



P. Bol

De ziekte van Alzheimer 2

Samenvatting

Trefwoorden:

- Alzheimer
- Genetica
- Preventie

Datum van acceptatie:

12 december 1999.

Adres:

Dr. P. Bol

Cliostraat 26-I

1077 KH Amsterdam

Deze tweede bijdrage over de ziekte van Alzheimer (ZA) gaat in op recente onderzoeken naar etiologie, indicatoren, preventie, therapie en sociale implicaties van de aandoening. Steeds duidelijker tekent zich af dat er bij ZA sprake is van multifactoriële oorzaken, een complex ziektebeeld en geen eenduidigheid van inzichten die zouden kunnen leiden tot preventie en therapie.

Inleiding

De ziekte van Alzheimer (ZA) is onderwerp van sterk uitdijend onderzoek op tal van terreinen waaronder biochemie, genetica, neurologie, gerontologie, geriatrie en psychiatrie. In deze tweede bijdrage over de ziekte komen enkele recente onderzoeken aan de orde. Het verdient aanbeveling kennis te nemen van de eerste bijdrage (Bol, 1999) alvorens deze twee bladzijden te lezen.

Etiologie

In de loop van de tijd heeft men tal van risicofactoren gepostuleerd die tot het ontstaan van ZA zouden kunnen leiden (Bird, 1998). Daarbij horen aluminium (pannen e.d.), kwik (vullingen!), allerlei virussen en prionen (bekend van BSE, de 'gekke-koeien-ziekte'). Geen van deze veronderstellingen heeft men tot nu toe kunnen bewijzen; sommige, zoals de eerstgenoemde twee, lijken inmiddels afdoende weerlegd. In de vorige aflevering is besproken dat een positieve familieanamnese wel degelijk een hoog risico inhoudt (Bol, 1999). Ongeveer de helft van de patiënten met ZA blijkt een eerstegraads familielid met die aandoening te hebben (gehad) (Eastwood *et al.*, 1996).

Uiteraard hangt dit samen met genetische factoren; wellicht zal ooit screening op allelen die samenhangen met de ontwikkeling van ZA een feit zijn. Daar zitten dan wel tal van lastige ethische en morele aspecten aan vast, zoals de ontdekker van het apo E ϵ 4-allel op chromosoom 19 niet moe wordt de wereld voor te houden (Larkin, 1997). 'Moeten wij miljoenen mensen gaan vertellen dat zij statistisch grote kans lopen op ZA voor hun 75ste?', vraagt Allen Roses zich af. 'Zijn' allel is vooral een bevestiging van de diagnose, geen voorspeller van toekomstige ziekte, zoals in de vorige bijdrage werd toegelicht (Bol, 1999). Maar indien dit allel plus waarschijnlijk binnenkort een tweede belangrijk allel (op chromosoom 12) aangetoond kunnen gaan worden met commercieel verkrijgbare testkits, zitten we midden in de problemen.

Inmiddels is echter aannemelijk gemaakt dat dragers van twee apo E ϵ 4-allelen (zogenoemde homozygoten) verschijnselen vertonen die wijzen op het ontstaan van ZA, zoals een verlaagd glucosemetabolisme in hersendelen die bij de ziekte van belang zijn (Reiman *et al.*, 1996).

Fascinerend zijn de implicaties van een onderzoek bij hoogbejaarde nonnen in de VS (Snowdon *et al.*, 1996). Korte autobiografieën, die 93 novieten van

gemiddeld 22 jaar opschreven kort voor hun klooster-gelofte in de jaren dertig, werden vergeleken met de situatie van nu. Na gemiddeld 58 jaar leefden nog 79 van hen (75-95 jaar). Van de 14 overleden nonnen hadden er 5 ZA gehad. De overlevenden deden allerlei psychologische tests. Wat bleek? Ideeënarmoede en grammaticale simpelheid op jonge leeftijd bleken krachtige voorspellers van een verhoogde kans op ZA op oude leeftijd, bij de overledenen maar ook bij de nog levende nonnen, beoordeeld naar hun huidige cognitieve functies. Dat zou betekenen dat hoog intellectueel presteren op oude leeftijd op zichzelf niet beschermend is tegen ZA, maar de resultante van een predispositie die zich wellicht al op lagere schoolleeftijd aftekende.

De Rotterdamse hoogleraar epidemiologie Hofman en medewerkers onderzochten of atherosclerose een rol speelt bij ZA, zoals dat voor dementie in het algemeen aangenomen wordt (Hofman 1997). Zij concludeerden dat er een sterk verband is tussen atherosclerose en vasculaire dementie en een iets zwakker verband met ZA. Tevens constateerden ze een samenhang tussen apolipoproteïne E (ϵ 4-genotype) en ZA. Ze gaan ervan uit dat atherosclerose en apo E in interactie ZA veroorzaken. Overigens impliceren dergelijke bevindingen dat de huidige daling van atherosclerotische hart- en vaataandoeningen op termijn een gunstige invloed zou kunnen hebben op de incidentie van ZA (Eastwood *et al.*, 1996). Omdat het Rotterdamse onderzoek een eenmalige dwarsdoorsnede van de bevolking betrof, is ander onderzoek nodig om het mechanisme van die interactie te onthullen. Longitudinaal (in de tijd volgend) onderzoek is überhaupt nodig voor tal van aspecten van ZA (Eastwood *et al.*, 1996). Alois Alzheimer gaf het goede voorbeeld: hij volgde de eerste patiënte jarenlang (Bol, 1999).

In een artikel in de Lancet postuleerden Itzhaki en medewerkers (1997) een interactie van het apo E ϵ 4-allel en van infecties met het herpes simplexvirus type 1 die een sterk verhoogde kans op ZA zou opleveren. Dit zou kunnen verklaren dat anti-ontstekingsmiddelen de symptomen van ZA onderdrukken. Indien een herpesvirus een rol speelt bij ZA zou antivirale therapie een optie zijn, al was het maar voor een deel van de patiënten.

Therapie

Tacrine (tetrahydroaminoacridine) en donepezil zijn middelen die thans beproefd worden om ZA te stoppen

of te vertragen (Drachman *et al*, 1997; Fricker, 1997; Bird, 1998). Het zijn cholinesteraseremmers die hogere spiegels van cholinerge transmitterstoffen bewerkstelligen; we zagen dat AZ samenhangt met lage spiegels van die neurale overdrachtsstof (Bol, 1999). Slechts een minderheid (30-40%) van de patiënten reageert erop (Fricker, 1997). Het lijkt dat de gunstige invloed zo'n twee jaar kan aanhouden. Nadelen zijn de hoge prijs en de schadelijkheid voor de lever. Inmiddels worden nieuwe middelen beproefd, waaronder andere cholinesteraseremmers, oestrogenen en ontstekingsremmers. Veelbelovend lijken de ampakines (Fricker, 1997). Interessant is het feit dat eerst het werkingsmechanisme bekend was en vervolgens toepassingen gezocht werden ('een geneesmiddel op zoek naar een ziekte'). Deze middelen beïnvloeden de glutamaatreceptoren op hersencellen. Amerikaans en Zweeds onderzoek toonde aan dat de geheugenfuncties van bejaarden en zelfs jongere proefpersonen er door verbeterden.

Het hogere risico voor vrouwen zou theoretisch tegengegaan kunnen worden door postmenopausale oestrogeentoediening, zoals die voorgesteld wordt in verband met osteoporose en hart- en vaatziekten bij oudere vrouwen (Tang *et al*, 1996; Bird, 1998). Omdat de ziekte vaak samengaat met een depressieve stemming, ligt het voor de hand antidepressiva te overwegen. Daarbij is het van belang dat deze slechts geringe anticholinerge bijwerkingen hebben (Bird, 1998). Ook sedativa, die gewenst kunnen zijn in verband met agitatie, slapeloosheid, hallucinaties en opstandigheid, kunnen leiden tot bijwerkingen die juist voor patiënten met AZ zeer ongewenst zijn zoals passiviteit, verwarring en verhoogde spierspanning.

Preventie

Antioxidantia zoals de vitamines C en E maar ook selegiline en oestrogeen zouden in het lichaam een cruciale rol kunnen spelen in het tegengaan van processen die leiden tot zowel vasculaire dementie als ZA (Drachman *et al*, 1997; Lethem *et al*, 1997; Sano *et al*, 1997). Dit omdat hersenweefsel zeer gevoelig is voor vrije radicalen, die door antioxidantia weggevangen worden. Dit zou ook de werking van oestrogeen bij ZA verklaren. Vooral de cholinerge zenuwcellen in de hippocampus (van groot belang voor het geheugen) blijken schade te lijden door vrije radicalen. Een tweede werking van antioxidantia is verhoging van de spiegels van catecholaminen in het brein. Er zijn nog heel wat nadere onderzoeken nodig om tot definitieve conclusies te komen (Drachman *et al*, 1997). Maar indien deze waar-

nemingen verder bevestigd worden, zou naast tal van andere redenen om veel fruit en groente en eventueel vitaminepreparaten te gebruiken, preventie van ZA een niet onaanzienlijke overweging zijn.

Ten slotte

Vroeg in de achttiende eeuw beschreef Jonathan Swift het beeld van ZA al indringend in zijn 'Gulliver's travels', een boek dat ten onrechte naar de kinderkamer is verbannen (Bol 1991, Lewis 1993). Wie kennis neemt van het onverkorte (lieft Engelstalige) origineel leest in het derde van de vier delen een verbluffend rake typering van alles wat de ziekte aan verschrikkingen inhoudt. Overigens stierf de scherpzinnige Swift zelf, treurig genoeg, onder de onmiskenbare tekenen van dementie (en naar huidige inzichten ZA), iets waarvoor hij zijn hele leven had gevreesd.

Literatuur

- BIRD TD. Alzheimer's disease and other primary dementias. In: Fauci AS *et al*, eds. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998.
- BOL P. Jonathan Swift en de onsterfelijkheid; de Struldbrugs op Luggnagg. Medisch Contact 1991; 46: 1553-4.
- BOL P. De ziekte van Alzheimer 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 62-63.
- DRACHMAN DA, LEBER P. Treatment of Alzheimer's disease - searching for a breakthrough, settling for less. New Engl J Med 1997; 336: 1245-1247.
- EASTWOOD R *ET AL*. Chairman writing committee Lancet conference. The challenge of the dementias. Lancet 1996; 347: 1303-1307.
- FRICKER J. From mechanisms to drugs in Alzheimer's disease. Lancet 1997; 249: 480.
- HOFMAN A, OTT A, BRETHER MMB *ET AL*. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. Lancet 1997; 349: 151-154.
- ITZHAKI RF, LIN WR, SHANG D *ET AL*. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. Lancet 1997; 349: 241-244.
- LARKIN M. Allen Roses: 'enfant terrible' of Alzheimer's research. Lancet 1997; 349: 1302.
- LETHEM R, ORRELL M. Antioxidants and dementia. Lancet 1997; 349: 1189-1190.
- LEWIS JM. Jonathan Swift and Alzheimer's disease. Lancet 1993; 342: 504.
- REIMAN EM, CASELLI RJ, YUN LS. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the e allele for apolipoprotein E. New Engl J Med 1996; 334: 752-758.
- SANO M, ERNESTO C, THOMAS RG *ET AL*. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. New Engl J Med 1997; 336: 1216-1222.
- SNOWDON DA, KEMPER SJ, GREINER LH *ET AL*. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. J Am Med Assoc 1996; 275: 528-32.
- TANG MX, JACOBS D, STERN Y *ET AL*. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996; 348: 429-432.