

Verslag van het congres Alzheimer's Disease

Citation for published version (APA):

Jolles, J., Raaijmakers, W. G. M., & Verhey, F. R. J. (1989). Verslag van het congres Alzheimer's Disease: Advances in basic research and therapies, Zurich 20/22-01-1989. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 20, 115-117.

Document status and date:

Published: 01/01/1989

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.

CONGRESVERSLAGEN

Verslag van het congres Alzheimer's disease: Advances in basic research and therapies, Zürich 20 tot 22 januari 1989.

Van 20 tot 22 januari 1989 werd in Zürich voor de vijfde maal het congres gehouden van de 'International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders associated with Aging'. Deze serie kwalitatief hoogwaardige congressen wordt eens per twee jaar georganiseerd vanuit het Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (USA). Het doel is om onderzoekers van verschillende disciplines die zich bezighouden met het bestuderen van de ziekte van Alzheimer en verwante ziektebeelden op een zeer directe wijze bij elkaar te brengen en elkaar in dezen voor te lichten. Daarom wordt slechts een beperkt aantal personen toegelaten, van wie de overgrote meerderheid (80%) actief participeert met een voordracht of een posterpresentatie. Aan het congres in januari 1989 namen 135 personen deel met 37 lezingen en 51 posters. Vanuit Nederland waren er 4 participanten met te zamen 4 posters. De grote meerderheid van de deelnemers was afkomstig uit de Verenigde Staten.

Algemene opmerkingen

In z'n algemeenheid valt over het congres het volgende te zeggen: in de eerste plaats was de keuze van de onderwerpen klassiek, in die zin dat de bekende 'grote' thema's als aparte symposia de revue passeerden: 'klinische en epidemiologische benaderingen', 'kliniek en pathologie', en 'neurotransmitters en neurochemie', 'genetica en moleculaire biologie', 'gedrag en farmacologische behandelingen'.

Een tweede algemene indruk heeft te maken met trends die uit het gepresenteerde werk te destilleren zijn. Zo is het opmerkelijk, dat na een tweetal jaren waarin grote nadruk is gelegd op de genetische aspecten van de ziekte van Alzheimer, nu weer een bescheidener plaats wordt ingeruimd voor de – kennelijk overdreven – pretenties die nog kort geleden met dit type werk werden gepresenteerd. Ook valt op dat de plaats die wordt gegeven aan beeldvormende technieken van de hersenen – CT-Scan en vooral kernspinresonantie (MRI), positronemissiespectrometrie (PET) en 'Single photon Emission CT (SPECT) – geringer is dan de afgelopen jaren. De plaatjes van pariëtale hypofunctie bij Alzheimer zijn zo langzamerhand bekend, evenals die van frontale hypofunctie bij de ziekte van Pick en verwante ziektebeelden. Voorts is het opmerkelijk om te zien dat de cholinerge hypothese (nog) niet aan kracht

heeft ingeboet gezien de relatief grote aandacht die door sprekers en posterhouders werd gegeven aan deze neurotransmitter, haar precursors, -metabolisme en mogelijke behandelingen. Tenslotte viel op, dat binnen het dementieconcept meer aandacht werd gegeven aan een verfijndere beschrijving van de klinische symptomatologie, op grond waarvan subtyperingen mogelijk worden. Verschillen in kliniek werden gerelateerd aan verschillen in cerebraal substraat, zowel localisatorisch als neuropathologisch. Een derde algemene opmerking betreft de kwaliteit van de geboden informatie; vrijwel zonder uitzondering werd door de sprekers een hoogwaardige presentatie gegeven; nieuwe invalshoeken of kennis zijn niet naar voren gekomen, maar de kennis is uitstekend geïntegreerd, waardoor van onderwerpen die tot dusverre moeilijk te doorgronden waren, de relevante punten duidelijker worden. De zaken die naar de mening van de auteurs van dit congresverslag de meeste aandacht verdienen zullen hieronder kort worden toegelicht:

De voordrachten

Epidemiologie. Volgens Boller (Pittsburgh, USA) bestaat in Europa meer de traditie om onderscheid te maken tussen preseniele en seniele dementie bij de ziekte van Alzheimer dan in de USA. De bekende NINCDS-ADRDA-criteria houden bijvoorbeeld geen rekening meer met dit onderscheid. Op grond van huidige inzichten zijn er nosologisch gezien onvoldoende argumenten voor een dergelijk onderscheid, hoewel de ziekte van Alzheimer op relatief vroege leeftijd gekenmerkt wordt door meer focale stoornissen, een sneller beloop en relatief meer linkshandigheid. Uit direct vergelijkend onderzoek naar de wijze van diagnostiseren in verschillende landen bleek dat ondanks het gebruik van dezelfde methoden psychiaters in New York veel eerder de ziekte van Alzheimer diagnostiseerden dan hun Londense vakbroeders. Ook Amaducci (Florence, Italië) gaf aan dat de onlangs in het kader van een Europees samenwerkingsverband (Eurage) overeengekomen neuropathologische criteria voor AD verschillen van de Amerikaanse. Henderson (Canberra, Australië) toonde zich tamelijk sceptisch over de mogelijkheid dat de epidemiologie met de gangbare diagnostische middelen een bijdrage kan leveren aan het inzicht in de etiologie van AD. Als mogelijk onderliggend proces voor een aantal risicofactoren suggereerde hij abnormale lipidenperoxidatie en vrije radicaalvorming. Opmerkelijk vond hij dat in Japan de frequentie van multi-infarct-dementie hoog maar die van AD laag is. Om meer duidelijkheid aangaande epidemiologische aspecten te verkrijgen, is het volgens Jorm (Canberra, Australië) belangrijk om ons te realiseren dat

er nogal wat valkuilen zijn voor de data-analyse: zo is het zoeken naar bimodaliteit met traditionele schalen sterk afhankelijk van de itemkeuze en dus meestal een artefact. Andere valkuilen betreffen de meting van verandering in niet-experimentele studies (bijvoorbeeld wanneer hoog- en laagopgeleide groepen worden vergeleken) en de studie van morbiditeitsaantallen. Mortimer (Minneapolis, USA) tenslotte zag als mogelijke oplossing voor het probleem van de cross-culturele vergelijkingen het toepassen van 'meta-analyse', waarbij de gegevens van verschillende studies worden gecombineerd om er gemeenschappelijke risicofactoren uit te destilleren. Nodig zijn hiervoor incidentie-onderzoeken en goed gedocumenteerde gevalbeschrijvingen ('case-control' studies). Het merendeel van de epidemiologische studies betreft echter prevalentie-onderzoek.

Klinische en pathologische studies. Door Irving (namens Perry, Newcastle, UK) werd evidentie gebracht waaruit blijkt dat er een vorm van dementie bestaat die gekarakteriseerd is door de aanwezigheid van Lewy bodies, met een cholinerg defect in corticale systemen terwijl er weinig tangles maar wel plaques aanwezig zijn. Deze 'Senile Dementia of Lewy Body Type' is anders dan de bekende SDAT en wordt tevens klinisch én neuroanatomisch gekenmerkt door frontale betrokkenheid. Ook Gustafson (Lund, Zweden) brak een lans voor het onderscheiden van patiënten met primair frontale betrokkenheid; een standpunt dat niet door een Amerikaanse collega werd gedeeld, die meende dat ook deze vormen van dementie 'gewoon' Alzheimer betroffen. Opmerkelijk is de stelling van Morris (St. Louis, USA), dat de schijnbaar sterk toegenomen prevalentie van de ziekte van Binswanger een artefact is van een verkeerde interpretatie van CT en MRI; de pathogenese van de karakteristieke periventriculaire veranderingen in de witte stof zou te wijten zijn aan een regionaal selectieve verhoogde opname van water. Ten aanzien van de psychopathologie van de ziekte van Alzheimer zijn persoonlijkheidsverandering, affectieve symptomen en psychosen van belang volgens Rubin (St. Louis, USA). Deze spreker meent dat we bij AD depressie moeten onderscheiden van 'depression-like-symptoms'; voorts zou de aanwezigheid van psychotische verschijnselen in een vroege fase een voorspeller zijn van een slechte prognose. Vervolgens behandelde Spencer (Portland, USA) de dementieën die beschreven zijn in het westerse deel van de Stille oceaan. Neurotoxische factoren die afkomstig zijn uit een plaatselijk gewas zouden een rol spelen. Met betrekking tot de metalen was de voordracht van Smith (Bethesda, USA) relevant. Deze betoogde dat het transport van metalen over de bloedhersenbarrière medebepaald wordt door calciumspiegels: bij laag calcium is er een verhoogde opname van neurotoxische metalen, die overigens niet door passieve diffusie plaatsvindt maar door een actief, carriergemedieerd transport. Price (Baltimore, USA) tenslotte rapporteerde dat ernstige cognitieve stoornissen bij oude Rhesusapen gepaard gaan met dezelfde neuropathologie als bij AD wordt gevonden (plaques, tangles, amyloïdafzetting); dergelijke apen zijn dus een belangwekkend diermodel.

Genetica en moleculaire biologie. In deze sessie lag de nadruk op de pathogenese van amyloïd en de relaties tussen plaques, tangles en amyloïd in vaatwanden. De sessie werd gedomineerd door proponenten van de visie dat de afzetting van één eiwit ten grondslag ligt aan zowel de amyloïdkern van plaques en de afzetting in bloedcapillairen als aan de vorming van tangles in neuronen. Masters (Perth, Australië) en Beyreuther (Heidelberg, BRD) stelden dat dit eiwit (A₄ of beta-amyloïd) ontstaat uit een groter transmembraan eiwit (PreA₄) dat door neuronen wordt geproduceerd en mogelijk normaal een receptorfunctie vervult bij cel-cel herkenning. Een stoornis in de afbraak van dit PreA₄ eiwit zou leiden tot ophoping van A₄ binnen de cel; dit proces zou geleidelijk met de leeftijd toenemen zodat bijvoorbeeld bij 80% van personen van 90 jaar het A₄ aantoonbaar is. Het A₄ zou door de neuronen uitgescheiden worden en aanleiding geven tot vorming van amyloïdkernen in de extracellulaire ruimte alsook afzettingen in de vaatwanden. In de neuronen zou A₄ condenseren tot tangles. Selkoe (Boston, USA) vertolkte een afwijkend standpunt en beargunteerde dat de belangrijkste component van de 'paired helical filaments' waaruit tangles zijn opgebouwd, het eiwit 'tau' is dat niet verwant is met amyloïd. Bovendien stelde hij dat de verschillen tussen amyloïd in plaques en in vaten suggereert dat de eerste ontstaat uit het laatste, hetgeen erop wijst dat het amyloïd afkomstig is uit de bloedbaan. Goldgaber (Bethesda, USA) zag de stoornis niet primair in de afbraak van het PreA₄ eiwit, maar in overexpressie van het gen dat codeert voor het PreA₄ eiwit. Dit gen is gelocaliseerd op chromosoom 21 en onlangs gecloneerd door Goldgaber. Tenslotte werd door Roses (Durham, USA) informatie gepresenteerd uit genetische studies in de familiale vorm van AD. De bijzonder relevante vaststelling werd gedaan dat er geen significante relatie is tussen de familiale Alzheimer en markers op het veel bestudeerde chromosoom 21. Deze bevinding staat haaks op eerder onderzoek waaruit zo'n relatie wel bleek. De enig mogelijke interpretatie is, dat er alleen voor een zeer zelden voorkomende vorm van familiale AD geldt dat die gekenmerkt is door een gen op chromosoom 21. Een dergelijke genetische achtergrond geldt dan niet voor andere vormen van de ziekte en zeker niet voor de 'late-onset AD' die het voornaamste klinische probleem vormt!

Neurotransmitters en neurochemie. Na een introductie over muscarine acetylcholinereceptoren in de hersenen door Axelrod (Bethesda, USA) gaf Bowen (Londen, UK) evidentie dat de bekende cholinesteraseremmer tacrine ofwel Tetrahydroaminoacridine (THA) zijn werking (mede) sorteert via een beïnvloeding van Ca²⁺ en K₊-influx in presynaptische membranen, waardoor de afgifte van neurotransmitters gestimuleerd wordt. Excitatoire aminozuur neurotransmissie wordt niet beïnvloed. Deze aminozuur transmitters nemen in relevantie toe, gezien hun betrokkenheid bij leren en geheugen en de neurotoxische werking die zij kunnen hebben, aldus Foster (Harlow, UK). Door Jenden (Los Angeles, USA), Wecker (New Orleans, USA), Worley (Baltimore, USA) en Tucek (Praag, Tsechos.) werd basale informatie gepresenteerd aangaan-

de de biologie van het cholinerge systeem waarna door Wurtman de fakkel werd overgenomen. Blijkens zijn inbreng blijven fosfolipiden (PC, fosfatidylcholine) en verwante stoffen relevant in verband met AD en de mogelijke therapie daarvan (bijvoorbeeld CDP-choline).

Farmacologische behandeling. Door Harvey (Glasgow, UK) werd erop gewezen dat op het cholinerge systeem werkende geneesmiddelen voor AD (zoals THA en 3,4-diaminopyridine) wellicht hun belangrijkste werking sorteren via een effect op kalium – en andere ionenkanalen in de presynaptische neuronale membranen waardoor de afgifte van acetylcholine wordt gestimuleerd. Een intrigerende, en tot dusver nieuwe bijdrage kwam van Mesulam (Boston, USA), die liet zien dat cholinesterase-activiteit voorkomt die enigszins afwijkend is van de esterase in zenuwcellen in plaques en tangles. Hij bracht de hypothese naar voren dat bij de ontwikkeling van nieuwe anticholinesterasen niet alleen de effecten op de cholinerge transmissie moeten worden onderzocht, maar ook de optimale karakteristieken die nodig zijn om de cholinesterase activiteit van de plaques en tangles te remmen. Gamzu (Ann Arbor, USA) gaf informatie over de tot dusver uitgebreidste farmacologische klinische trial ooit gedaan en wel die met tacrine (THA) bij Alzheimer patiënten. Omdat de code nog niet verbroken is, kon niets worden gezegd over de therapeutische effecten. Wel werd meer duidelijk over de bijwerkingen op leverfuncties die evident werden boven de 80 mg/dag. Pepen (Florence, Italië) tenslotte besprak de neurochemische effecten van nootropica in verband met veroudering; hij stelde niet zonder tevredenheid vast dat het de eerste keer was dat over dit onderwerp een orale presentatie op een dergelijk congres werd gegeven waar bijdragen tot nu toe beperkt waren 'tot de wandelgangen' (de posters). Op grond van zijn bijdrage kan worden gesteld dat het om interessante stoffen gaat waarvan echter nog moeilijk iets te zeggen is over het potentiële effect in de kliniek. Deze onduidelijkheid komt mede voort uit het feit dat we nog nauwelijks iets weten over het werkingsmechanisme. Over het algemeen stimuleren ze de cholinerge neurotransmissie, verhogen de exciteerbaarheid van de hippocampus alsook doorbloeding en metabolisme van de cortex. Relevante nootropica zijn de representanten van de pyrrolidengroep (piracetam-achtigen), maar ook stoffen als acetylcarnithine, vinpocetine, betacarbolines, neuropeptiden zoals desglycinamide-arginine-vasopressine en het fosfolipide fosfatidylserine (PS).

Gedrag en Farmacologische behandeling. Gabrieli (Cambridge, USA) is een voorstander van een structurele benadering in het geheugenonderzoek in die zin dat vijf verschillende geheugen subsystemen welke verschillende soorten informatie verwerken – ook een verschillend neurale substraat zouden hebben. Het gaat bijvoorbeeld om Perceptueel-structureel geheugen (extrastriate cortex), lexicaal-semantisch geheugen (temporale cortex), en diverse aspecten van planning, selectie en actie waarmee verschillende basale – en corticale hersenstructuren in de frontaalkwab betrokken zouden zijn. Door vergelijken van patiënten op deze vijf geheugenaspecten kan een soort

'fingerprint' worden verkregen die karakteristiek is voor verschillende beelden (zoals Alzheimer, wel of niet demente Parkinson, Huntington, e.d.). Een geheel andere invalshoek werd beschreven door Craik (Toronto, Canada). Deze vermaarde geheugenonderzoeker is meer een proponent van een 'processing/functional' gezichtspunt waarbij niet de soort locatie maar de aard van de informatieverwerking in een bepaalde taak bepalend is voor leeftijdsverschillen in prestatie. Twee hoofdpunten uit zijn betoog zijn:

1. Het belang van context cues voor geheugen (door het structureren van een testomgeving kan het verschil in geheugenprestatie tussen jong en oud verdwijnen);
2. Het meest kenmerkende leeftijdseffect is dat ouderen minder 'self-initiation' vertonen dan jongeren. Ten aanzien van de psychofarmacologie brak Crook (Bethesda, USA) een lans voor onderzoek naar de 'Age-Associated Memory Impairment (AAMI)' die volgens hem – door de in zijn instituut geformuleerde in- en exclusiecriteria – een voldoende omschreven ziekte-eenheid is om farmaca voor te ontwikkelen. Volgens Crook zouden 50 tot 80% van mensen ouder dan 50 jaar aan de criteria voldoen. Of deze pretentie kan worden waargemaakt moet nog blijken aangezien het een en ander afhangt van de criteria omtrent wat 'normaal' mag worden genoemd.

Slotopmerkingen

Over de posters valt op te merken dat deze zich – in hun algemeenheid – in hun strekking conformeerden aan het gestelde in de voordrachten. Opmerkelijk waren echter enkele posters waaruit een hernieuwde belangstelling bleek voor – een nieuwe generatie van – MAO-remmers in de behandeling van depressie, cq depressie-achtige symptomen. De 'Nederlandse' posters over Risicofactoren voor leeftijdsgeassocieerd verval (Houx et al.); Diagnostische criteria voor dementie en AD (Verhey et al); 'Een expert-systeem voor dementiediagnostiek' (Plugge et al) en Dieetfactoren, acuut hersenletsel en ruimtelijk geheugen bij de rat (Raaijmakers et al) zijn – gezien het aantal belangstellenden – met interesse ontvangen.

Literatuur. Wurtman, R.J., Corkin, S., Growdon, J.M., Ritter-Walker, E. Alzheimer's Disease Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders associated with Aging, Zürich, Switzerland, jan 20-22, 1989. Center for Brain Sciences and Metabolism Charitable Trust; P.O. Box 64; Kendall Square, Cambridge MA 02142, USA.

J. Jolles, W.G.M. Raaijmakers en F.R.J. Verhey, Vakgroep Neuropsychologie en Psychobiologie; Rijksuniversiteit Limburg.

Symposium 'Neuropsychiatrie bij de ouder wordende mens: diagnostische dilemma's', Psychiatrisch centrum Venray, 10-03-1989.

Op 10 maart jl. organiseerde het Interdisciplinair Genootschap voor Biologische Psychiatrie en de Sectie Klinische