



—
**Dossier
Alzheimer**
—

Samenvatting

Samenvatting	2
1. Geheugen op de dool	5
<i>Een sluipend proces</i>	6
<i>Neurodegeneratie</i>	7
<i>Historische revolutie in onderzoek</i>	8
2. Maatschappelijke impact	10
<i>Aantallen</i>	11
<i>Hoge kostprijs</i>	11
3. Risicofactoren	13
<i>Genetica</i>	14
<i>Leeftijd en geslacht</i>	16
<i>Levensstijl en andere factoren</i>	16
4. Onderzoek leidt naar nieuwe inzichten	18
<i>Van biochemische fase ...</i>	19
<i>... over cellulaire fase ...</i>	20
<i>... naar dementie</i>	21
5. Verbeterde diagnose	23
<i>Neuropsychologisch onderzoek</i>	24
<i>Eiwittest</i>	24
<i>Pet-scan met Aβ- of TAU-kleuring</i>	24
<i>20 jaar pathologie voor symptomen</i>	25
<i>Merkers voor ziekte-evolutie</i>	25
6. Op zoek naar een therapie	29
<i>Bestaande behandelingen</i>	30
<i>Klinische studies</i>	31
<i>Focus huidig geneesmiddelenonderzoek</i>	30
<i>Aangepast studiedesign</i>	33
<i>Behandelen als een netwerkziekte</i>	35
7. Wat met preventie?	37
8. Referenties	40

Wereldwijd lijden 35 miljoen mensen aan de ziekte van Alzheimer. Het is de meest voorkomende oorzaak van dementie. De aandoening kent een sluipend begin met aanvankelijk vage symptomen, waaronder vergeetachtigheid en moeilijkheden met plannen. Naarmate de maanden en jaren vorderen, worden de aanwijzingen duidelijker. De persoon met de ziekte van Alzheimer raakt gedesoriëteerd in tijd en ruimte, de gaten in het geheugen worden opvallender, er ontstaan praktische problemen met dagelijkse routineklussen zoals koken, wassen, aankleden, boodschappen doen etc. De patiënt wordt steeds afhankelijker van anderen. Vaak dient hij of zij te worden opgenomen in een woonzorgcentrum.

De voornaamste risicofactor voor de ziekte van Alzheimer is ouderdom: eens men boven de 65 is, verdubbelt het risico op de ziekte van Alzheimer elke vijf jaar. Ter illustratie: minder dan 1% van de mensen tussen 60 en 65 heeft de ziekte, bij 90-plussers loopt dat op tot meer dan 30%. Toch komt de ziekte soms ook voor bij mensen onder de 65. Men spreekt dan van 'jongdementie'.

In de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer sterven zenuwcellen versneld af. Naar de oorzaak van die degeneratie van hersencellen wordt veel onderzoek verricht, ook door VIB-wetenschappers. Samenklittende, toxische eiwitfragmenten in en naast de hersencellen zijn een eerste stap in het langdurige ziekteproces. De hersenen trachten in eerste instantie de schade te compenseren, maar uiteindelijk verliezen ze het gevecht. Het gevolg is dat de onderlinge verbindingen tussen de zenuwcellen steeds meer beschadigd raken en zenuwcellen afsterven. Daardoor raken cognitieve functies als geheugen, aandacht, concentratie, waarnemen, denken en taalgebruik aangetast en kunnen patiënten subtiele gedrags- en persoonlijkheidsveranderingen vertonen.

Dit dossier geeft een overzicht van de nieuwste wetenschappelijke inzichten in de ziekte van Alzheimer. Noodgedwongen beperkt het dossier zich tot de hoofdlijnen. Er zijn de voorbije 20 jaar immers 80.000 wetenschappelijke artikels gepubliceerd over deze aandoening (ter vergelijking: over aids zijn er in dezelfde periode 130.000 wetenschappelijke artikels gepubliceerd, over kanker meer dan 3 miljoen). Maar zelfs die 80.000 alzheimerartikels zijn onmogelijk allemaal samen te vatten in één informatiedossier. Bovendien verloopt het onderzoek steeds sneller. Zo zijn we in de laatste twee decennia veel meer te weten

gekomen over de ziekte van Alzheimer dan in de 100 jaar voordien.

Toch is er voorlopig nog geen remedie. De zoektocht naar een oplossing verloopt stroef. Onderzoekers, artsen en farmaceutische bedrijven hebben de voorbije decennia enorme inspanningen geleverd om nieuwe geneesmiddelen te vinden die de ziekte kunnen tegenhouden. Voorlopig werd nog geen geneesmiddel gevonden dat alzheimer kan genezen. Toch moeten we doorzetten, vinden de onderzoekers, om deze ziekte ooit een halt toe te roepen.

Wel verscheen er recent in de wetenschappelijke pers hoopvol nieuws: mogelijk vlagt de toename van het aantal patiënten af, ondanks het ouder worden van de bevolking. Vooral in Westerse landen en bij hogeropgeleiden lijkt er een stagnatie op te treden van het aantal nieuwe patiënten. Wellicht bieden een gezonde en actieve levensstijl, een veelzijdig sociaal leven en overvloedige cognitieve stimulering bescherming tegen dementie en de ziekte van Alzheimer. Kortom, gezond eten, bewegen en sociaal en intellectueel actief blijven, zijn niet alleen goed voor het hart en bloedvaten, maar ook voor het brein.



Het verhaal van _____

LOTS EN JOOP

Het 'niet-pluis'-gevoel

Het klopte niet. Het klopte niet dat je dingen vergeet ... zegt Lots. Het ging niet goed. Dingen die je gedaan hebt, vergeet je gewoon. Of zelfs dingen die je aan het doen bent. Plots zijn ze gewoon weg. Helemaal weg. Namen, feiten, gebeurtenissen, ... je weet er niets meer van. Je omgeving reageert met 'ach nee meid, er is niks aan de hand. Dat heb ik toch ook. Ik ben ook altijd slecht geweest in namen. Dat gaat wel weer over.' Maar, dat werkt niet... je voelt aan dat er iets onheilspellends op je afkomt. Mijn moeder had ook alzheimer. Je gedachten gaan snel daar naartoe.

Het moet 2007 of 2008 zijn geweest, zegt haar man Joop. Je probeert het eerst te ontkennen, te minimaliseren. Maar de twijfel slaat toe. Je ligt er 's

nachts wakker van. Je zakt langzaam en met weerzin door die ontkenning heen. Keerpunt was voor mij een ontmoeting met een Georgische collega. Die was een hele avond thuis op bezoek geweest. Inclusief diner. Toen ik twee maanden later een uitnodiging kreeg om naar Georgië te gaan, herinnerde Lots zich helemaal niets meer van die ontmoeting. Dat je een vluchtig gesprek met een onbekende vergeet, tot daar aan toe, maar een hele avond ...?

Lots moet toen 68 zijn geweest. Dat is nog jong voor alzheimer. We werden er echter wel steeds onzekerder door. Ook onze jongste dochter merkte dat er iets aan de hand was. Op naar de huisarts, dacht ik.

Onderzoek
en gij
zult alles weten
maar dementie doet mij
vergeten.

Als
de uitslag
ouderdoms dementie is
wat moet ik dan
weten?

Lots Stam-Vermeulen



Geheugen op de dool

Een sluipend proces

De ziekte van Alzheimer is de belangrijkste oorzaak van dementie.^{1,2,3,4,5} Het is een chronische aandoening die de hersenen aantast. Eerst langzaam, maar steeds ernstiger, naarmate de tijd vordert. Aanvankelijk hebben mensen met de ziekte problemen om nieuwe informatie en ervaringen op te slaan. Het lijkt alsof ze recente gebeurtenissen snel 'vergeten' zijn. Verlies van het kortetermijngeheugen. Gradueel raken echter ook andere geheugen- en cognitieve functies aangetast. Er ontstaan problemen met denken en taal, oriëntatie, stemming, motivatie en zelfzorg. Sommige patiënten vertonen ook gedragsproblemen.

De veranderingen worden steeds groter. Uiteindelijk wordt de patiënt volledig afhankelijk

van anderen. In deze fase worden veel mensen met de ziekte van Alzheimer dan ook opgenomen in een woonzorgcentrum. Het geheugenverlies kan erg uitgesproken zijn: de patiënten herkennen hun eigen partner, kinderen of kleinkinderen niet meer. Ook lichamelijk gaan ze achteruit: ze verliezen gewicht, worden bedlegerig, krijgen moeite met kauwen en slikken, ... Gemiddeld leven mensen met de ziekte van Alzheimer acht tot tien jaar na de diagnose. Dat varieert echter van persoon tot persoon: sommige patiënten overlijden al na drie jaar, anderen na twintig.

Hoewel de ziekte vooral mensen boven de 65 jaar treft, bestaat er ook een vorm die op jongere leeftijd optreedt. Bij ongeveer 5 tot 10% van de patiënten wordt de ziekte van Alzheimer vastgesteld op het ogenblik dat ze jonger zijn dan 65 jaar.

ZEG NIET ALZHEIMER TEGEN ELKE VORM VAN DEMENTIE

Naast de ziekte van Alzheimer zijn er ongeveer 60 andere oorzaken van dementie. Tussen 50% en 70% van alle patiënten met dementie lijden aan alzheimer. Andere frequent voorkomende vormen zijn vasculaire dementie, fronto-temporale dementie en Lewy-body dementie (elk ongeveer 10-15%).^a

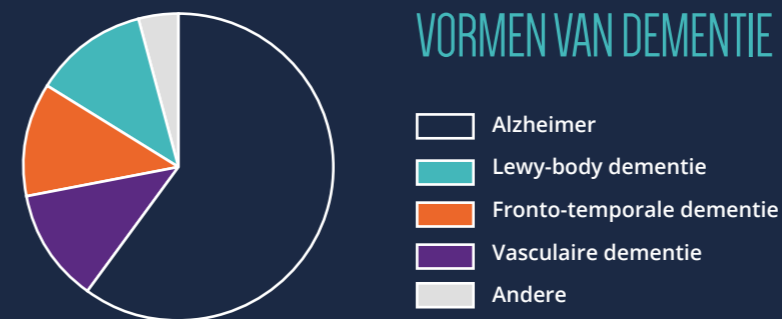
Vasculaire dementie wordt gekenmerkt door het optreden van herseninfarcten. Men spreekt ook van multi-infarctdementie. Een herseninfarct wordt veroorzaakt door een verstoring in de doorbloeding van de hersenen als gevolg van een bloedprop of een bloeding. De omliggende hersencellen krijgen te weinig zuurstof en sterven af met functieverlies tot gevolg. Het komt voor bij 10 tot 15% van de personen met dementie. Bij nog eens 10 tot 15% is de aanleiding een combinatie van vasculaire dementie met de ziekte van Alzheimer.

Fronto-temporale dementie is een groep van dementiebeelden waarbij de schade hoofdzakelijk optreedt in de frontale en temporale hersenkwabben. In tegenstelling met de ziekte van Alzheimer vormen geheugenproblemen bij patiënten met fronto-temporale dementie niet het eerste symptoom. Opvallender zijn de taalstoornissen en/of gedrags- en persoonlijkheidsveranderingen. Sommige personen met fronto-temporale dementie lijken apathisch en vertonen een gebrek aan initiatief. Bij anderen krijgt ontremming de bovenhand: kwistig omspringen met geld, grote maar onrealistische plannen maken, ontremd eten, verlies van normbesef, ...

Dementie met Lewy bodies is het gevolg van een opeenstapeling van een aantal abnormale eiwitten (Lewy- 'lichaampjes') in de hersencellen. De symptomen zijn dementie, schommelingen in aandacht en concentratie, en visuele hallucinaties. Ook traagheid in bewegingen en tremor (beven) kunnen voorkomen (parkinsonisme).

Andere minder voorkomende oorzaken van dementie zijn de ziekte van Huntington, multiple sclerose, aids, de ziekte van Creutzfeldt-Jacob, de ziekte van Parkinson, excessief alcoholgebruik, etc.

De bovenstaande 'klassieke' indeling staat onder druk als gevolg van nieuwe inzichten uit moleculair en genetisch onderzoek. Op moleculair vlak is er een sterke overlap tussen diverse vormen van dementie en spreken onderzoekers steeds meer over een 'continuüm' van ziekten waartoe ook de ziekte van Parkinson en amyotrofe laterale sclerose (ALS) behoren.^{b, c, d}



Neurodegeneratie

Wat onmiddellijk opvalt aan de hersenen van overleden patiënten met de ziekte van Alzheimer is de omvang en vorm van die hersenen: als gevolg van het massaal afsterven van zenuwcellen (neurodegeneratie) zijn ze kleiner, vertonen

ze grote instulpingen en zelfs gaten. Vooral in gebieden die een rol spelen bij het geheugen (met o.a. de hippocampus) en bij denkprocessen (o.a. de hersenschors) is dit verlies aan hersencellen opvallend.

GEZONDE HERSENEN



ALZHEIMERHERSENEN

De Duitse neuroloog Aloïs Alzheimer – naar wie de ziekte werd vernoemd – ontdekte aan het begin van de 20ste eeuw een aantal bijkomende typerende kenmerken in de hersenen van zijn patiënten.⁶ Deze kenmerken waren destijds alleen onder de microscoop zichtbaar:

- amyloïde plaques tussen de zenuwcellen - die plaques bestaan uit een opeenhoping van resten van hersencellen en zogenaamd β -amyloïde (A β). Dit zijn eiwitfragmenten die afkomstig zijn van de afbraak van het grotere amyloïde precursor-eiwit (APP – zie ook kaderstuk 'Plaques met amyloïde β -fragmenten' op pag 9).
- neurofibrillaire kluyens (tangles) binnenin de zenuwcellen – dit zijn onoplosbare, ineengestregelde eiwitvezels die zich in de zenuwcellen ophopen. Ze bestaan grotendeels uit Tau-eiwit dat 'hypergefosforyleerd' is (zie ook kaderstuk 'Kluyens met Tau' op pag 17).

Historische revolutie in onderzoek

Aloïs Alzheimer zag onder zijn microscoop wel de plaques en de neurofibrillaire kluyens, maar hij wist niet waardoor deze werden veroorzaakt. Het zou tot in de jaren 1980 duren vooraleer de eiwitten A β en Tau werden geïdentificeerd als belangrijkste componenten van respectievelijk de plaques en neurofibrillaire kluyens.

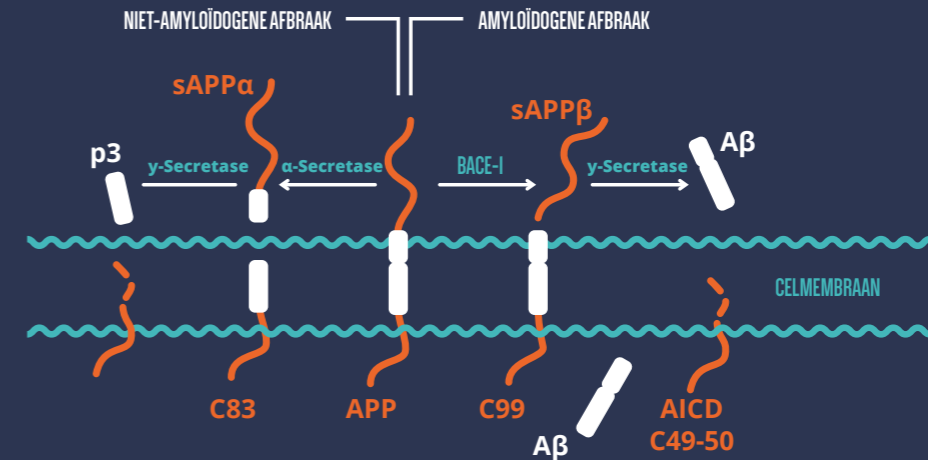
Die ontdekking betekende meteen een immense doorbraak in het alzheimer- en dementie-onderzoek. Het concept dat een biochemisch proces de oorzaak is van een complexe cognitieve stoornis als de ziekte van Alzheimer, gooide het alzheimeronderzoek ondersteboven. Van eerder descriptieve beschrijvingen gingen onderzoekers zich toeleggen op moleculair en cellulair onder-

zoek om de oorzaken en de ziektemechanismen te achterhalen en hierop therapeutisch in te grijpen. Dat leidde tot tientallen diagnostische en therapeutische klinische studies, voor een ziekte waarvan men voordien dacht dat ze of ongeneeslijk was, of een onafwendbaar gevolg was van het ouder worden.

We weten inmiddels dat de opstapeling van dergelijke toxische eiwitten en eiwitfragmenten in de hersenen leidt tot stress en schade: de energiehuishouding van de zenuwcellen wordt verstoord, de verbindingen tussen de zenuwcellen (synapsen) raken beschadigd, het afweersysteem probeert de zaken recht te trekken, maar faalt op den duur, en uiteindelijk sterven zenuwcellen massaal af.

PLAQUES MET β -AMYLOÏDE EIWIJFRAGMENTEN

Een van de belangrijkste microscopisch zichtbare kenmerken in de hersenen van alzheimerpatiënten zijn de amyloïde plaques. Ze worden gevormd door een opeenhoping en neerslag van zogenaamde β -amyloïde fragmenten (A β), dit zijn afbraakproducten van het amyloïde precursor-eiwit (APP). APP is een eiwit dat zich in het celmembraan van hersencellen bevindt. Voortdurend worden nieuwe exemplaren van APP aangevoerd, oude worden afgebroken en afgevoerd.^{a,b}



Zoals op de figuur wordt aangegeven, kan APP op twee manieren worden afgebroken: een onschuldige, niet-amyloïdogene manier (linkerzijde) en een minder onschuldige manier (rechterzijde) waarbij A β -fragmenten ontstaan. Bij de niet-amyloïdogene verwerking wordt APP achtereenvolgens geknipt door de eiwitcomplexen α -secretase en γ -secretase tot de eiwitfragmenten C83, sAPP α en p3. Deze fragmenten zijn niet toxisch voor de hersencellen omdat ze verder worden afgebroken of afgevoerd.

Als APP echter wordt geknipt door achtereenvolgens BACE1 (ook wel β -secretase genoemd) en γ -secretase ontstaan A β -fragmenten met een lengte tussen 36 en 48 bouwstenen (aminozuren). Deze A β -fragmenten hebben de neiging om samen te klonteren (te aggregeren), aanvankelijk tot structuren van twee tot zes fragmenten (oligomeren), en uiteindelijk tot de onoplosbare, 'plaat'-achtige structuren die de amyloïde plaques vormen. Vooral de langere vormen van A β , vanaf A β 42, zijn schadelijk voor zenuwcellen:

- Ze verstoren de werking van diverse vitale receptorsystemen in de zenuwcellen waardoor de functionele verbindingpunten tussen zenuwcellen (synapsen) verzwakken.
- Ze zijn toxisch voor de mitochondriën in de zenuwcel. Mitochondriën zijn de energiefabriekjes van de cel. A β zou de functie van diverse eiwitten in de mitochondriën ondermijnen (o.a. cytochroom c) waardoor de zenuwcel moeilijker zuurstof opneemt en minder energie produceert. Niet-functionele mitochondriën produceren bovendien radicalen zoals peroxides en reactieve stikstofverbindingen. Dit zijn hyperreactieve moleculen die stress veroorzaken en zenuwcellen onder druk zetten.
- Ze trekken afweercellen uit het immuunsysteem aan. Sommige van deze afweercellen zetten echter ook signaalstoffen vrij (o.a. interleukine-1, interleukine-6 en tumornecrosefactor α) die op hun beurt ontstekingsreacties oproepen. Deze reacties kunnen nefast zijn voor het omliggende zenuwweefsel.
- A β -neerslagen zetten zich ook vast in de bloedvaten van de hersenen. Hierdoor verzwakt en vernauwt de bloedvatwand, wordt de doorbloeding verstoord en kunnen mini-infarcten optreden.

2 Maatschappelijke impact

De impact van dementie op de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving (partner, familie, vrienden en kennissen) is groot. De ziekte weegt echter ook op het gezondheidssysteem en de samenleving.

Aantallen

Elke drie seconden wordt er ergens op deze wereld bij iemand dementie vastgesteld, stelt Alzheimer Disease International in haar 2015-rapport over het voorkomen en de maatschappelijke impact van dementie. Dat betekent 9,9 miljoen nieuwe cases van dementie⁷. En dat elk jaar opnieuw.

WERELDWIJD WAREN ER **9,9 MILJOEN**
NIEUWE GEVALLEN VAN DEMENTIE IN 2015
EÉN ELKE
3 SECONDEN

46,8 MILJOEN
LEEFDEN MET DEMENTIE IN 2015. DIT
AANTAL ZAL ELKE 20 JAAR
BIJNA VERDUBBELEN.

DE GROOTSTE STIJGING

ZAL PLAATSVINDEN IN LANDEN
MET LAGE EN MIDDELGROTE
INKOMENS. IN 2015 LEEFDE
58% VAN ALLE DEMENTIE-
PATIENTEN IN DEZE LANDEN.
DIT ZAL STIJGEN TOT 63% IN
2030 EN TOT 68% IN 2050



In 2015 leefden er wereldwijd 46,8 miljoen mensen met een of andere vorm van dementie. Dat aantal zal in de komende jaren fors toenemen, nog steeds volgens schattingen van Alzheimer Disease International. Met name tot 74,7 miljoen in 2030 en 131,5 miljoen in 2050. De toename is vooral opmerkelijk in landen met een laag of laag-gemiddeld inkomen: vandaag leeft 58% van de mensen met dementie in deze landen, in 2050 zal dat 68% zijn.

DE GESCHATTE WERELDWIJDE TOTALE KOST VAN DEMENTIE IN 2015 BEDRAAGT 730 MILJARD EURO. VANAF 2018 ZAL DEMENTIE EEN BIJJOENEN-ZIEKTE WORDEN, STIJGEND TOT

1,7 BIJJOEN EURO IN 2030

MOCHT DEMENTIE EEN LAND ZIJN, DAN ZOU HET DE

18DE
GROOTSTE
ECONOMIE



TER WERELD ZIJN EN ZOU HET DE MARKTWAARDE
VAN BEDRIJVEN ALS APPLE EN GOOGLE OVERTREFFEN

HET GESCHATTE AANTAL MENSEN MET DEMENTIE IN ELK
WERELDDEEL (IN MILJOENEN):



Hoge kostprijs

Wereldwijd gaven we in 2015 ongeveer 730 miljard euro uit aan dementie, of 35,4% meer dan in 2010. Even ter vergelijking: in 2014 bedroeg het Belgische bruto binnenlands product (dat is wat we met z'n allen produceren aan goederen en diensten) 402 miljard euro.

De wereldwijde kostprijs van dementie bedraagt dus bijna het dubbele van het Belgische BNP. Of nog anders: mocht dementie een land zijn, dan zou het de 18de grootste economie in de wereld zijn.



Hoe het vroeger was ...'

Lots Vermeulen en Joop Stam leerden elkaar kennen op de kermis in Hoorn, een kleine vijftig kilometer ten noorden van Amsterdam. Ook vandaag nog kan Lots er zich de details van herinneren. Het was meteen raak, zegt ze, wel op voorwaarde dat Joop katholiek was. Een eis van mijn moeder. We hebben de eerste avond gedanst. De volgende dag zagen we elkaar weer. Dat was niet vanzelfsprekend, want Joop was van Hoorn en ik van Purmerend. Een afstand van bijna twintig kilometer. Toch een eind weg voor die tijd. Bovendien was ik toen al 22 en Joop slechts 20. Kon dat wel?

Joop studeerde geneeskunde in Amsterdam. Als jonge huisarts stond hij mee aan de wieg van het eerste gezondheidszorgcentrum van Amsterdam. Vergelijk het met de centra voor 'geneeskunde voor het volk' in België, zegt Joop, nogal een linkse inslag, weet je. Daarnaast doceerde hij huisarts-geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam.

Lots vergezelde Joop naar Amsterdam. Ze ging aan de slag als Röntgenlaborante in Amsterdam, en later in Utrecht en Amersfoort. Tot het eerste van hun drie kinderen naar school ging. Lots schoolde zich om naar handwerken. Om wat meer thuis te zijn. Nog later werkte ze als bewegingsexpressie-therapeut. Werken met kinderen met een beperking. Lots vertelt het allemaal zelf, met af en toe wat ondersteuning van Joop.

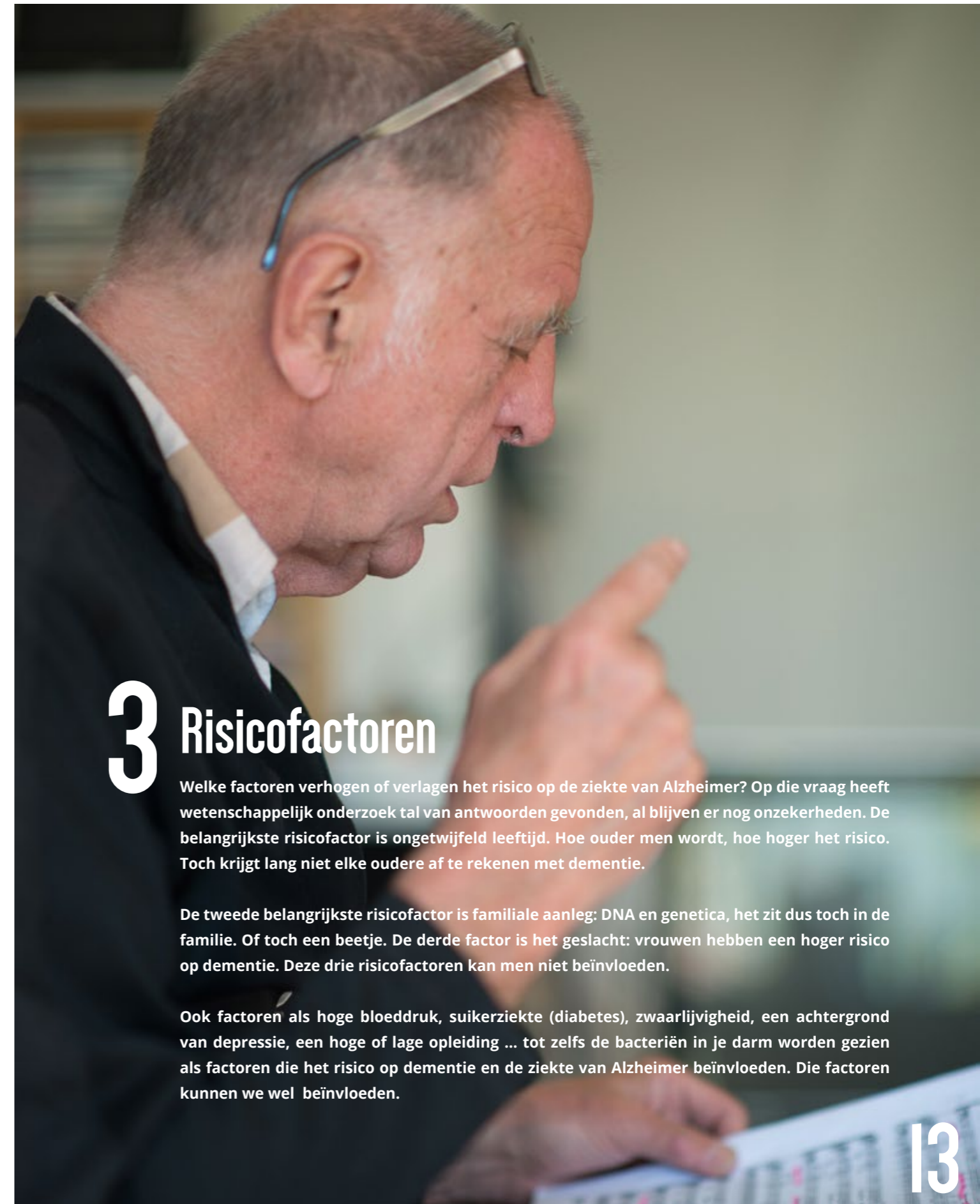
Maar vertellen over de beginperiode van haar ziekte, is moeilijker. Het is al een hele tijd geleden, zegt ze. Er zijn flarden van herinnering. Flarden die zich vermengen. Vooral in tijd.

Joop vond die beginfase een hele moeilijke fase. Praat je er wel over met elkaar of niet. Deel je je bezorgdheden of niet ... durf je er open over te zijn? Bescherm je de ander door er niet over te praten? Of kwets je elkaar daardoor nog meer? Ik heb het nooit willen verstoppen, vult Lots aan, ... dan word je gek. Ik heb het meteen opengegooid.

Ga jullie je gang maar, zei Lots. Ben je boos, vroeg ik?

Bozig en verdrietig was Lots. Ze verbeet haar tranen. Wij - Lots, onze twee dochters en ikzelf - stonden voor haar kleerkasten, die niet meer op orde waren. Ze kon haar ondergoed niet goed vinden. En ik ook niet. Een nieuwe fase was aangebroken, de persoonlijke verzorging ging haar niet meer goed af. En ook niet meer het zoeken en het rangschikken van de kleding. HAAR privédoemine raakte ze kwijt. De afhankelijkheid wordt groter. En dat is slikken.

Joop Stam



3 Risicofactoren

Welke factoren verhogen of verlagen het risico op de ziekte van Alzheimer? Op die vraag heeft wetenschappelijk onderzoek tal van antwoorden gevonden, al blijven er nog onzekerheden. De belangrijkste risicofactor is ongetwijfeld leeftijd. Hoe ouder men wordt, hoe hoger het risico. Toch krijgt lang niet elke oudere af te rekenen met dementie.

De tweede belangrijkste risicofactor is familiale aanleg: DNA en genetica, het zit dus toch in de familie. Of toch een beetje. De derde factor is het geslacht: vrouwen hebben een hoger risico op dementie. Deze drie risicofactoren kan men niet beïnvloeden.

Ook factoren als hoge bloeddruk, suikerziekte (diabetes), zwaarlijvigheid, een achtergrond van depressie, een hoge of lage opleiding ... tot zelfs de bacteriën in je darm worden gezien als factoren die het risico op dementie en de ziekte van Alzheimer beïnvloeden. Die factoren kunnen we wel beïnvloeden.

Genetica

Er zijn meerdere aanwijzingen dat erfelijkheid een rol speelt bij de ziekte van Alzheimer:

- De helft van de patiënten heeft minstens nog één ander familielid met de ziekte.
- Ook tweelingenonderzoek ondersteunt een erfelijke component: als één lid van een identieke tweeling de ziekte van Alzheimer ontwikkelt, loopt het andere lid 80% kans om ook de ziekte te krijgen.

Wat het belang van erfelijkheid betreft, moet er echter duidelijk een onderscheid worden gemaakt tussen 'jongdementie' en 'ouderdomsdementie'. De genetische bijdrage bij jongdementie is veel groter dan bij de meer courante vorm van de ziekte die op latere leeftijd (na 65 jaar) optreedt.

Jongdementie

Bij de meerderheid van de patiënten met jongdementie worden de eerste symptomen vastgesteld tussen de 45 en 65 jaar. Maar de ziekte kan ook vroeger optreden. In een aantal Belgische families met jongdementie is de gemiddelde aanvangsleeftijd 35 jaar ± 6 jaar. De jongste patiënt vertoonde zelfs al symptomen op 21 jaar en overleed op de leeftijd van 28 jaar.

Ongeveer 10% van de patiënten met de ziekte van Alzheimer heeft jongdementie. In deze groep heeft 10% een duidelijke overerving van de ziekte volgens een zogenaamd autosomaal dominant patroon.⁹ Dit wil zeggen dat bij deze personen een afwijkend gen aan de basis ligt van de ziekte van Alzheimer. Als deze personen dat afwijkend gen doorgeven aan hun kinderen (elk van hun kinderen heeft 50% kans om dit afwijkende gen over te erven), dan lopen ook die een sterk verhoogd risico op jongdementie.

Vaak gaat het om erfelijke fouten (mutaties) in de genen die coderen voor de APP-, PSEN1- of PSEN2-eiwitten die deel uitmaken van het γ -secretase (zie kaderstuk 'Plaques met β -amyloïde eiwitfragmenten'):⁹

- Mutaties in APP werden gevonden door moleculair genetisch onderzoek van grote families waarin jongdementie van de ene op de andere generatie wordt overgeërfd. Deze mutaties beïnvloeden de aanmaak van het amyloïd A β .
- De PSEN1- en PSEN2-eiwitten spelen een rol bij de afbraak van APP. De mutaties in deze genen zorgen ervoor dat afbraak van APP verschoven wordt en er meer lang en toxisch A β wordt geproduceerd dan normaal (zie kaderstuk 'Genetica voedt amyloïde hypothese').

Mutaties in APP, PSEN1 en PSEN2 verklaren slechts een kleine fractie van de patiënten met een overduidelijke familiale vorm van de ziekte van Alzheimer op jonge leeftijd. Er wordt nog verder gezocht naar andere genen.

Ouderdomsalzheimer

De eerste genetische risicofactor voor de meer courante vorm van de ziekte van Alzheimer – de vorm die na 65 jaar optreedt – werd gevonden door moleculair genetisch onderzoek in families met meerdere patiënten, maar zonder een duidelijk overervingspatroon. Het bleek te gaan om de ϵ 4-variant van het gen dat codeert voor het apolipoproteïne E (APOE). Doorheen de populatie komt het APOE-gen voor in drie verschillende varianten: APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 en APOE ϵ 4. We dragen elk twee kopieën van het APOE-gen in ons DNA, één kopie afkomstig van moeder, één van vader.

Wie één keer de APOE- ϵ 4 variant draagt, heeft drie keer meer kans op de ziekte van Alzheimer,

wie twee keer deze variant draagt, loopt 15 keer meer risico. APOE is zonder meer het belangrijkste risico-gen voor de ziekte van Alzheimer en verklaart tot 20% van de ouderdomsalzheimer.¹⁰ Recenter werden bijkomende risicogenen gevonden die elk een kleine bijdrage leveren aan het totale genetische risico op de ziekte van Alzheimer. De belangrijkste zijn TREM2, CLU, CR1, PICALM en BIN1.^{11, 12, 13, 14, 15}

Elk van deze risicogenen alleen is onvoldoende om de ziekte te veroorzaken. Daarom worden de verschillende risicogenen samen bekeken in een risicoprofiel dat toelaat patiënten in groepen op te delen op basis van hun risico. Dit heeft voordelen in wetenschappelijk onderzoek, in klinische studies en later in het ontwikkelen en voorschrijven van gepersonaliseerde medicatie, een behandeling, of zelfs preventie.

GENETICA VOEDT AMYLOÏDE HYPOTHESE

De productie van toxische A β -varianten en het onvermogen van de hersencellen om die op te ruimen, werd vanaf het midden van de jaren 1980 gezien als de belangrijkste oorzaak van de ziekte van Alzheimer. De zogenaamde 'amyloïde hypothese' stelt dat de afzetting van A β progressief leidt tot beschadiging van de contactpunten tussen zenuwcellen, ontstekingsreacties, afsterven van zenuwcellen en uiteindelijk dementie.^{a, b} Een belangrijke argumentatie ter ondersteuning van de amyloïde hypothese wordt gevormd door de genetische vormen van de aandoening:

- PSEN1 (preseniline-1) en PSEN2 (preseniline-2) zijn eiwitten die deel uitmaken van het γ -secretase eiwitcomplex dat APP knipt (zie kaderstuk 'Plaques met β -amyloïde eiwitfragmenten'). Als gevolg van de mutaties in APP of een van de PSEN-genen treedt een verschuiving op in de afbraak van APP in de richting van vooral de langere en toxische A β -fragmenten.^c
- Mensen met een duplicatie (verdubbeling) van het APP-gen hebben eveneens een verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer.^{d, e} Evenzo mensen met het syndroom van Down. Zij hebben 3 in plaats van 2 exemplaren van chromosoom 21, het chromosoom waarop het APP-gen is gelegen. Dus ook deze mensen hebben bijgevolg drie kopieën van het APP-gen, waardoor ze gevoeliger zijn voor de ziekte van Alzheimer.^f
- Het kan echter ook de andere richting uitgaan. Er zijn erfelijke variaties in APP die ervoor zorgen dat het knippende eiwitcomplex BACE1 veel minder toxische A β -fragmenten produceert. Deze erfelijke fouten bieden bescherming tegen de ziekte van Alzheimer.^{g, h}
- In vele tientallen proefdiermodellen waarin bovenstaande mutaties werden aangebracht, treden cognitieve symptomen op die vergelijkbaar zijn met dementie bij de mens.ⁱ

Leeftijd en geslacht

Ouderdom is ongetwijfeld de belangrijkste risicofactor voor de meeste vormen van dementie, en vanzelfsprekend ook voor ziekte van Alzheimer. We mogen aannemen dat in West-Europa 2% tot 3% van de 65- tot 69-jarigen symptomen van dementie vertoont. Dat cijfer neemt snel toe met de leeftijd: bij personen tussen 85 tot 89 jaar gaat het om 20,5%, bij 90-plussers om 39,8%. Naar schatting 50% tot 70% van deze patiënten heeft dementie van het alzheimerstype.¹⁶

Mondiale ziektelast - Regio	Aantal opgenomen studies		Geslacht	Leeftijdsgroep						
	Aantal in leeftijds-specifieke meta-analyse	Aantal in leeftijds- en geslachts-specifieke meta-analyse		60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
West Europa	65	54	M	1.1	1.8	2.8	4.7	7.8	12.6	23.7
			V	2.0	3.2	5.2	8.7	14.6	23.7	45.1
			M en V	1.6	2.6	4.3	7.3	12.4	20.5	39.8

Levensstijl en andere factoren

Naast leeftijd en genetica worden diverse 'omgevingsfactoren' geassocieerd met de ziekte van Alzheimer. Elementen die in meerdere epidemiologische studies opduiken, zijn:^{19, 20}

- cardiovasculaire risicofactoren:
 - hoge bloeddruk op middelbare leeftijd
 - diabetes (suikerziekte)
 - zwaarlijvigheid op middelbare leeftijd
- psychosociale factoren:
 - een geschiedenis van depressie
 - scholingsgraad: hooggeschoolden blijken beter beschermd tegen de ziekte van Alzheimer
- levensstijlfactoren:
 - roken
 - lage fysieke activiteit
 - lage cognitieve activiteit

Opvallend is ook dat het voorkomen van dementie (en ook van de ziekte van Alzheimer) in alle leeftijdscategorieën hoger ligt bij vrouwen dan bij mannen.^{17, 18} Een duidelijke biologische verklaring is er niet. Sommige onderzoekers menen dat vrouwen gevoeliger zijn voor de pathologische letsels die ontstaan in de hersenen. Anderen wijten het fenomeen aan de effecten van postmenopauze hormonale veranderingen.

Traumatisch hersenletsel (bv. je hoofd heel flink stoten) zou decennia later tot de ziekte van Alzheimer kunnen leiden.²¹ Ook als bokser of American football-speler te veel slagen op je hoofd krijgen, zou de ziekte in de hand werken, evenals te veel ballen koppen in het gewone – Europese stijl – voetbal. Bovendien zou een slecht slaappatroon een rol kunnen spelen^{22, 23}, net als sommige voedingsstoffen.^{24, 25} In vergelijking met de eerder vernoemde omgevingsfactoren vragen deze associaties echter om bevestiging door bijkomend wetenschappelijk onderzoek.²⁶

Een omgevingsfactor die recent werd gelinkt met de ziekte van Alzheimer is de darmflora – de micro-organismen in het spijsverteringskanaal. Volgens recente studies hebben sommige darmbacteriën een invloed op de ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten, waaronder de ziekte van Alzheimer.^{27, 28, 29} Ook deze resultaten moeten nog bevestigd worden.

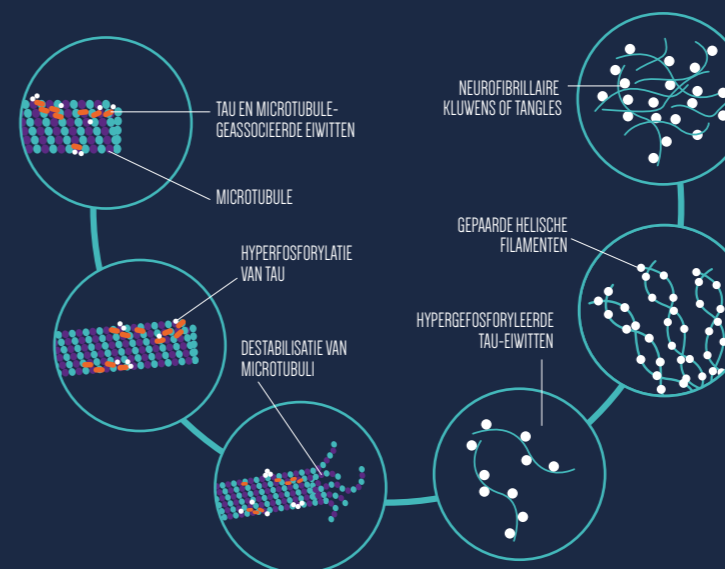
We dienen op te merken dat geen enkele risicofactor (behalve ouderdom en erfelijkheid) onweerlegbaar met de ziekte is geassocieerd. Er is bijvoorbeeld geen enkele factor die het risico zo duidelijk beïnvloedt als bijvoorbeeld roken bij longkanker. Daarom zijn er ook geen wetenschappelijk onderbouwde adviezen over hoe men zich het best tegen deze ziekte van

Alzheimer kan beschermen. Desalniettemin, kunnen we, zoals later in dit dossier wordt aangegeven, door een combinatie van gezonde levensstijlfactoren misschien het risico op dementie verminderen. Levensstijl vormt dan ook een mogelijk aangrijppingspunt voor preventieve stappen om de verdere toename van het aantal mensen met dementie te beperken.

KLUWENS MET TAU

Naast amyloïde plaques vinden artsen bij microscopisch onderzoek van de hersenen van alzheimerpatiënten ook 'tangles' of neurofibrillaire 'kluwens'. Het zijn insluitsels, in de zenuwcellen, van onoplosbare eiwitkluwens. De belangrijkste component in die kluwens is het eiwit Tau in een 'hypergefosforyleerde' vorm.^a

Tau is een belangrijk onderdeel van de microtubuli. Dit zijn buisvormige structuren die het cytoskelet of het 'geraamte' van de cel vormen. Naast ondersteuning van de structuur zijn microtubuli ook belangrijk voor het transport van (bio)moleculen binnenin de zenuwcel. Ze vormen als het ware de straten en snelwegen waarlangs biomoleculen worden getransporteerd.



Als Tau een 'normaal' aantal fosfaatgroepen (-PO₄) draagt, promoot het de opbouw en stabiliteit van microtubuli. Als er op Tau te veel fosfaatgroepen worden geplaatst, komt het echter los van de microtubuli waardoor deze uit elkaar rafelen en afbreken. Bovendien klitten de vrijgekomen Tau-moleculen samen tot zogenaamde 'gepaarde helische filamenten'. Die zijn giftig voor de cel. De filamenten condenseren verder tot onoplosbare vezels (kluwens of tangles).^b

In tegenstelling tot mutaties in APP, leiden wijzigingen in het Tau-gen echter niet tot de ziekte van Alzheimer, wel tot een andere vorm van dementie, met name erfelijke fronto-temporale dementie. Er zijn inmiddels meer dan 30 van dergelijke mutaties in Tau gevonden. Neurofibrillaire Tau-inclusies zijn bovendien niet specifiek voor de ziekte van Alzheimer. Ze komen ook voor in andere neurodegeneratieve aandoeningen, die al of niet geassocieerd zijn met dementie.



4 Onderzoek leidt naar nieuwe inzichten

Van biochemische fase ...

Recent onderzoek wijst uit dat de abnormale afzettingen van A β en hypergefosforyleerd Tau in de hersenen slechts de eerste fase vormen van de ziekte van Alzheimer. Zelfs al leidt de opstapeling van deze eiwitten in en naast de zenuwcellen tot extra stress, er moeten nog andere beslissende factoren zijn om de hersenen op weg te zetten naar dementie. Om het volledige mechanisme achter de ziekte van Alzheimer te begrijpen, moeten we gekende A β - en Tau-biochemie integreren in de complexe cellulaire context van de hersenen, menen onderzoekers.

Er wordt dan ook gesproken over de 'biochemische fase' van de ziekte van Alzheimer en de daaropvolgende 'cellulaire fase'. In die tweede fase zijn er complexe terugkoppelings- en versterkende mechanismen aan het werk. Deze mechanismen begrijpen we nog niet volledig, maar we weten wel dat er verschillende celtypes bij betrokken zijn, niet alleen zenuwcellen. De wisselwerking tussen al die cellen, bepaalt of de hersenen in balans blijven. Pas als die balans verloren gaat, treden de eerste symptomen van dementie op en pas dan komen we in de 'klinische fase' terecht.³⁰

... over cellulaire fase ...

De laatste jaren heeft het biochemische onderzoek naar de ziekte van Alzheimer zich voor een deel verplaatst naar die cellulaire fase. Onderzoekers gaan onder meer na:

- **Hoe falende bloedvaten in oudere hersenen bijdragen tot de ziekte van Alzheimer.** De meeste A β -fragmenten worden via de bloedsomloop opgeruimd. Daarvoor moeten ze echter wel doorheen de bloed-hersenbarrière raken. De bloed-hersenbarrière is een afscherming die de

bloedsomloop scheidt van de hersencellen om te voorkomen dat bacteriën, virussen of grote ongewenste moleculen doordringen tot in de hersenen. Inmiddels weten we dat A β die barrière beschadigt. Hierdoor worden de bloedvaten fragiel en gaan ze lekken. Op hun beurt zorgen lekkende bloedvaten voor een toename in de productie van A β . Dit is met andere woorden een voorbeeld van een versterkend mechanisme.

- **De rol van zenuwcellen en hun netwerken in de langdurige, complexe cellulaire fase van de ziekte.** A β -stress leidt tot

hyperactivering van zenuwnetwerken waardoor een complex patroon van neuronale acties en reacties wordt uitgelokt. Vooral in de zenuwnetwerken die betrokken zijn bij leer- en geheugenprocessen stellen onderzoekers vast dat afwijkingen in deze netwerken onvoldoende worden gecompenseerd door andere, eerder 'remmende' netwerken.

- **Welke rol spelen astroglia, microglia en oligodendrocyten?**

- **Astroglia** zijn stervormige steuncellen in de hersenen. Met zijn vele tentakels kan één astroglia cel contact maken met wel 140.000 synapsen (contactpunten tussen zenuwcellen). Ze spelen dan ook een actieve rol bij de vorming van synapsen en synchroniseren de processen in deze zenuwverbindingen. Als gevolg van langdurige blootstelling aan A β wijzigen tal van biochemische reactieketens in de astroglia. De cellen proberen daarvoor te compenseren, maar soms kan ook kwalijke overcompensatie optreden.

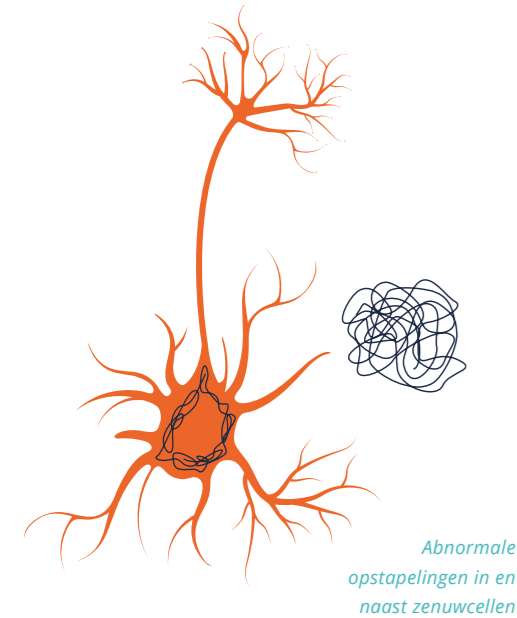
- **Microglia** zijn de 'afweercellen' van de hersenen. Deze mobiele cellen maken

BIOCHEMISCHE FASE

- Stress door neerslaande eiwitten
- Problemen met verwijderen van cellulair afval
- Veroudering

Abnormaal A β

- Vorming van A β -oligomeren
- A β -verspreiding
- Interacties A β met celmembraan
- Interacties A β met receptoren en andere eiwitten
- Oxidatieve stress



Abnormaal Tau

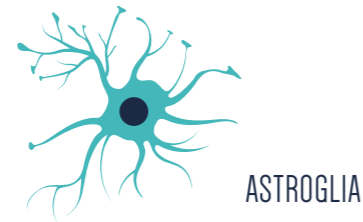
- Hyperfosforylatie (h-Tau)
- Tau-oligomeren
- Verspreiding h-Tau
- Interacties h-Tau met andere eiwitten
- Mislocalisatie van Tau

CELLULAIRE FASE

- Aantasting bloedvaten
 - Beschadiging bloed-hersenbarrière
 - Toename A β -productie
 - Wijziging APP-metabolisme
- Verstoring werking steuncellen (astroglia, microglia, oligodendrocyten)

Astroglia

- Verstoring biochemie astroglia
- Afsterven astroglia
- Plasticiteit zenuwcellen vermindert



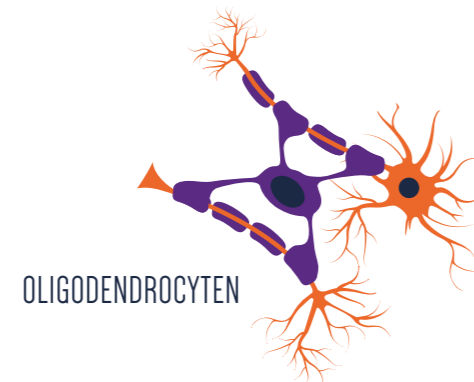
Microglia

- Activatie microglia
- Afweer en ontsteking



Oligodendrocyten

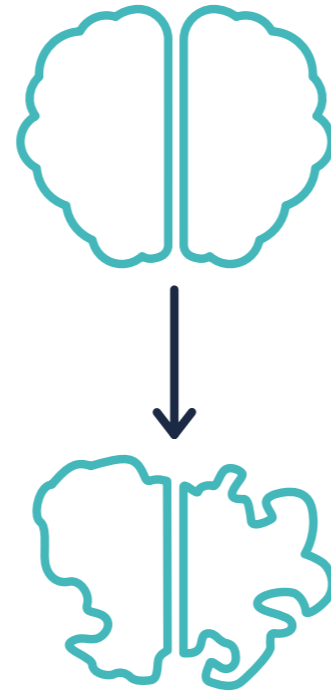
- Afbraak isolerende vetmantel
- Afsterven oligodendrocyten



KLINISCHE FASE

Kenmerken

- Wijziging eiwitten in lumbaal vocht
- Veranderingen op MRI- en PET-scans
- Verkleining hippocampus
- Dementie



ongeveer 5 tot 12% van alle hersencellen uit. Ze speuren voortdurend naar lichaamsvreemde stoffen, zoals virussen of bacteriën. Ze verwijderen deze door ze letterlijk 'op te eten' (fagocytose). Microglia spelen ook een belangrijke rol in het opruimen van A β -afzettingen. Tegelijkertijd zenden ze signalen uit die ontstekingsreacties uitlokken. Die reacties kunnen onder bepaalde omstandigheden beschermend zijn, maar in andere situaties schadelijk voor het omliggende weefsel. Het is ook opvallend dat een aantal alzheimer-risicogenen vooral in microglia actief zijn. Het gaat onder meer om ABCA7, CR1, CD33 en TREM2.

- **Oligodendrocyten** zorgen voor een isolerende vetmantel rond de uitlopers van zenuwcellen. Die isolatie laat toe elektrische stromen te vervoeren over de zenuwuitlopers, zonder dat er kortsluiting optreedt in de hersenen. Oligodendrocyten zijn 'van nature' gevoelig voor veroudering. Zelfs een gezond, 'oud' brein heeft nog slechts 70% van zijn oorspronkelijk aantal oligodendrocyten behouden. In mensen met een APOE ϵ 4-variant is deze afname nog meer uitgesproken (zie hoofdstuk 'risicofactoren'). De rol van oligodendrocyten in de ziekte van Alzheimer is slechts in beperkte mate bestudeerd. Gezien hun belangrijke functie in het behoud van de elektrische balans in de hersenen, kan men verwachten dat ook zij een belangrijke bijdrage leveren aan het ontstaan van dementie.

... naar dementie

Zonder meer zijn A β en Tau belangrijke onderdelen in het alzheimer-verhaal, maar ze vormen lang niet het hele verhaal. Willen we de ziekte een halt toeroepen, dan moeten we oog hebben voor de cellulaire fase waarin omslagpunten voorkomen die goedaardige en compenseerbare verstoringen in de hersenen doen omslaan in onomkeerbare, progressieve neurodegeneratie.

Kortom, achter de ziekte van Alzheimer gaat geen 'rechttoe rechtaan' pathologisch mechanisme schuil. Veeleer een complex patroon van interacties op verschillende niveaus – genen, eiwitten, cellen, celnetwerken en diverse hersengebieden. Daarom spreken wetenschappers ook van een 'netwerk'-aandoening.³¹

Zonder meer heeft het onderzoek de voorbije decennia geleid tot het steeds verder ontrafelen van die alzheimerpuzzel. Dertig jaar geleden hadden de onderzoekers niet veel meer dan twee puzzelstukjes: β -amyloïd en neurofibrillaire kluswens. Vandaag hebben ze al honderden stukjes gelegd.

Toch kent het onderzoek zijn moeilijkheden want de alzheimerpuzzel moet 'blind' worden gelegd. Niemand beschikt (bij wijze van spreken) over 'de doos van de puzzel' die op de voorzijde laat zien hoe de puzzel er werkelijk moet uitzien. Elk ingepast stukje geeft onderzoekers wel een beter beeld van een onderdeel van de puzzel, maar voorlopig is het onduidelijk in hoeverre we zicht hebben op de hele puzzel. De wetenschappers staan dus voor een immense opgave.



Zoektocht naar een diagnose

Lots en Joop kwamen eerst bij hun huisarts terecht. Die deed een kleine cognitieve test – de zogenaamde ‘Mini Mental State Examination’ of MMSE. Resultaat, een score van 29 op 30. Niks aan de hand. Er was opluchting, herinnert Joop zich, toch bleef het knagende gevoel. Omdat het mis bleef lopen met Lots. Uiteindelijk, zegt Joop, zijn we in 2011 voor een hele dag tests naar de geheugenpolikliniek van de Vrije Universiteit Amsterdam gegaan. Opnieuw geen dementie, volgens de artsen. Andermaal opluchting, iedereen bellen dat het toch oké was.

In 2012 gingen we terug naar de VU Amsterdam voor een nieuwe evaluatie. De geheugenproblemen waren er nog altijd. Erger zelfs. Lots scoorde ook iets minder goed op de tests. Subjectieve geheugenstoornis, werd gezegd. Kortom, de tests zeggen ‘niks aan de hand’, alleen de patiënt en de familie ervaren een probleem in het dagelijks functioneren.

Joop blijft echter niet bij de pakken zitten. Begin 2013 vraagt hij de correspondentie tussen ziekenhuisarts en huisarts op. In het verslag van het uitgebreide onderzoek uit 2011 ontdekt hij een opmerkelijk zinnetje: ‘Als er vreemde waarden in de liquor (ruggenmergvocht) worden gevonden, dan hoort u nog van ons, huisarts.’ Joop ging op zoek naar die waarden en kwam – na veel aandringen – tot een ontstellende vaststelling: de alzheimerewitten A β en Tau wijken bij Lots in 2011 al sterk af van de normale waarden. Niet een klein beetje. Echt heel veel. De ziekenhuisarts vermeldde er nog bij: ‘dit kan wijzen op alzheimer’. Was dat een klap die aankwam!

Pas twee jaar later, na opnieuw bijkomende evaluaties, bevestigen ook de cognitieve en geheugentests dat er écht sprake is van dementie. We zijn dan 2014. Een jaar eerder in 2013 was er nog sprake van milde cognitieve stoornis of MCI in het artsenjargon (Mild Cognitive Impairment). Je bent dan toch jaren bezig voor er uiteindelijk een diagnose valt, ondanks forse geheugenstoornissen en afwijkende alzheimerewitten, zucht Joop.

Alzheimer
kom naar
buiten het zware
bericht moet toch ééns
open.

Liquor
mijn levensvocht
stuurt mijn geest
van wijze vrouw naar
demente.

Lots Stam-Vermeulen



5 Verbeterde diagnose

Mensen die dementie ontwikkelen, hebben vaak een hele weg afgelegd vooraleer een diagnose wordt gesteld. Als gevolg van de wereldwijde onderzoeksinspanningen, kunnen artsen die diagnose vandaag al heel wat nauwkeuriger en vroeger stellen.

Neuropsychologisch onderzoek

Bij een vermoeden van dementie is vandaag de 'gouden standaard' een neuropsychologisch onderzoek bij een gespecialiseerde zorgverlener of in een gespecialiseerd centrum. Het onderzoek bestaat uit een reeks neuropsychologische tests en vragenlijsten, en een evaluatie van het dagelijks functioneren. De bedoeling is de cognitieve tekorten in kaart te brengen. Meestal wordt dit neuropsychologisch onderzoek aangevuld met een bloedonderzoek, een elektro-encefalogram, een MRI-scan en/of een glucose-PET-scan.

Een diagnosestelling van de ziekte van Alzheimer via deze 'klassieke' methode heeft echter zijn beperkingen. Zelfs gespecialiseerde artsen (neurologen, gerieters, psychiaters) of gespecialiseerde centra (geheugenklinieken, geriatrie afdelingen van ziekenhuizen, ...) halen een accuraatheid van diagnosestelling die nauwelijks hoger is dan 70%. In feite kan alleen een microscopisch onderzoek van de hersenen, na het overlijden van de patiënt, met 100% zekerheid stellen of het inderdaad om de ziekte van Alzheimer ging.³²

Eiwittests

Recent wordt in gespecialiseerde centra de 'traditionele' reeks onderzoeken aangevuld met biochemische tests op lumbaal of ruggenmergvocht. Op dit ogenblik wordt vooral gebruik gemaakt van biochemische tests die de concentratie van A β -fragmenten, van totaal Tau-eiwit en van hypergefosforyleerd Tau meten in het vocht dat zich rond het ruggenmerg bevindt.

Lumbaal vocht wordt afgenomen via een punctie: met een injectienaald wordt dan tussen de ruggenwervels geprikt tot in de ruimte rond het ruggenmerg waar zich dit vocht bevindt. Vervolgens

wordt enkele milliliter van dit vocht opgezogen. Lumbaal vocht staat rechtstreeks in contact met de hersenen. Pathologische processen die in de hersenen plaatsvinden, worden daarom in lumbaal vocht veel sneller en accurater gedetecteerd dan in bloed of urine. Het voorkomen van een overmaat aan totaal Tau en hypergefosforyleerd Tau, en een daling van A β -fragmenten in dit vocht (omdat deze fragmenten neerslaan in de plaques) kan wijzen op de ziekte van Alzheimer.

Deze tests hebben echter als nadeel dat de patiënt een lumbaalpunctie moet ondergaan. Hoewel dit op zich een veilig en laagdrempelig onderzoek is, ervaren sommige patiënten het als onaangenaam. Daarom werden recent ook tests ontwikkeld die men op bloed kan uitvoeren. Hun diagnostische waarde moet echter nog gevalideerd worden in grootschalig klinisch onderzoek.^{33, 34, 35, 36, 37}

PET-scan met A β - of Tau-kleuring

Verder kan men bij patiënten de graad van A β -neerslag in de hersenen in beeld brengen via een gespecialiseerde scanner, een zogenaamde PET-scanner. Daarvoor werden 'kleurstoffen' ontwikkeld die specifiek A β aankleuren in de hersenen van patiënten, zodat afzettingen van A β onder een PET-camera zichtbaar worden.³⁸

Dit A β -PET-onderzoek is nog duur (om en bij de 1.000 euro per patiënt). Niet alle patiënten komen in aanmerking omdat nog niet geheel duidelijk is welke patiënten echt baat hebben bij het onderzoek. Het kan bijvoorbeeld vooral interessant zijn voor wie erg vergeetachtig is en oriëntatie-problemen heeft. Men weet dat een derde van deze mensen binnen de twee jaar de ziekte van Alzheimer krijgt. Maar twee derde dus

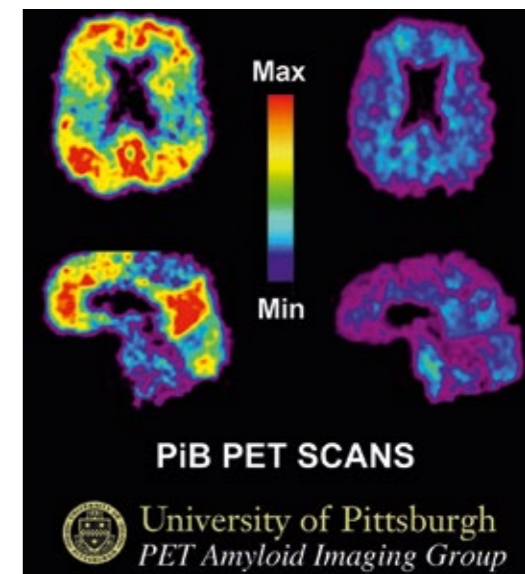
niet. Met de amyloid-PET-scan kan men hierover tot 90% zekerheid bekomen: bij mensen die onder de PET-scan helemaal geen zichtbare opstapeling van A β hebben, is het zo goed als uitgesloten dat zij in de eerste tien tot twintig jaar de ziekte van Alzheimer zullen krijgen.³⁹

Er werden inmiddels ook PET-kleurstoffen ontwikkeld om de abnormale opstapeling van Tau en hypergefosforyleerd Tau in de hersenen zichtbaar te maken.^{40, 41, 42, 43} Deze beeldvormingstest wordt nog verder op punt gesteld en gevalideerd, maar de verwachting is dat ook deze Tau-test weldra op de markt zal komen.

20 jaar pathologie voor symptomen

Wat deze biomerkers en PET-scans alvast aan het licht brengen, is dat de initiële opstapeling van A β , de hyperfosforylering van Tau en de vorming van neurofibrillaire kluswens minstens 20 jaar voorafgaan aan de eerste merkbare symptomen van geheugenverlies of andere cognitieve symptomen. Deze vaststelling werd voor het eerst gedaan bij mensen met een mutatie in PSEN1, één van de gekende alzheimergenen.^{44, 45, 46} Naderhand werd dit ook bevestigd bij patiënten met de sporadische vorm van de ziekte van Alzheimer. Zo wijst Nederlands onderzoek uit dat 10% van alle gezonde vijftigers nu al abnormaal veel alzheimerplaques ontwikkelt in de hersenen. Of deze mensen geheugenverlies of dementie zullen ontwikkelen, is nog onduidelijk. Toekomstig onderzoek zal dat uitwijzen.^{47, 48}

Het is in ieder geval duidelijk dat zich in de hersenen van een patiënt met de ziekte van Alzheimer al gedurende meer dan 20 jaar een pathologisch mechanisme heeft afgespeeld vooraleer de eerste klinische symptomen van dementie zich manifesteren.



PET-scan van een patiënt met alzheimer (links) en een oudere persoon zonder geheugenstoornis (rechts). De intense rode en gele kleur wijst op afzettingen van A β (University of Pittsburgh/Wikipedia).

Merkers voor ziekte-evolutie

Naast het detecteren van de pathologie bestaat er ook de nood om een duidelijke prognose te kunnen stellen. Met andere woorden om een idee te krijgen hoe snel de patiënt achteruit zal gaan. Hiervoor gaat men merkers zoeken die nagaan in hoeverre bijvoorbeeld de synapsen zijn aangetast. Hoe ernstiger die verbindingen tussen hersencellen zijn verstoord, hoe sterker de symptomen zich op kortere termijn zullen manifesteren.

Een van die veelbelovende nieuwe merkers is neurogranin, een eiwit dat exclusief voorkomt in zenuwuitlopers van de hersenen. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer nemen de waarden van neurogranin in het hersen- en ruggenmergvocht toe, zelfs al bij vroege stadia van de aandoening.^{49, 50} Studies met meer patiënten worden op dit ogenblik uitgevoerd om deze veelbelovende merkers verder te valideren.

Deze merkers zijn ook belangrijk voor therapie-ontwikkeling (zie volgend hoofdstuk). Immers

met het oog op succesvolle klinische proeven, is het voor de farmaceutische bedrijven belangrijk om de juiste patiënten te selecteren. Anderzijds is het belangrijk om goede merkers te hebben om het ziekteverloop en het effect van medicatie op te volgen. Nu bestaan er nauwelijks merkers die een beeld geven van de ernst en progressie van de ziekte. Door de 'traag-

heid' van het natuurlijke ziekteproces moeten patiënten jaren worden opgevolgd om goed te achterhalen of de medicatie effect heeft. Met goede 'surrogaat-merkers' zou het effect veel sneller duidelijk worden. Hierdoor kan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in een stroomversnelling komen.

PROEFDIEREN IN ALZHEIMERONDERZOEK

Noodzaak

Bij het overgrote deel van het alzheimeronderzoek worden geen proefdieren gebruikt. Het gaat dan om experimenten in proefbuizen of op celculturen, om klinische studies, of om psychosociaal, epidemiologisch of zorggericht onderzoek. Toch is onderzoek op proefdieren onvermijdelijk, willen we de ziekte begrijpen en effectieve behandelingen ontwikkelen.

Onderzoek op en met proefdieren heeft in de eerste plaats belangrijke nieuwe inzichten gebracht in de mechanismen achter de ziekte van Alzheimer. Een greep uit de massa aan gegevens aangebracht met behulp van proefdieronderzoek:

- Via onderzoek op muizen hebben we de productie van A β en de aggregatie van hypergefosforyleerd Tau in levende hersenen kunnen bestuderen en de gevolgen daarvan op geheugen, cognitie en gedrag. We hebben kunnen uitzoeken hoe sommige erfelijke mutaties leiden tot jongdementie bij de mens. We kunnen nagaan hoe het afweermechanisme van de hersenen reageert op toxische eiwitafzettingen, hoe zenuwnetwerken opgebroken raken, of waarom zenuwcellen massaal afsterven bij de ziekte van Alzheimer
- In de hersenen van fruitvliegen kon worden aangetoond dat 2 tot 4 samengeklonterde A β -fragmenten toxisch zijn.
- Diermodellen hebben bevestigd dat hersentrauma, obesitas, en fysieke en mentale inactiviteit bijdragen aan het risico op de ziekte van Alzheimer.
- De veiligheid en effectiviteit van de kleurstoffen, die vandaag worden gebruikt in PET-scans om amyloïde neerslag aan te tonen en een vroege diagnose van de ziekte van Alzheimer mogelijk te maken, werden eerst getest bij muizen en apen.
- De tientallen geneesmiddelen die vandaag in klinische studies worden getest, werden eerst uitgebreid geëvalueerd in proefdiermodellen. Zonder voldoende evidentie dat deze geneesmiddelen veilig zijn en potentieel effectief zijn tegen de ziekte, mogen ze niet worden gebruikt bij evaluaties op mensen. Het is immers medisch en ethisch onverantwoord om nieuwe, potentieel toxische geneesmiddelen op mensen los te laten zonder eerst na te gaan wat ze bij diermodellen doen. Al is ook dat geen waterdichte garantie dat de uitkomst bij mensen even gunstig zal zijn als in de proefdieren.
- Er is geen enkele andere manier om de moleculaire werking van de hersenen en van ziekten in de hersenen te ontraadselen dan onderzoek op proefdieren.

Weloverwogen afwegingen

Alle onderzoekers doen onderzoek op dieren op een weloverwogen manier. Bij elk nieuw project wegen ze het gebruik van proefdieren zorgvuldig af tegenover het belang voor de gezondheid van mensen. Bovendien staat maximalisatie van dierenwelzijn op nummer één in de prioriteitenlijst:

- Onderzoekers mogen alleen met proefdieren werken als ze een scholing en training hebben gevolgd over dierenwelzijn en het ethisch gebruik van proefdieren in experimenten.^o
- Dierproeven kunnen alleen worden opgestart als ze de goedkeuring hebben van de 'ethische commissie dierproeven' van de betrokken universiteit. Daarbij moeten onderzoekers argumenteren waarom ze dieren nodig hebben voor het onderzoek, gedetailleerd de experimenten omschrijven die worden uitgevoerd, aangeven hoeveel dieren zullen gebruikt worden (en waarom er zoveel nodig zijn) en aantonen dat de experimenten voordien nog niet werden uitgevoerd.
- Van onderzoekers wordt verwacht dat zij strikt het 3V-principe toepassen: vervanging, vermindering en verfijning van dierenexperimenten. Concreet moeten ze er naar streven om dierproeven maximaal te vervangen door proeven in de reageerbuis, met celculturen of via computermodellen. Voorts moeten ze het aantal proefdieren tot een strikt minimum beperken en de experimenten op een dusdanige manier uitvoeren dat dierenleed zo beperkt mogelijk blijft en dierenwelzijn maximaal wordt ondersteund. Ook moet er worden gekozen voor proefdieren met een zo laag mogelijk bewustzijnsniveau: als een experiment dezelfde resultaten geeft bij fruitvliegen als bij muizen of ratten, moeten de onderzoekers stevast kiezen om het experiment uit te voeren op fruitvliegen.



Er zijn nu eenmaal belangrijke medische en wetenschappelijke vragen die artsen en onderzoekers uitsluitend kunnen beantwoorden via onderzoek op levende dieren waarin alle complexe interacties plaatsvinden tussen cellen, weefsels en organen. Het kan niet genoeg worden benadrukt dat onderzoek met proefdieren nu een van de meest gereguleerde onderzoeksactiviteiten is. Vaak denkt men dat het hier over onderzoek op apen, katten en honden gaat, maar de meest gebruikte proefdieren zijn muizen, fruitvliegen en zebrafissen, die speciaal voor onderzoek worden gekweekt. De dieren worden in de beste omstandigheden gehuisvest. Hun welzijn wordt zelfs individueel geregistreerd (bij bv. muizen) en opgevolgd. Vanzelfsprekend leidt dit tot een significante meeruitgave voor de laboratoria. Een reden te meer waarom onderzoekers zo 'zuinig' mogelijk zijn op hun proefdieren en alleen proefdieren inzetten wanneer er echt geen alternatieven zijn.

Weloverwogen proefdierenonderzoek heeft dan ook zijn plaats in het zoeken naar oplossingen voor de ziekte van Alzheimer. Een idee dat overigens ook wordt gedeeld door toonaangevende patiëntenorganisaties en organisaties die alzheimeronderzoek ondersteunen. ^{c d e}



Liever geen medicatie

Lots heeft nooit geneesmiddelen voor haar alzheimer genomen. Ik ben geen pillenslikker, zegt ze, nooit geweest. Joop sloeg er destijds de medische literatuur op na en knikt: de huidige medicatie is toch een beetje trial-and-error, geeft hij toe. Ik schat dat minder dan de helft van de alzheimerpatiënten in Nederland die geneesmiddelen neemt.

Op de vraag hoe het nu met haar gaat, zegt Lots schouderophalend: 'Best wel goed. Ik vind dat ik alles nog kan wat ik vroeger kon.' Al geeft ze toe dat er af en toe aanpassingen nodig zijn. Aan de frons op het gezicht van Joop zie je echter dat hun leven meer en meer in het teken staat van de ziekte van Lots.

Een leven met veel verlies, noemt hij het. Niet meer weten waar de kookpotten staan. Welke sleutel is de fietssleutel en welke de huissleutel? 's Middags niet meer weten wat je die ochtend hebt gedaan. Zit ik nou in een vliegtuig of in de trein, ... vroeg Lots onlangs toen ze hun oudste dochter in de VS opzochten. Lots is haar kompas verloren in het leven ... dat geeft mij ontzettend veel angst, zegt Joop.

Het is al weer een paar weken geleden maar het gonst nog na... ons gesprek. Het begon met Houd je nog van me, Joop?

Ik was verbaasd en zei Ja, natuur... ik aarzelde waarom vraag je dit nu?

Ja ik verander en dan weet ik niet zeker of je nog..... En ik ga nog meer veranderen....

Ik kende al een aantal angsten van Lots.... angst voor het verpleeghuis, voor heel afhankelijk van hulp te worden, angst voor niet voor vol te worden aangezien, angst je kinderen niet meer te herkennen.

Ik dacht al haar angsten te kennen...

het leek me al heel veel...is dus niet zo.

Angst voor verlating, 's mens' grootste angst, komt daar nog bij.

Joop Stam



6 Op zoek naar een therapie



Bestaande behandelingen

Een diagnose stellen is één ding, een therapie ontwikkelen voor de ziekte van Alzheimer is nog iets anders. Er zijn vandaag al een aantal geneesmiddelen die artsen voorschrijven aan hun patiënten met een beginnende of milde vorm van de ziekte van Alzheimer. Het gaat in de eerste plaats om middelen die de signaaloverdracht tussen zenuwcellen verbeteren. Die geneesmiddelen verhinderen de afbraak van de signaalstof acetylcholine. Het gaat om zogenaamde remmers van het enzym acetylcholinesterase (AChE-remmers). Anderzijds is er ook een geneesmiddel dat de chronische over-stimulatie van de zogenaamde NMDA-receptor op sommige zenuwcellen vermindert. Dit geneesmiddel wordt voorgeschreven in combinatie met een AChE-remmer voor de behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer.

Over de werkzaamheid en de kosteneffectiviteit van deze middelen bestaat discussie. De meeste internationale richtlijnen voor artsen raden deze geneesmiddelen toch aan omdat ze nuttig zouden zijn aan het begin van de ziekte, anderen (onder meer het Belgische Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)) stellen dat de werkzaamheid van deze middelen zeer beperkt is.⁵¹

Naast de bovengenoemde geneesmiddelen, bestrijden andere medicijnen vooral de nevensymptomen van de ziekte: hallucinaties, agressie, passiviteit, depressiviteit, slapeloosheid, gedragsstoornissen, ...

Vandaag focust de aanpak van dementie zich vooral op interventies die niet zijn gebaseerd op geneesmiddelen. Het gaat onder meer om het

ondersteunen van de patiënt en de mantelzorgers op verschillende vlakken en levensdomeinen: in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten, het leren omgaan met de ziekte, het stimuleren van lichaamsbeweging en cognitieve activiteiten, en ook op sociaal en financieel vlak.

Klinische studies

Het is duidelijk dat voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen de lat hoger moet in vergelijking met de bestaande geneesmiddelen. We mogen minstens verwachten dat nieuwe geneesmiddelen het aftakelingsproces echt afremmen of zelfs stoppen, de cognitieve achteruitgang tegenhouden en de levenskwaliteit van mensen met dementie (en hun omgeving) daadwerkelijk verbeteren.

In een tweede fase kunnen we proberen om de ziekte werkelijk te genezen. Al zal dat misschien wel altijd een utopische optie blijven, zeker voor patiënten die al ver in het dementieproces zitten. De hersencellen die hun herinneringen dragen, zijn dan immers al in grote mate afgestorven.

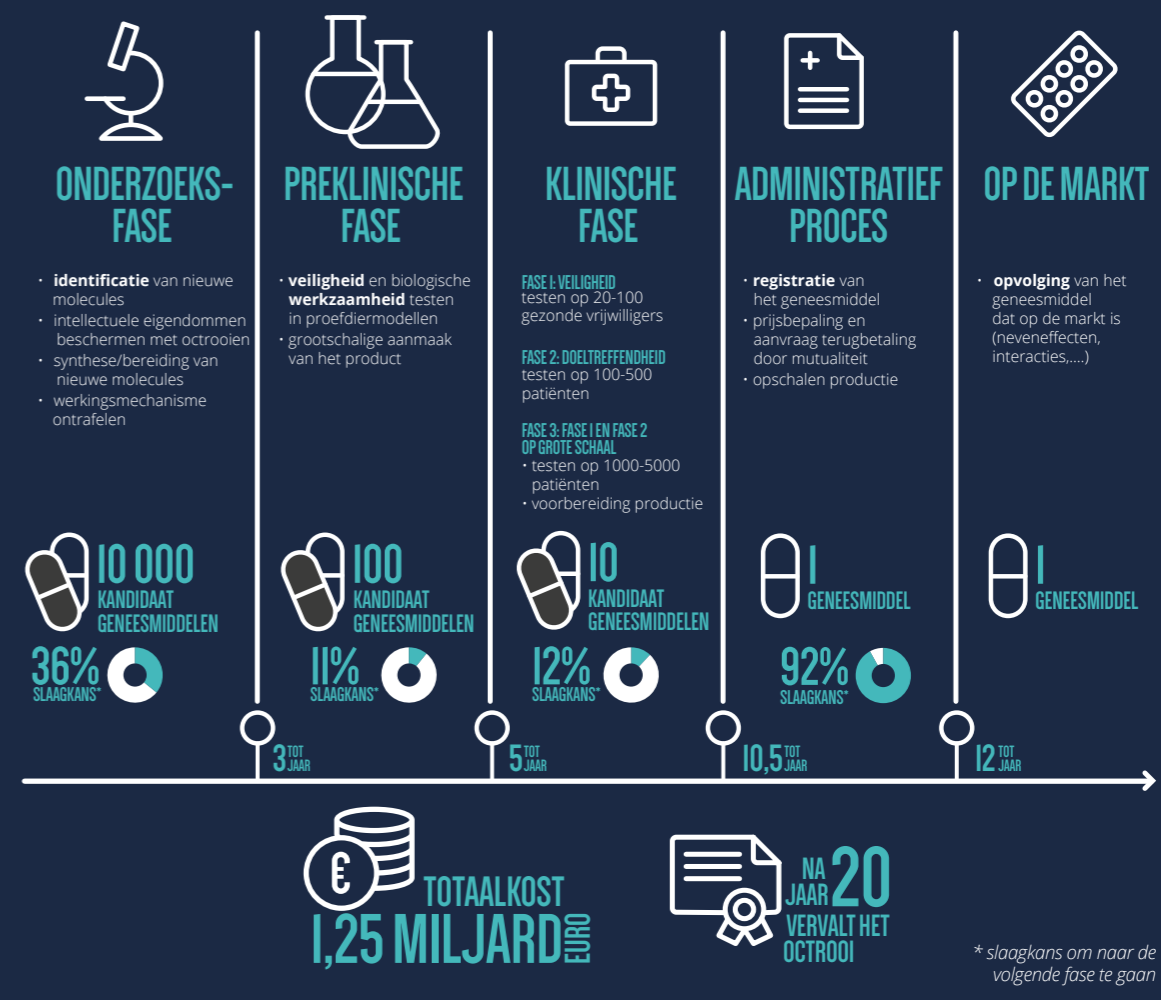
Alleszins hebben onderzoeksteams en de farmaceutische industrie enorme inspanningen geleverd in de zoektocht naar een effectieve behandeling. Meer dan 80 potentiële geneesmiddelen werden in diverse fasen van het klinisch onderzoek uitgetest⁵². Een dozijn zelfs tot in de verste fase van het klinisch onderzoek, zogenaamde fase III-studies (zie Kaderstuk: 'De ontwikkeling van een geneesmiddel'). Aan die studies namen honderden, zelfs duizenden patiënten deel. Dergelijke studies hebben jarenlang onderzoek gevraagd en hebben honderden miljoenen euro's gekost.

DE ONTWIKKELING VAN EEN GENEESMIDDEL

De weg die een molecule aflegt om het tot een erkend geneesmiddel te brengen, is lang en complex. Voor het op de markt komt, wordt elk kandidaat-geneesmiddel uitgebreid getest op veiligheid en doeltreffendheid – doet het geneesmiddel wat we ervan verwachten? Deze evaluatie vindt plaats in klinische studies, die we doorgaans onderverdelen in drie fasen:

- In een fase I-klinische studie wordt de veiligheid geanalyseerd op een klein aantal vrijwilligers.
- Indien alles veilig blijkt, wordt in fase II-klinische studies op een kleine groep patiënten getest of het kandidaat-geneesmiddel effect heeft in het behandelen van de ziekte (vb. hebben patiënten minder geheugenproblemen).
- Indien fase-II hoopvolle resultaten oplevert, wordt een fase III-klinische studie uitgevoerd waarbij in een grote groep patiënten de veiligheid en de efficiëntie van het geneesmiddel verder wordt onderzocht. Enkel wanneer deze resultaten positief zijn, zal een kandidaat-geneesmiddel door de bevoegde overheidsinstanties worden toegelaten op de markt.

De ontwikkeling van een geneesmiddel in Europa duurt gemiddeld 12,5 jaar en kost om en bij de 1,25 miljard euro.



Tot nu toe hebben deze klinische studies niet voor de doorbraak gezorgd die men verwachtte of waarop men hoopte. En dat is een enorme tegenvaller, zowel voor de patiënten en hun familieleden, als voor de artsen en onderzoekers, maar ook voor de farmaceutische bedrijven en de overheid die vele honderden miljoenen hebben geïnvesteerd.⁵³

Toch zijn deze studies geen verloren inspanningen. Integendeel. Ze leren ons wat niet werkt en wat eventueel wel kan werken. Op basis van deze studies kunnen nieuwe paden worden uitgetekend om deze aandoening te lijf te gaan.^{54,55} Immers voor een aantal stoffen is het onderzoek voortgezet, eventueel in een aangepaste vorm van klinische studie. En ook nieuwe moleculen en behandelwijzen vinden de weg naar het klinisch onderzoek. Bovendien moeten we van andere gebieden van het biomedisch onderzoek leren. In het aids-onderzoek zijn jarenlang klinische proeven nodig geweest om tot werkzame medicatie te komen en ook in het kankeronderzoek zijn de mislukkingen veel talrijker dan de successen. Geneesmiddelen vinden is een verhaal van heel vaak vallen en toch telkens weer opstaan.

Focus huidig geneesmiddelenonderzoek

Diverse ziektemechanismen worden op dit ogenblik gebruikt als doelwit om geneesmiddelen te ontwikkelen tegen de ziekte van Alzheimer.⁵⁶

A β -productie en opruiming

Een hele reeks antilichamen gericht tegen A β worden op dit ogenblik getest. Een van die middelen kwam recent in het nieuws omdat het niet succesvol bleek bij de behandeling van een

patiëntengroep met milde tot matige dementie. Het betreffende bedrijf heeft nu klinische studies opgezet die zich vooral richten tot mensen bij wie de schade in de hersenen nog beperkt is. Ook andere bedrijven testen varianten van anti-A β -gerichte moleculen in fase I, II of III-klinische studies op diverse patiëntengroepen.

Actieve vaccinatie

Er zijn ook bedrijven die inzetten op vaccinatie. Zo werden virussen ontwikkeld die fragmenten van het A β -eiwit dragen. Door deze (onschadelijke) virussen in te spuiten in de bloedstroom, wordt een natuurlijke afweer tegen A β opgewekt. Andere bedrijven proberen hetzelfde effect te bekomen met behulp van kleine vetdruppeltjes waarin A β -fragmenten worden verwerkt.

BACE1-remmers

Al sinds enkele jaren is er ook veel belangstelling voor β -secretase- of BACE1-remmers. Dit eiwit verricht de eerste klieving van het amyloïde precursor eiwit (APP) tot A β (zie kaderstuk 'Plaques met β -amyloïde eiwitfragmenten'). Door BACE1 af te remmen, hopen onderzoekers de productie van A β in de hersenen te verminderen. Diverse bedrijven hebben BACE1-remmers in klinisch onderzoek. Een aantal van deze studies zijn reeds gevorderd tot in fase III. Recent moest ook hier een bedrijf toegeven dat zijn BACE1-remmer niet succesvol was in de behandeling van milde tot matige dementie. Een klinische studie op mensen in een heel vroeg stadium van dementie wordt wel verdergezet.

Tau-hyperfosforylatie

Verder wordt ook gekeken naar manieren om de hyperfosforylatie en aggregatie van Tau te beperken (zie kaderstuk 'Kluwens met Tau'). De recente detectietechnieken op basis van Tau-PET-scanning

hebben een hernieuwde interesse opgewekt voor Tau als doelwit voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen tegen de ziekte van Alzheimer.

Voorbij A β en Tau

Het is echter ook belangrijk dat we bij geneesmiddelenontwikkeling voorbij A β en Tau durven te kijken. In het hoofdstuk 'Onderzoek leidt naar nieuwe inzichten' wordt immers geargumenteed dat de toxiciteit van A β -fragmenten en Tau-kluwens slechts een eerste stap vormt in het ziekteproces (biochemische fase). Pas in een tweede, uitgebreide en langdurige fase (de cellulair fase) vindt de aanloop plaats naar de klinische of echte dementiefase.

Ook bij geneesmiddelenontwikkeling moet er voldoende aandacht zijn voor deze cellulair fase. Het is daarom niet verstandig om bij de ontwikkeling van een therapie alles in te zetten op slechts één mechanisme (bv. voorkomen van de opbouw van Tau-kluwens of het correct verwerken van A β).

Dat bredere kader wordt op dit ogenblik volop uitgebouwd. Wetenschappers zoeken uit op welke manier zenuwcellen in stresssituaties langer kunnen overleven. Hoe ze de signaaloverdracht tussen oude zenuwcellen kunnen verbeteren. Hoe mitochondriën (de energiefrabiekjes van de zenuwcel) kunnen ondersteund worden. Of hoe ze via de astroglia, microglia of oligodendrocyten de balans in de hersenen in evenwicht kunnen houden.

Aangepast studiedesign

Bovendien moeten onderzoekers creatief blijven in de manier waarop ze klinische studies opzetten. In vergelijking met de studies van vijf of tien jaar geleden, is het design van de nieuwere studies al grondig gewijzigd.

Ondersteuning met biomerkers

De diagnosestelling van de ziekte van Alzheimer op basis van psychologische en cognitieve tests mist, zoals eerder al aangaven, precisie. Het gevolg is dat de meeste klinische studies tot nu toe werden uitgevoerd op een gemengde populatie van dementiepatiënten, en dus niet op een uitgezuiverde groep van mensen die de ziekte van Alzheimer hebben. Sommige onderzoekers schatten het aantal patiënten zonder een onderliggende ziekte van Alzheimer zelfs op 30%. Nieuwe klinische studies worden daarom ondersteund met de meest geavanceerde diagnostiechnieken (o.a. amyloid-PET-scan en biomerkers – zie hoofdstuk 'diagnose') om de studiegroep zo homogeen mogelijk te maken. In andere studies focussen de onderzoekers zich op patiëntpopulaties met een goed gespecificeerd genetisch risicoprofiel.

Opschuiven naar vroegere behandeling

Zelfs al zijn patiënten nog in het beginstadium van de dementie, in hun hersenen is de productie van A β en de vorming van Tau-kluwens al minstens 10 en mogelijk zelfs 20 of 30 jaar aan de gang. Ondertussen hebben zich een reeks ziektemechanismen ontplooid, die we niet meer kunnen omkeren met interventies die A β neutraliseren, of interfereren met Tau-kluwens. Vermoedelijk zijn we bij patiënten met geheugenproblemen en andere cognitieve symptomen al te laat met deze behandelingsstrategieën. We moeten de pathologie vroeger kunnen aanpakken om effectief te zijn.

Er zijn andere voorbeelden in de gezondheidszorg waar vroegtijdige interventies volledig zijn ingeburgerd. Neem bijvoorbeeld hart- en vaatziekten: artsen trachten hartinfarcten en beroertes te voorkomen door mensen jaren – zelfs decennia – op voorhand te behandelen voor hoge bloeddruk

en dichtslibbende slagaders. Deze mensen wordt aangeraden om te stoppen met roken, gezonder te eten, meer te bewegen, en ze krijgen geneesmiddelen (bv. bèta-blokkers en statines).

Om succes te hebben bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer, moet men misschien een gelijkaardige strategie gebruiken: ingrijpen vooraleer de neurodegeneratie begint. Dat kan vandaag, althans in theorie. Mits verdere validatie, beschikken artsen immers over de eerste diagnostische instrumenten (PET-scans en biomarkers) om de ziekte van Alzheimer in het biochemische en/of cellulaire stadium op te sporen. Dus nog jaren vooraleer de eerste tekenen van dementie optreden.

Het is echter niet vanzelfsprekend om aan gezonde vijftigers en zestigers te vragen om zich

te onderwerpen aan een PET-scan of een lumbaalpunctie en hen, bij een minder gunstige uitslag, te behandelen met antilichamen die in hun hersenen A β neutraliseren of interfereren met Tau-kluwens. Het is evenmin eenvoudig om daarrond een klinisch onderzoek op te zetten dat ethisch verdedigbaar is omdat zeker niet alle mensen met een minder gunstige uitslag de ziekte van Alzheimer in de toekomst (10, 20, 30 jaar later) zullen ontwikkelen. Dus hoe weten we of de medicatie zal werken als we niet goed weten wat de natuurlijke evolutie is bij deze mensen? We hebben eerst meer inzicht en voorspellende markers nodig.

En toch ... er zijn personen met een hoog risico die maar al te graag deelnemen aan dergelijke studies (zie kaderstuk 'Gendragers voorop in klinisch onderzoek').

GENDRAGERS VOOROP IN KLINISCH ONDERZOEK

Dragers van bepaalde APP- en PSEN-mutaties (zie Kaderstuk 'Genetica voedt amyloïde hypothese') hebben een zeer hoog risico op de ziekte van Alzheimer. Bovendien krijgen zij meestal op veel jongere leeftijd af te rekenen met de ziekte. Verschillende onderzoeksinstituten, de Amerikaanse overheid en enkele farmaceutische bedrijven hebben de handen in elkaar geslagen om het klinisch onderzoek te concentreren op deze patiëntengroepen. Het gaat om 'patiënten' die nog geen tekenen van dementie vertonen, maar die een hoge genetische voorbeschiktheid hebben omdat ze een mutatie dragen. We spreken dan ook van 'primaire preventiestudies'.^a

- *Onder andere het DIAN-netwerk (Dominantly Inherited Alzheimer Network), een Amerikaans, Europees, Australisch onderzoeksinitiatief, rekruteert mensen met een alzheimermutatie om deel te nemen aan klinische studies.^b*
- *Een ander voorbeeld is het 'Alzheimer's Prevention Initiative' van het Banner Alzheimer's Institute in Phoenix (VS), de Amerikaanse National Institutes of Health (NIH), het bedrijf Genentech (Roche) en de University of Antioquia's Grupo de Neurociencias in Medellin (Colombia).^c In deze studie worden leden van een zeer uitgebreide Colombiaanse familie behandeld met een antilichaam tegen A β . De behandelde personen zijn allen drager van de PSEN1 E280A-mutatie.^d*

Deze studies zullen over enkele jaren de eerste resultaten opleveren. Onderzoekers wachten met spanning af of ze in deze groep van patiënten de race tegen de ziekte van Alzheimer kunnen winnen.

Behandelen als een netwerkziekte

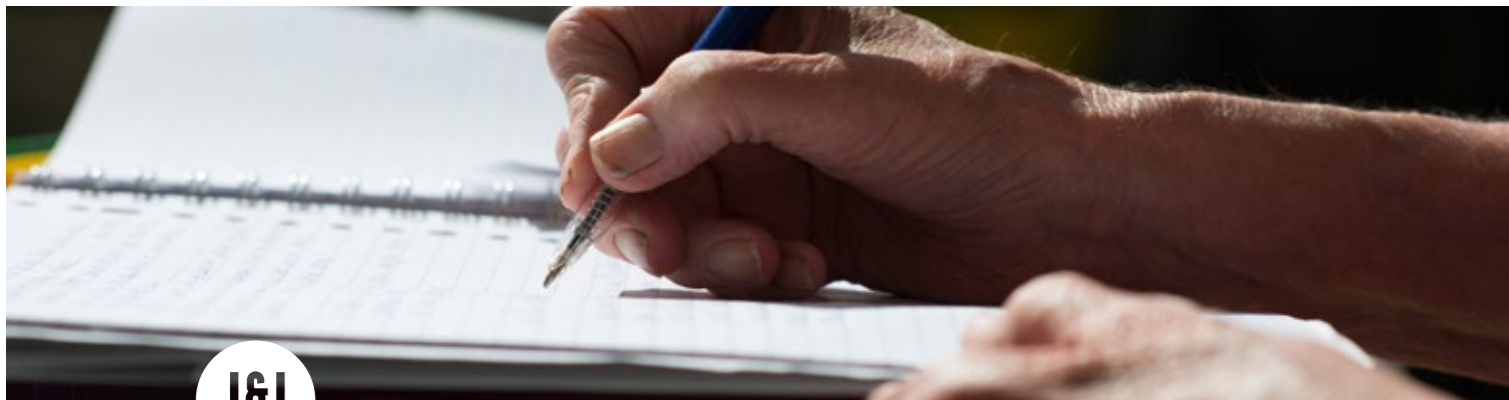
Het is echter onrealistisch om te denken dat we ooit één magische pil zullen vinden die alle alzheimerproblemen oplost. Zoals eerder aangegeven zijn A β en Tau slechts een onderdeel van het probleem. We zullen een bredere behandeling moeten uitwerken die ingrijpt op de veelheid van reactieketens in verschillende cellulaire compartimenten en in uiteenlopende gebieden van de hersenen.

Hoe we dat kunnen doen, is nog onduidelijk. Sommige onderzoekers spreken van een 'multi-doelwit'-therapie onder de vorm van

een geneesmiddelencocktail eventueel aangevuld met vaccinatiestrategieën, cognitieve therapie en andere niet-medicamenteuze behandelingen. Anderen stellen hun hoop op nog meer futuristische behandelingen als genterapie of celtherapie. Maar wat de ziekte van Alzheimer betreft, staan die nog in de kinderschoenen.

Zonder meer wordt het een hele krachttoer om een effectieve therapeutische mix uit te werken die bovendien betaalbaar blijft voor patiënten en de gezondheidszorg.





Als we de band maar houden

Lots en Joop slaan er zich samen doorheen. Lotgenotencontact en alzheimercafés helpen hen daarbij. Hoe doen anderen het? Wat leren we van elkaar? Wat werkt en wat niet. De ziekte is dan misschien wel een tragedie, een leven met dementie is dat daarom nog niet, zegt Joop. Zolang we de band maar houden, vult Lots aan. Je hebt de ziekte samen, en je moet een manier vinden om er samen mee om te gaan. Anderen kunnen daarbij helpen en ondersteunen. Een psycholoog, maatschappelijk werker, of casemanager, ... Wij hebben maandelijks zo'n gesprek met een psycholoog. Dat doet ons goed.

De ziekte heeft hun relatie hechter gemaakt. Die was aan de basis al hecht, maar nu staan ze nog veel dichter bij elkaar. Een heerlijke ziekte voor je relatie, schatert Lots. Als we de band maar houden, herhaalt Joop. Dat is een mantra die zich voortdurend in mijn hoofd afspeelt.

Lots schrijft en schildert. Elke dag een stukje in haar dagboek. Om de herinneringen vast te houden. Met een steuntje van Joop. Steeds vaker. Tot voor kort schreef ze gedichten. Ze heeft een boekje gemaakt met 'Elfjes' – korte gedichten van telkens elf woorden over haar alzheimer. Kleine, gecondenseerde meesterwerkjes.

En schilderen doet ze ook. Ze moet daarvoor helemaal naar Amsterdam. Met de fiets. Liefst fietst ze alleen. Joop mag haar niet wegbrengen. Daar staat ze op. Hoe bezorgd hij ook is. Ze begon met schilderen 17 jaar geleden. Nog voor de alzheimer. Ze wil het blijven doen. Lots: Als je tekent en schildert over alzheimer, wordt het waar. Als je het opschrijft wordt het minder eng. Dan denk je er even niet meer aan en kan je het loslaten.

Ken ik mijzelf weet ik nog wie ik ben zonder gedachten?

Vergeten innerlijk zweten woorden smelten weg zo graag gedeeld met jou.

Lots Stam-Vermeulen



7 Wat met preventie?

Moeten we werkloos blijven wachten op de resultaten van het therapeutisch onderzoek? Neen. Het is verstandig om ook op preventief vlak al wat te doen om de ziekte van Alzheimer te voorkomen, stelt de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). Zoals in een eerder hoofdstuk al werd aangegeven meent de WGO dat risicofactoren voor hart- en vaatziekten niet alleen de kans op vasculaire dementie verhogen, maar ook het risico op de ziekte van Alzheimer beïnvloeden.⁵⁷

Ook Britse experts hebben de aanbeveling gemaakt om in het gezondheids- en preventiebeleid voor dementie volop in te zetten op cardiovasculaire risicofactoren.⁵⁸ De Nederlandse Gezondheidsraad beveelt eveneens aan om in de publieksvoorlichting over een gezonde levenswijze aandacht te schenken aan het voorkomen van dementie. De Raad vindt dat in richtlijnen voor de opsporing en behandeling van hoge bloeddruk, diabetes, atherosclerose en verhoogde cholesterol, er ook aandacht moet zijn voor dementie.⁵⁹

Enkele recente studies claimen bovendien dat 30% tot 50% van het aantal nieuwe cases met de ziekte van Alzheimer kan voorkomen worden door zes risicofactoren te bestrijden: diabetes, hoge bloeddruk, obesitas, roken, depressie, en te weinig beweging.^{60, 61}

Nog recenter werd in een epidemiologisch onderzoek in vier Europese landen – Nederland, Zweden, Spanje en het Verenigd Koninkrijk – vastgesteld dat het aantal mensen met demen-

tie mogelijk stabiliseert, ondanks de vergrijzing. Als reden halen de onderzoekers de gezondere levenswijze van de volwassenen aan, vooral op vlak van cardiovasculaire risicofactoren.⁶²

Uit een ander onderzoek blijkt dat dementie vooral bij hogeropgeleiden afneemt.⁶³ Het aantal nieuwe patiënten ging in dertig jaar met 44% naar beneden. Een daling die alleen merkbaar was bij mensen met een hogere opleiding. Studeren biedt blijkbaar een goede bescherming tegen dementie. Of dat te maken heeft met de mate waarin we onze hersenen actief stimuleren, of met het feit dat hogeropgeleiden de middelen en de kennis hebben om gezonder te leven, moet nog blijken.

Maar in ieder geval wordt steeds duidelijker dat wie goed is voor zijn hart, ook goed is voor zijn hersenen. En verder kan het zeker geen kwaad om de nodige gymnastiek voor het brein in te bouwen en sociaal actief te blijven als dam tegen dementie en de ziekte van Alzheimer.



Het gaat jullie ook lukken! Wat een cadeau!

Lots en Joop houden het wetenschappelijk onderzoek in de gaten. Al zijn ze realistisch ... ik hoop wel dat er een oplossing komt, zegt Lots, maar ach, zal het mij nog wel helpen, vraag ik me dan af. Ik weet dat het jaren zal duren voor een doorbraak beschikbaar komt voor patiënten. Dus voor mij zal het mogelijk te laat zijn. Toch moeten ze blijven verder zoeken, vind ik.

Lots en Joop hopen heel erg dat ze zolang mogelijk bij elkaar kunnen blijven. Pluk de dag, is een motto geworden in hun leven. Want ze realiseren zich de donkere wolken aan de horizon. Misschien moet Lots ooit worden opgenomen in een verpleeghuis, zegt Joop. We zien dat onder ogen. We praten daarover. Maar ik hoop dat het nooit zover zal komen.

Onlangs waren we op een alzheimercafé. We ontmoeten er Dineke zwaar Amsterdams accent... een kampbewoonster met een man die alzheimer had: hij was 8 weken geleden gestorven. Ze vertelde in ontroerende woorden dat hij 2 dagen voor zijn dood flink lucide was geworden. Haar had aangesproken met haar vroegere koosnaam, haar haar had gestreeld. En rustig was gestorven. Een bijzonder verhaal. Hoe is het je gelukt om hem thuis te houden? Hoe heb je dat gedaan, vroeg ik haar. Dat gaat jullie ook lukken, zei ze. Ik heb jullie gezien.

Zacht en week werd ik van binnen. Wat een cadeau!

Vergeten
en vermijden
zijn mijn vijanden
zij voeden mijn eenzaam
bestaan.

Ik
zal zachtjes
wel of niet
wordt mij niet gevraagd
uitdoven.

Lots Stam-Vermeulen



8 Referenties

- 1 Expertisecentrum dementie, Vlaanderen. Basisinformatie over dementie. 2008. <http://www.dementie.be/SiteFiles/2008%20basisinformatie%20dementie.pdf>.
- 2 Alzheimer Europe. Alzheimer's disease en More about Alzheimer's disease. <http://www.alzheimer-europe.org/Dementia/Alzheimer-s-disease>.
- 3 WHO. Dementia Fact sheet 362. Maart 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>.
- 4 Koning Boudewijnstichting, Rondia K, Charlot V. Een andere kijk op dementie. Januari 2010.
- 5 Koning Boudewijnstichting. ZOOM: Dementie – iedereen is betrokken partij.
- 6 Alzheimer Alois. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde [About a peculiar disease of the cerebral cortex]. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich Medizin*. 1907;64(1–2):146–148.
- 7 Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia. *Alzheimer's Disease International*. 2015.
- 8 Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement*. 2016 Jun;12(6):733-48. doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.012. Epub 2016 Mar 24. Review.
- 9 Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat*. 2012 Sep;33(9):1340-4. doi: 10.1002/humu.22117.
- 10 Sleegers K, Bettens K, De Roeck A, Van Cauwenbergh C, Cuyvers E, Verheijen J, Struyfs H, Van Dongen J, Vermeulen S, Engelborghs S, Vandenbulcke M, Vandenbergh R, De Deyn PP, Van Broeckhoven C; BELNEU consortium. A 22-single nucleotide polymorphism Alzheimer's disease risk score correlates with family history, onset age, and cerebrospinal fluid Aβ42. *Alzheimers Dement*. 2015 Dec;11(12):1452-60. doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.013.
- 11 Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, Cruchaga C, Sassi C, Kauwe JS, Younkin S, Hazrati L, Collinge J, Pocock J, Lashley T, Williams J, Lambert JC, Amouyel P, Goate A, Rademakers R, Morgan K, Powell J, St George-Hyslop P, Singleton A, Hardy J; Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):117-27. doi:10.1056/NEJMoa1211851.
- 12 Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsson PV, Snaedal J, Bjornsson S, Huttenlocher J, Levey AI, Lah JJ, Rujescu D, Hampel H, Giegling I, Andreassen OA, Engedal K, Ulstein I, Djurovic S, Ibrahim-Verbaas C, Hofman A, Ikram MA, van Duijn CM, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):107-16. doi: 10.1056/NEJMoa1211103.
- 13 Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2013 Jan;12(1):92-104. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70259-4.
- 14 Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013 Dec;45(12):1452-8. doi: 10.1038/ng.2802.
- 15 Cuyvers E, Sleegers K. Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):857-68. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00127-7. Review.
- 16 Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia. *Alzheimer's Disease International*. 2015.
- 17 Schmidt R, Kienbacher E, Benke T, Dal-Bianco P, Delazer M, Ladurner G, Jellinger K, Marksteiner J, Ransmayr G, Schmidt H, Stögmayer E, Friedrich J, Wehringer C. Sex differences in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr*. 2008;22(1):1-15.
- 18 Lin KA, Doraiswamy PM. When Mars Versus Venus is Not a Cliché: Gender Differences in the Neurobiology of Alzheimer's Disease. *Front Neurol*. 2015 Jan 12;5:288. doi: 10.3389/fneur.2014.00288.
- 19 Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819-28. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2. Epub 2011 Jul 19.
- 20 Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- 21 Moretti L, Cristofori I, Weaver SM, Chau A, Portelli JN, Grafman J. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1103-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70226-0.
- 22 Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. 2009 Nov 13;326(5955):1005-7. doi: 10.1126/science.1180962.
- 23 Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.
- 24 Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16 Suppl 1:1-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02735.x.
- 25 Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;75(3):738-55. doi: 10.1111/bcp.12058.
- 26 Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES Jr, Cox NJ, Dunbar-Jacob JM, Granieri EC, Hunt G, McGarry K, Patel D, Potosky AL, Sanders-Bush E, Silberberg D, Trevisan M. NIH state-of-the-science conference statement: Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010 Apr 28;27(4):1-30.
- 27 Brenner SR. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in horses. *Med Hypotheses*. 2013 Jan;80(1):103. doi: 10.1016/j.mehy.2012.10.010.
- 28 Asti A, Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? *J Alzheimers Dis*. 2014;39(1):169-79. doi: 10.3233/JAD-131394.
- 29 Hill JM, Clement C, Pogue AJ, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci*. 2014 Jun 16;6:127. doi: 10.3389/fnagi.2014.00127.
- 30 De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*. 2016 Feb 11;164(4):603-15. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.056.
- 31 Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid β-protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jul;2(7):a006338. doi:10.1101/cshperspect.a006338.
- 32 Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P, Martin JJ, Vanmechelen E, De Deyn PP. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging*. 2008 Aug;29(8):1143-59.
- 33 Engelborghs S. Clinical indications for analysis of Alzheimer's disease CSF biomarkers. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Oct;169(10):709-14. doi: 10.1016/j.neuro.2013.07.024.
- 34 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- 35 Hye A, Riddoch-Contreras J, Baird AL, Ashton NJ, Bazenet C, Leung R, Westman E, Simmons A, Dobson R, Sattler M, Lupton M, Lunnon K, Keohane A, Ward M, Pike I, Zucht HD, Pepin D, Zheng W, Tunnicliffe A, Richardson J, Gauthier S, Soininen H, Kloszewska I, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Lovestone S. Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):799-807.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2014.05.1749.
- 36 Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, Zhong X, Mhyre TR, MacArthur LH, Hall WJ, Fisher SG, Peterson DR, Haley JM, Nazar MD, Rich SA, Berlau DJ, Peltz CB, Tan MT, Kawas CH, Federoff HJ. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med*. 2014 Apr;20(4):415-8. doi: 10.1038/nm.3466.
- 37 Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, Blennow K, Lönneborg A, Wyss-Coray T, Soares H, Bazenet C, Sjögren M, Hu W, Lovestone S, Karsdal MA, Weiner MW; Blood-Based Biomarker Interest Group. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Jan;10(1):115-31. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.013.
- 38 Klunk WE, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306-19.
- 39 Van Laere K, en UZLeuven. Meer zekerheid over diagnose alzheimer. http://www.uzleuven.be/sites/default/files/Nucleaire_geneeskunde/alzheimer_diagnose.pdf
- 40 Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Hodges J, Harada R, Yates P, Piguet O, Pejoska S, Doré V, Yanai K, Masters CL, Kudo Y, Rowe CC, Okamura N. In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 May;41(5):816-26. doi: 10.1007/s00259-013-2681-7.
- 41 Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain*. 2014 Jun;137(Pt 6):1762-71. doi: 10.1093/brain/awu064.
- 42 Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Walsh JC, Mu F, Su MY, Shankle WR, Elizarov A, Kolb HC. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(2):457-68. doi: 10.3233/JAD-122059.
- 43 Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, Walsh JC, Mu F, Xia C, Shankle WR, Lerner AJ, Su MY, Elizarov A, Kolb HC. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(1):171-84. doi: 10.3233/JAD-130098.
- 44 Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):795-804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753.
- 45 Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C et al Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1048-56. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70228-4.
- 46 Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gomez MG et al, Florbetapir PET analysis of amyloid-β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1057-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70227-2. Epub 2012 Nov 6.
- 47 Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1924-38. doi: 10.1001/jama.2015.4668.
- 48 Ossenkuppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1939-49. doi:10.1001/jama.2015.4669.
- 49 Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, Weiner MW, Shaw LM, Mattsson N, Blennow K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3373-85. doi: 10.1093/brain/awv267.
- 50 Kester MI, Teunissen CE, Crimmins DL, Herries EM, Ladenson JH, Scheltens P, van der Flier WM, Morris JC, Holtzman DM, Fagan AM. Neurogranin as a Cerebrospinal Fluid Biomarker for Synaptic Loss in Symptomatic Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015 Nov;72(11):1275-80. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1867.
- 51 Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2009. KCE reports 111A (D/2009/10.273/27).
- 52 Mangialasche F et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):702-16. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70119-8.

- 53 Gerald Z, Ockert W. Alzheimer's disease market: hope deferred. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Jan;12(1):19-20. doi: 10.1038/nrd3922.
- 54 Selkoe DJ. The therapeutics of Alzheimer's disease: where we stand and wherewe are heading. *Ann Neurol.* 2013 Sep;74(3):328-36. doi: 10.1002/ana.24001.
- 55 De Strooper B. Lessons from a failed γ -secretase Alzheimer trial. *Cell.* 2014 Nov 6;159(4):721-6. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.016.
- 56 Qian X, Hamad B, Dias-Lalcaca G. The Alzheimer disease market. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Oct;14(10):675-6. doi: 10.1038/nrd4749. Epub 2015 Sep 21.
- 57 World Health Organization en Alzheimer's Disease International. Dementia, a public health priority. 2012.
- 58 Lincoln P, Fenton K, Alessi C, Prince M, Brayne C, Wortmann M, Patel K, Deanfield J, Mwatsama M. The Blackfriars Consensus on brain health and dementia. *Lancet.* 2014 May 24;383(9931):1805-6. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60758-3.
- 59 Gezondheidsraad. Dementie. www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0204NR.PDF
- 60 Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011 Sep;10(9):819-28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
- 61 Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- 62 Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, Brayne C. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol.* 2015 Aug 21, online publication. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00092-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00092-7).
- 63 Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 2016 Feb 11;374(6):523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504327.

REFERENTIES VAN KADERSTUKKEN

Zeg niet alzheimer tegen elke vorm van dementie

- a Expertisecentrum dementie, Vlaanderen. Basisinformatie over dementie. 2008. <http://www.dementie.be/SiteFiles/2008%20basisinformatie%20dementie.pdf>.
- b Meeus B, Theuns J, Van Broeckhoven C. The genetics of dementia with Lewy bodies: what are we missing? *Arch Neurol.* 2012 Sep;69(9):1113-8. doi:10.1001/archneurol.2011.3678.
- c Cruts M, Gijselink I, Van Langenhove T, van der Zee J, Van Broeckhoven C. Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTL/ALS spectrum. *Trends Neurosci.* 2013 Aug;36(8):450-9. doi: 10.1016/j.tins.2013.04.010.
- d Lill CM, Rengmark A, Pihlström L, Fogh I, Shatunov A, et al. The role of TREM2 R47H as a risk factor for Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, amyotrophic lateral sclerosis, and Parkinson's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Apr 30. pii: S1552-5260(15)00122-3. doi: 10.1016/j.jalz.2014.12.009.

Plaques met β -amyloïde eiwitfragmenten

- a De Strooper B. Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. *Physiol Rev.* 2010 Apr;90(2):465-94. doi: 10.1152/physrev.00023.2009.
- b Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010 Jan 28;362(4):329-44. doi: 10.1056/NEJMra0909142.

Genetica voedt amyloïde hypothese

- a Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992 Apr 10;256(5054):184-5.
- b Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(3 Suppl):151-3.
- c Chávez-Gutiérrez L, Bammens L, Benilova I, Vandersteen A, Benurwar M, Borgers M, Lismont S, Zhou L, Van Cleynebreugel S, Esselmann H, Wiltfang J, Serneels L, Karran E, Gijsen H, Schymkowitz J, Rousseau F, Broersen K, De Strooper B. The mechanism of γ -Secretase dysfunction in familial Alzheimer disease. *EMBO J.* 2012 May 16;31(10):2261-74. doi: 10.1038/emboj.2012.79.
- d Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, Dumanchin C, Feuillette S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Campion D. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet.* 2006 Jan;38(1):24-6.
- e Sleegers K, Brouwers N, Gijselink I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, Del-Favero J, Cruts M, van Duijn CM, Van Broeckhoven C. APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain.* 2006 Nov;129(Pt 11):2977-83.
- f Prasher VP. Down's syndrome, longevity, and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry.* 1993 May;162:711.
- g Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J, Hoyte K, Gustafson A, Liu Y, Lu Y, Bhangale T, Graham RR, Huttenlocher J, Bjornsdottir G, Andreassen OA, Jönsson EG, Palotie A, Behrens TW, Magnusson OT, Kong A, Thorsteinsdottir U, Watts RJ, Stefansson K. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2012 Aug 2;488(7409):96-9. doi:10.1038/nature11283. PubMed PMID: 22801501.
- h Maloney JA, Bainbridge T, Gustafson A, Zhang S, Kyauk R, Steiner P, van der Brug M, Liu Y, Ernst JA, Watts RJ, Atwal JK. Molecular mechanisms of Alzheimer disease protection by the A673T allele of amyloid precursor protein. *J Biol Chem.* 2014 Nov 7;289(45):30990-1000. doi: 10.1074/jbc.M114.589069.
- i Götz J, Ittner LM. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jul;9(7):532-44. doi: 10.1038/nrn2420.

Kluwens met Tau

- a Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:1121-59.
- b Khlistunova I, Biernat J, Wang Y, Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, Mandelkow E, Mandelkow EM. Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *J Biol Chem.* 2006 Jan 13;281(2):1205-14.

Proefdieren in alzheimeronderzoek

- a Responsible VIB research: the importance of doing research in the correct way, <http://www.vib.be/en/about-vib/Documents/Responsible%20VIB%20research.pdf>
- b De 3V's: verminderen, vervangen, verfijnen, <https://www.kuleuven.be/proefdieren/onderzoek-1/de-3v-3r-verminderen-vervangen-verfijnen-reduction-2013-replacement-2013-refinement>
- c UK Alzheimer's Society, The use of animals in research. https://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents_info.php?documentID=433
- d Alzheimer Nederland, Beleid ten aanzien van dierproeven, <http://www.alzheimer-nederland.nl/over-alzheimer-nederland/voor-de-pers/beleid-alzheimer-nederland-tav-dierproeven.aspx>
- e US Alzheimer's Association, Use of Animals in Research, http://www.alz.org/documents_custom/statements/Animals_in_Research.pdf

Gendragers voorop in klinisch onderzoek

- a Selkoe DJ. The therapeutics of Alzheimer's disease: where we stand and wherewe are heading. *Ann Neurol.* 2013 Sep;74(3):328-36. doi: 10.1002/ana.24001.
- b Dominantly Inherited Alzheimer Network. <http://dian-info.org/default.htm>
- c Alzheimer's Prevention Initiative, <http://banneralz.org/research-plus-discovery/alzheimers-prevention-initiative.aspx>
- d ClinicalTrials.gov A Study of Crenezumab Versus Placebo in Preclinical PSEN1 E280A Mutation Carriers to Evaluate Efficacy and Safety in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer Disease, Including a Placebo-Treated Noncarrier Cohort. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998841>.

Met dank aan Lots en Joop Stam-Vermeulen, Bart De Strooper (VIB-KULeuven) en Koen Dewaele (ADx NeuroSciences) voor hun waardevolle bijdrage.

Basisonderzoek in de levenswetenschappen, dat is de kernactiviteit van VIB. VIB is een onafhankelijke onderzoeksinstituting waar zo'n 1.500 topwetenschappers uit binnen- en buitenland baanbrekend basisonderzoek verrichten. Ze verleggen hiermee de grenzen van onze kennis over de moleculaire mechanismen die het functioneren van het menselijk lichaam, planten en micro-organismen regelen.

Dankzij een nauwe samenwerking met de Vlaamse universiteiten UGent, KU Leuven, UAntwerpen, Vrije Universiteit Brussel en UHasselt, en een stevig investeringsprogramma bundelt VIB de collectieve wetenschappelijke expertise van al zijn onderzoeksgroepen in één instituut. De resultaten van dat onderzoek worden via technologie-transfer vertaald naar concrete toepassingen voor de samenleving zoals nieuwe diagnostica, geneesmiddelen, behandelmethodes en landbouwinnovaties. Deze toepassingen worden vaak ontwikkeld door jonge startbedrijven die ontstaan zijn uit VIB of via een samenwerking met bestaande bedrijven. Op die manier wordt er ook bijkomende tewerkstelling gecreëerd en slaan we de brug tussen onderzoek en ondernemerschap.

VIB neemt ook actief deel aan het publieke debat over biotechnologie door wetenschappelijk onderbouwde informatie te ontwikkelen en te verspreiden. Meer info op www.vib.be.

VIB

Rijvisschestraat 120

9052 Ghent

Belgium

Tel. +32 9 244 66 11

Fax +32 9 244 66 10

info@vib.be

Meer info op [www.vib](http://www.vib.be)