charme en het adequaat uitvoeren van routinehandelingen en oppervlakkige conversatie, gaat het steeds meer opvallen dat begrip en benoeming van zaken en situaties afnemen (Bird, 1998). De taalvaardigheid vermindert, de patiënt stopt of valt in herhaling; ook de motoriek verliest zijn vloeiendheid en soms lijkt het beeld wel wat op de ziekte van Parkinson. In late stadia van ZA is de patiënt zichzelf en zijn omgeving tot last. Vrienden, familie en partner worden steeds minder herkend. Paranoïde wanen, hallucinaties en een verstoord slaap-waakritme leiden tot een slopend bestaan, ook voor de naasten; agressie en hulpeloosheid wisselen elkaar af. De schijn van normaal functioneren kan niet meer opgehouden worden en er treedt decorumverlies op. Op het laatst is de patiënt niet meer in staat tot de meest simpele dingen en is hij vaak stil en teruggetrokken. Incontinentie en bedlegerigheid eisen intense verzorging. Omdat het voeden steeds moeizamer gaat, overlijdt de patiënt vaak aan de gevolgen van onder- en wanvoeding; andere doodsoorzaken zijn secundaire infecties en het hartinfarct.

## Pathologische aspecten en diagnostiek

Ondanks intensieve onderzoeken is de diepere oorzaak van ZA nog altijd onbekend. Wel weet men steeds nauwkeuriger de aangedane structuren, de genetische verbanden en de biochemische aspecten te benoemen. De temporale schors, de basale kernen en de hippocampus (ter weerszijden van de hersenventrikels, belangrijk voor het geheugen) worden het sterkst door ZA aangedaan (Bird, 1998).

De twee meest kenmerkende veranderingen in microscopische preparaten betreffen de neurofibrillaire knopen in het zenuwweefsel, die al door Alzheimer beschreven en getekend werden na de obductie van Auguste D. (Alzheimer, 1906; Maurer *et al.*, 1997), en de neurale seniele plaques in de hersenarteriolen. De knopen bevatten tau-proteïne dat normaliter bestanddeel is van de microtubuli die stoffen en structuren in de zenuwcellen geleiden. De plaques bevatten onder andere een zetmeelachtige stof (A- $\beta$  amyloïde), proteoglycaan (eiwitketens met polysacchariden), apolipoproteïne E (apo-E), alfa-1 antichymotrypsine en andere eiwitten. Het A- $\beta$  amyloïde wordt gevormd uit 'amyloid precursor protein' (APP), een eiwit dat voedend en beschermend is voor zenuwweefsel. Verder wordt ZA gekenmerkt door de afname van spiegels van diverse eiwitten en van neurotransmitterstoffen, vooral de cholinerge zoals acetylcholine.

Al lang werd genetische invloed op het ontstaan van ZA gepostuleerd (Bird, 1998). Niet alleen door het meer frequente voorkomen in sommige families, maar ook door de grote kans op ZA die patiënten met het syndroom van Down (trisomie 21) boven de 40 jaar hebben. Inmiddels weet men dat het gen voor APP, de voorloper van het A- $\beta$  amyloïde dat wellicht ZA initieert, op chromosoom 21 ligt. Ook familiale ZA blijkt samen te kunnen hangen met mutaties in dat gen. Bovendien werden door bestudering van familiale ZA twee andere genen geïdentificeerd die van belang zijn bij de ziekte; deze genen worden presenilenen genoemd. Het eerste betreft PS-1 (chromosoom 14) dat codeert voor het eiwit S182; bij vroege ZA horen meer dan 20 afwijkingen in dit gen. Het tweede betreft PS-2 (chromosoom 1) dat codeert voor het eiwit STM2. De functie van genoemde eiwitten is onbekend, maar ze kennen een wijde verbreiding in het zenuwstelsel. Wellicht hebben ze invloed op het APP, want ze leiden tot hoge plasmaniveaus van enkele A- $\beta$  amyloïden. PS-1 hangt samen met een vroeger begin van ZA en een kortere duur (respectievelijk 45 jaar; 6-7 jaar) dan PS-2 (53 jaar; 11 jaar). Onduidelijk is of ZA boven de 70 jaar ook samenhangt met deze eiwitten.

Een belangrijke ontdekking gold een vierde gen, gelegen op chromosoom 19 (Campion, 1996; Bird, 1998). Dit codeert voor apo E dat betrokken is bij cholesteroltransport. Het gen kent drie allelen,  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 en  $\epsilon$ 4. Het laatste is sterk geassocieerd met ZA in de algemene bevolking en in familiale ZA met een laat begin. Het  $\epsilon$ 4-allel, zeker in dubbele vorm (homozygotie), geeft een verhoogde kans op ZA (Reiman *et al.*, 1996). Maar het is vooralsnog te weinig specifiek om bruikbaar te zijn voor screening, want enerzijds bezitten veel patiënten

met ZA het niet en anderzijds krijgen veel dragers geen ZA (Campion, 1996; Bird, 1998). Allel  $\epsilon$ 2 daarentegen lijkt een beschermende werking tegen het ontstaan van ZA te hebben, terwijl  $\epsilon$ 3 tamelijk indifferet lijkt (Campion, 1996).

## Zorg

Er is momenteel geen enkele therapie voor ZA die in staat is de functies te herstellen of het ziekteproces te stoppen (RIVM, 1997; Bird, 1998). De nadruk ligt sterk op de kwaliteiten van de geneeskunde uit de tijd dat de meeste kwalen nog niet effectief bestreden konden worden. Intensieve verzorging, geduld en het zoveel mogelijk activeren van de patiënt zijn noodzakelijk om een optimale kwaliteit van leven te bewerkstelligen. Omdat alleen zijn en veranderingen in de omgeving (ook geringe) de patiënt met ZA angstig kunnen maken, moet constante zorg door een beperkt aantal personen gegeven worden, wat voor hen vaak een overbelasting betekent. Een maatschappij die vraagt om steeds meer mantelzorg zal ook voorwaarden moeten scheppen voor een goede begeleiding van de mantelzorgers. De verzorging van een patiënt met ZA is één van de zwaarste taken die men op zich kan nemen; vaak is er overigens geen sprake van nemen maar van een vanzelfsprekendheid.

Een niet altijd onderkend tandheelkundig aspect van ZA is de geleidelijke verbetering van de gebitstoestand van ouderen gedurende de laatste tientallen jaren. Het verzorgen van een gebitsprothese is eenvoudiger dan de pogingen tot gebitsreiniging bij een dementerende met 'eigen tanden'. Tandheelkundige behandeling, hoe noodzakelijk soms ook, is bovendien vaak nauwelijks haalbaar, alleen al vanwege de angst die deze bij de patiënt oproept.

In de volgende aflevering meer over recente onderzoeken aangaande deze fascinerende ziekte en de mogelijke toekomstperspectieven die daaruit voortvloeien. In daaropvolgende afleveringen komen andere neurodegeneratieve ziekten als de ziekte van Parkinson en multiple sclerose aan de orde.

## Literatuur

- ALZHEIMER A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt* 1906; 23: 1129-1136.
- BIRD TD. Alzheimer's disease and other primary dementias. In: A.S. Fauci, K. Isselbacher *et al.* (ed.). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998.
- CAMPION EW. When a mind dies. *Editorial*. *N Engl J Med* 1996; 334: 791-792.
- KRAEPELIN E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Barth, 1910.
- MAURER K, VOLK S, GERBALDO H. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 349: 1546-1549.
- REIMAN EM, CASELLI RJ, YUN LS, *et al.* Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the  $\epsilon$ 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996; 334: 752-758.
- RIVM. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. Zorgbehoefte en zorggebruik* (D Post, IJ Stokx, red.). Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.