

Neurotransmitters, neuropeptiden en (seniele) dementie

Citation for published version (APA):

Jolles, J. (1984). Neurotransmitters, neuropeptiden en (seniele) dementie. *Moderne geriatrie*, 9, 417-421.

Document status and date:

Published: 01/10/1984

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Neurotransmitters, neuropeptiden en (seniele) dementie

Door Dr. J. Jolles

Van de vele mogelijke oorzaken van seniele dementie (SD) zijn de meeste geassocieerd met een degeneratieve ziekte van het centraal zenuwstelsel. Zo wordt heden vrij algemeen aangenomen dat in meer dan de helft van de gevallen sprake is van een seniele dementie van het Alzheimer type (SDAT). In circa 20% van de gevallen zou er sprake zijn van een combinatie van multi-infarct dementie en SDAT. Bij nog eens 10% van de gevallen gaat het om een multi-infarct dementie en de resterende 10% betreft een andere etiologie^{1,2}. Bij de degeneratieve vormen van dementie (SDAT maar ook m. Parkinson, m. Pick, m. Huntington e.a.), lijkt een analyse van neurotransmittersystemen waardevolle informatie te kunnen geven over de selectiviteit van het degeneratie proces. Wat dit betreft is de meeste aandacht door de onderzoekers besteed aan de klassieke neurotransmitters acetylcholine en (in mindere mate) noradrenaline en dopamine. De aandacht voor 'neuropeptiden' en peptiderge neuronen is van recenter datum.

De vaststelling van een biochemisch defect kan van belang zijn om inzicht te krijgen in het pathologische proces dat ten grondslag ligt aan de gedrags-, cognitieve- en emotionele stoornissen bij SD. Bovendien suggereert zulks een mogelijk effectieve behandelstrategie analoog aan de succesvolle toepassing van de dopamine-precursor l-dopa bij de ziekte van Parkinson^{3,6}.

Neurotransmitter- en neuropeptideveranderingen bij SDAT

Dat wellicht een neurotransmitter-

specifieke neuronendegeneratie ten grondslag ligt aan SDAT is een hypothese die in eerste instantie voortkomt uit postmortaal onderzoek naar neurochemische veranderingen in het acetylcholine systeem³. Dit heeft aangetoond dat er bij SDAT-patiënten sprake is van een verminderde activiteit van het enzym dat de laatste stap in de vorming van acetylcholine (ACh) voor zijn rekening neemt. Door deze verlaging in de choline-acetyltransferase (CAT) ontstaat een aanzienlijke daling van de ACh-synthese (Davies³). Ook de activiteit van het enzym acetylcholinesterase was gereduceerd in SDAT.

Dat echter het aantal postsynaptische ACh-receptoren niet is gereduceerd is geïnterpreteerd als een aanwijzing voor degeneratie van het gehele presynaptische cholinerge neuron (Davies en Verth³).

Het is gebleken dat niet alle cholinerge systemen in de hersenen evenzeer achteruitgaan. De meest uitgesproken reducties in cholinerge activiteit zijn te zien in de temporale neocortex, in de hippocampus en in de amygdala. Dat de cholinerge stoornis hiertoe beperkt lijkt te zijn is relevant omdat het juist in deze hersengebieden is dat de histologische kenmerken van seniele plaques en neurofibrillaire tangles het meest worden opgemerkt. Van de degenererende cholinerge neuronen met eindigingen in de hippocampus liggen de cellichamen in het mediale septum. De andere cholinerge projecties -naar de neocortex- blijken meer caudaal te ontspringen en wel in de nucleus basalis van Meynert, een kern ter hoogte van de nucleus caudatus³.



Dr. J. Jolles, Afdeling Biologische Psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Utrecht.

Specialisaties:
Neuropsycholoog en
neurochemicus.

Neurotransmitters, neuropeptiden en dementie

Theoretisch zou dit erop kunnen wijzen dat daar eerst sprake is van een degeneratie van deze subcorticaal gelegen cholinerge neuronen. Secundair daaraan zouden structuren op allocortex- (hippocampus) en neocortex-niveau degenereren, doordat ze als het ware gedeïnerveerd zijn. Ook het noradrenaline-systeem lijkt bij SDAT niet normaal te functioneren. Zo is er in de neocortex sprake van een gereduceerde activiteit van het noradrenerge marker-enzym dopaminebeta-hydroxylase. Net zoals bij het cholinerge systeem is ook hier sprake van een zekere selectiviteit. Het blijkt dat noradrenerge banen die ontspringen in de locus ceruleus (in het mesencephalon) en ascenderen naar de neocortex, selectief zijn aangedaan (Bondareff³). Ook van de neurotransmittersystemen serotonine en dopamine die eveneens projecteren naar de neocortex, zijn aanwijzingen verkregen dat deze gestoord

pressinerge neuronen in de hersenen met de leeftijd.

Klinisch geneesmiddelenonderzoek met cholinerge farmaca

De meeste op psychofarmacologische behandeling gerichte studies zijn verricht met SDAT-patiënten en de farmacologische ingreep betrof stoffen die de acetylcholinerge neurotransmissie beogen te verhogen. Dit kan in principe op drie manieren worden bereikt: In de eerste plaats met behulp van stoffen waarvan het werkingsmechanisme berust op een verhoging van de presynaptisch geproduceerde en vrijgemaakte ACh. Dit kan theoretisch geschieden door de toediening van ACh-precursors zoals lecithine en choline.

In de tweede plaats met stoffen die de postsynaptische beschikbaarheid van ACh verhogen door het remmen van

De toepassing van lecithine en choline bij patiënten met seniele dementie (type Alzheimer) heeft over het algemeen teleurstellende resultaten opgeleverd.

zijn bij de ziekte van Alzheimer. Van de corticale inhibitorische neurotransmitter GABA zijn normale concentraties gevonden in subcorticale gebieden. Op de hersenschors waren deze concentraties echter gereduceerd tot 70% van normaal (en wel vooral in de temporaalkwab).

Ook met betrekking tot de neuropeptiden zijn de laatste jaren wat studies gedaan. Van de tot nu toe onderzochte peptiden -cholecystokinine, vasoactief intestinaal polypeptide (VIP), somatostatine en vasopressine- zijn tot dusver geen duidelijke en consistente afwijkingen aangetoond. Wel zijn in endocrinologisch onderzoek aanwijzingen verkregen dat de spiegels van vasopressine en zijn transporteiwit afnemen met de leeftijd (Legros⁶).

De significantie van deze bevinding wordt echter betwist op grond van gebrek aan aanwijzingen voor verminderde aanwezigheid van vaso-

de afbraak. Ten derde met postsynaptisch werkende stoffen die de ACh-receptoren direct stimuleren².

Met lecithine (een naam voor het fosfolipide 'fosfatidyl-choline') of choline zijn een vrij groot aantal klinische studies verricht. De resultaten daarvan zijn echter over het algemeen zeer teleurstellend geweest. In de eerste, open, studies is gewag gemaakt van een groot therapeutisch effect. Latere studies hebben echter deze klinische indruk niet kunnen objectiveren.

Een reden voor de overwegend negatieve behandelingsresultaten kan zijn gelegen in het feit dat de choline alleen de ACh-synthese bevordert wanneer er tevens een toename is van de vuursnelheid van ACh-neuronen. Onder normale omstandigheden is het precursor-uptake systeem immers volledig verzadigd en vormt dus de beperkende stap⁷. Deze overweging vormt de ratio voor studies waarin

choline is toegediend in combinatie met andere farmaca, die beogen de vuursnelheid te verhogen: Er zijn enige aanwijzingen dat een combinatie van choline en de GABA-erge stof piracetam zo'n effect zou kunnen hebben (Friedman e.m. en Ferris e.m.⁴). De tweede behandelingsstrategie betreft het gebruik van fysostigmine. Deze stof zorgt voor een toename van de activiteit van cholinerge neuronen, door competitieve remming van postsynaptische acetylcholinesterases. Op deze wijze wordt de afbraak van ACh in de synaps geblokkeerd en kunnen de problemen die samenhangen met de toediening van precursors worden vermeden. Het gebruik van fysostigmine in de kliniek blijkt enigszins beperkt te worden door het feit dat intraveneus fysostigmine een uitermate kleine therapeutische breedte heeft, en dat de optimale dosis (0,005 tot 0,05 mg/kg) sterk individueel is bepaald². De tot nu toe verrichte klinische studies laten zien dat dit farmacon in staat is een lichte tot matige verbetering van cognitieve functies te bewerkstelligen. In alle studies was het effect echter van tijdelijke aard. Ook de behandeling met cholinomimetica welke direct postsynaptisch aangrijpen (bv. arecoline) heeft tot nu toe niet geleid tot een klinisch bruikbaar farmacon⁴. Zoals in een eerdere paragraaf reeds aangegeven, zijn bij de seniele demantie ook veranderingen in catecholaminen aangetoond. Catecholamine-agonisten en -antagonisten blijken bij t

een tijdelijke verbetering van cognitieve functies kan worden bereikt met de gebruikte cholinerge farmaca. De negatieve resultaten kunnen samenhangen met de degeneratie van het presynaptische cholinerge neuron: indien de choline acetyltransferase-activiteit te veel is verlaagd is het wellicht niet meer mogelijk precursors om te zetten in acetylcholine. Bovendien: indien de postsynaptische receptoren niet meer functioneel actief zijn, heeft een verhoging van ACh-concentratie door middel van anti-cholinesterases of choline-agonisten geen effect meer.

Mogelijk is voor een therapeutisch effect een zekere minimale hoeveelheid intacte neuronen nodig om het verlies van andere neuronen te kunnen compenseren. Een serieuze beperking wordt tot nu toe ook gevormd door het feit dat vele van de genoemde farmaca ongewenste bijeffecten kunnen vertonen. Zo blijkt het langdurig gebruik van lecithine gecontraïndiceerd omdat de persoon een 'vissige' geur ontwikkelt.

Klinisch geneesmiddelenonderzoek met neuropeptiden

Recentelijk is men geïnteresseerd geraakt in het gebruik van neuropeptiden in de kliniek. Deze interesse is vooral gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek, verricht met peptiden afgeleid van de hypofyse hormonen ACTH en vasopressine^{8,9}. Deze neuropeptiden bleken aspecten van de

Neurotransmitters, neuropeptiden en dementie

Fysostigmine kan tijdelijk lichte tot matige verbetering van de cognitieve functies geven.

proefdieren een effect te hebben op de prestatie in leer- en geheugentests. Het lijkt erop dat deze stoffen de perifere epifenomenen van arousal mediëren en het organisme helpen om optimaal voorbereid te zijn voor de adaptie van een veranderende omgeving. Klinisch onderzoek naar de mogelijke toepassing van adrenerge stoffen bij SDAT is echter nog nauwelijks verricht bij gebrek aan selectief werkende farmaca^{2,5}. Uit het tot nu toe verrichte klinisch onderzoek kan worden geconcludeerd dat in een aantal gevallen

leerprestatie van normale- én van slecht-lerende ratten te verbeteren. Alle beschikbare gegevens wijzen erop dat de gedragseffecten berusten op een directe werking van de peptiden op het centrale zenuwstelsel. Zo zijn er uitgebreide systemen van vasopressinerge neuronen in de hersenen, die vanaf kernen in de hypothalamus uitwaaiëren naar limbische hersenstructuren en naar het diëncephalon en descenderen naar myelencephalon en ruggemerg. Ook bleek bij proefdieren veel minder neuropeptide

Neurotransmitters, neuropeptiden en dementie

nodig te zijn na centrale-, dan na perifere toediening^{6,9}.

De tot nu toe verrichte klinische onderzoeken met vasopressine hebben gebruik gemaakt van verschillende vasopressine analoga⁶. Het meest gebruikt is het 'moederhormoon' lysine-8-vasopressine (LVP) dat ook inwerkt op nierfunctie en bloeddruk, en het DDAVP (desamino-D-arginine-8-vasopressine) dat ook invloed heeft op de nierfunctie. Het peptide dat in dierexperimenten bewezen heeft enkel nog op de cognitieve functies te werken is DGAVP (desglycinamide-arginine-8-vasopressine); dit is in de kliniek nog niet veel gebruikt. De klinische studies met vasopressine-analoga hebben in hun

lichte gevallen van een beginnende seniele dementie lijken baat te hebben bij het peptide. Zo is ook gebleken dat deze stoffen het meeste effect sorteren bij een licht trauma capitis, maar niet bij een amnestisch syndroom ten gevolge van trauma of chronisch alcoholisme⁶.

Ook met peptiden verwant aan het hypofysehormoon ACTH zijn pogingen gedaan om de cognitieve-, emotionele-, en gedragsstoornissen van oudere mensen te behandelen. Het meest relevante neuropeptide in dit verband is het synthetische peptide Org 2766. Dit is een analogon van ACTH⁴⁻⁹, dat geen steroïdogene activiteit heeft maar wel een duizendmaal sterker gedragseffect dan ACTH⁴⁻¹⁰.

Lichte gevallen van beginnende dementie hebben baat bij vasopressine-achtige peptiden.

algemeenheid laten zien dat oudere mensen, en demente patiënten in vroegere stadia van het dementeringsproces het meeste baat hebben bij de behandeling⁶.

Verschillende auteurs hebben bijvoorbeeld geen enkel effect kunnen vinden bij patiënten waarbij van een matige tot ernstige dementie sprake was. Een relevante bevinding uit veel studies is het feit dat vaak een effect op 'snelheid' is gerapporteerd. Zo zijn in studies met zorgvuldig gediagnostiseerde Alzheimer patiënten geen effecten gevonden op geheugen, leren en visuele perceptie, maar wel op reactietijd (Durso e.m. en Chase e.m.^{2,6}). Ook anderen vonden geen objectiveerbaar geheugeneffect van de peptiden bij SDAT, maar wel bleken sommige patiënten wat energieke en minder depressief te worden (Tinklenberg^{2,6}). Ook onze eigen studies brengen zo'n interpretatie naar voren. De behandelde bejaarde patiënten vonden dat ze sneller konden werken en denken en dat ze meer energie en initiatief hadden; deze subjectieve veranderingen werden alleen gerapporteerd in de periode van de actieve behandeling met het geneesmiddel^{2,6}. De studies met vasopressineachtige peptiden suggereren dat de ernst en uitgebreidheid van het anatomisch letsel bepalend is voor het therapeutisch effect. Alleen

Doordat het redelijk resistent is tegen enzymatische afbraak kan het oraal worden toegediend¹⁰.

De tot nu toe verrichte studies met de ACTH-achtige stoffen bij de mens hebben verschillende resultaten opgeleverd, afhankelijk van de aard van de toediening van deze stoffen^{10,11}: met acuut toegediend Org 2766 of ACTH⁴⁻¹⁰ is geen consistent effect gevonden ten aanzien van het cognitieve functioneren en geheugen. Alleen is een effect gevonden op de volgehouden aandacht: het lijkt erop dat de behandelde persoon gedurende langere tijd gemotiveerd en gericht bezig kan zijn met een vrij monotone taak¹². Echter, deze interpretatie is vooral gebaseerd op het werk met jongere mensen. Als het Org 2766 subchronisch wordt toegediend lijkt daarentegen een stemmingsverbeterend effect op te treden. In studies met bejaarden lijdend aan lichte cognitieve functiestoornissen is bijvoorbeeld vastgesteld dat er sprake was van een significante afname van 'depressie', en een toename in het gevoel van 'de dingen aan te kunnen'. Ook 'angst' was verminderd (Ferris e.m.^{4,10}). In andere studies werden effecten gevonden ten aanzien van het sociaal gedrag en het open staan voor contacten met andere patiënten en verpleging. Er zijn echter ook studies

waarin géén peptide effecten werden gevonden¹¹. Op cognitieve functies, zoals met geheugen, blijken ACTH-achtigen geen effect te hebben. Die studies die dat ooit wel hebben geclaimd blijken methodologische tekortkomingen te hebben, waardoor die interpretatie daaraan niet gegeven mag worden.

Concluderend, de studies die met vasopressine-achtige stoffen zijn verricht hebben aangetoond dat er sprake kan zijn van vrij specifieke effecten op geheugenprocessen, waarbij met name de snelheid waarmee het geheugen wordt aangesproken lijkt te worden verbeterd. De werking van de ACTH-achtigen lijkt te berusten op een ander effect, waar stemming en de aandacht voor prikkels een belangrijke rol in spelen.

Met betrekking tot peptiden uit beide klassen moet worden gesteld dat heden gebruikte neuropeptiden zeker niet beschouwd kunnen worden als een reeds effectief te gebruiken geneesmiddel.

Concluderende opmerkingen

De tot nu toe verzamelde kennis omtrent de relatie tussen neurotransmitters, neuropeptiden en seniele demantie heeft tot nu toe enig inzicht gegeven in de mogelijke pathogenese van het ziektebeeld, en de strategieën volgens welke gestreefd wordt naar een effectieve farmacotherapie. Het is duidelijk dat er heden geen farmaca uit de besproken groepen reeds in klinisch bruikbare en therapeutisch effectieve vorm voor handen zijn. Dat geldt overigens ook voor andere in de geriatrie veel gebruikte farmaca zoals hydergine en piracetam^{2,12}. In de toekomst zullen analoga moeten worden ontwikkeld met een speci-

fieker werking én -met name geldt dit voor de neuropeptiden- een grotere resistentie tegen enzymatische afbraak. Zulks zou de bereikbaarheid van het centraal zenuwstelsel vergroten en dus ook het therapeutische effect. Onze toenemende kennis omtrent de localisatie van het dysfunctionerend cerebraal substraat suggereert dat er toenemende mogelijkheden kunnen komen met betrekking tot de 'vroegdiagnostiek'.

Immers, de diagnostiek van de seniele demantie vond tot dusver gewoonlijk plaats aan die patiënten waarbij reeds klinisch duidelijk sprake was van een algeheel verval van hoger cognitieve functies (zoals geheugen, taal, gedragsplanning, visuoconstructie e.d.). Dus op een moment dat neurologisch- en neuropsychologisch gezien reeds van uitvoerige neocorticale schade sprake is².

Op grond van de gegevens omtrent degeneratie van subcorticale cholinerge en noradrenerge systemen (ascenderende banen), wordt duidelijk dat we voor de vroegdiagnostiek moeten kijken naar subtiele veranderingen in de 'snelheid van informatieverwerking', naar de 'snelheid waarmee geheugenprocessen plaatsvinden' en naar andere maten voor algemene informatieverwerking als ook van de stemming^{2,7}. Ook van belang is de hypothese dat de oorzaak van SDAT gezocht moet worden in biochemische dysfuncties die zich niet primair neocorticaal als wel subcorticaal manifesteren. Het is te hopen en te verwachten dat de bevindingen uiteindelijk zullen kunnen leiden tot een vorm van preventie, of tot een interventie in het ziekteproces op het moment dat nog niet van uitgebreide cerebrale schade en dus van voortgeschreden demantie sprake is. □

Neurotransmitters, neuropeptiden en demantie

Literatuur

1. SMITH, J.S.: The investigation of dementia: Results in 200 consecutive admissions. *Lancet* I: 824-7; 1981.
2. JOLLES J.; VERHOEVEN W.M.A.: Psychofarmacologische behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens: huidige mogelijkheden. *Tijdschrift v. Gerontologie en Geriatrie* 4: in druk; 1984.
3. ROSSOR M.N.: Neurotransmitters and CNS disease: Dementia. *Lancet* II: 1200-4; 1982.
4. JOLLES J.; HIJMAN R.: The neuropsychology of aging and dementia. *Developments in Neurology* 7: 227-50; 1983.
5. JOLLES J.: The pharmacology of memory. *International Medicine* 3: 2-5; 1983.
6. JOLLES J.: Vasopressin-like peptides and the treatment of memory disorders in man. *Prog. Brain Res.* 60: 169-82; 1983.
7. JOLLES J.: (Pre)seniele demantie: Neuropsychologische diagnostiek en behandeling met gedrags-actieve neuropeptiden. *COBO-Bulletin (coördinatie-commissie klinisch-chemisch en neurobiologisch onderzoek van de sectie geestelijke gezondheidszorg van de Nationale Ziekenhuisraad)*, 17: 12-7; 1984.
8. DE WIED, D.: Central actions of neurohypophysial hormones. *Prog. Brain Res.*, 60: 153-69; 1983.
9. DE WIED, D.; JOLLES, J.: Neuropeptides derived from pro-opiomelanocortin: Behavioral, physiological and neurochemical effects. *Physiol. Rev.* 62: 976-1059; 1983.
10. PIGACHE, R.M.: A peptide for the aged? Basic and Clinical Studies. In: Wheatley D, ed. *Psychopharmacology of Old Age*. Univ. Press Oxford: 67-97; 1982.
11. PIGACHE, R.M.; RIGTER, H.: Effects of peptides related to ACTH on mood and vigilance in man. *Front. Horm. Res.* 8: 193-207; 1981.
12. MCDONALD, R.J.: Drug treatment of senile dementia. In: Wheatley D, ed. *Psychopharmacology of Old Age*. Univ. Press, Oxford 113-39; 1982.