



*Elke mens heeft een genetische code die zo uniek is als zijn vingerafdruk. De stam van de boom stelt een DNA-molecule voor. De boom zelf staat symbool voor de stamboom, die van groot belang is bij het evalueren van de familiale voorgeschiedenis.*

# NEURODEGENERATIEVE AANDOENINGEN

ERFELIJKHEIDSONDERZOEK



# INHOUD

<b>01</b>	Wat zijn neurodegeneratieve aandoeningen?	4
<b>02</b>	Familiale ziekte van Alzheimer	5
<b>03</b>	Fronto-temporale dementie (FTD)	6
<b>04</b>	Familiale ALS	7
<b>05</b>	Ziekte van Parkinson	8
<b>06</b>	CADASIL	9
<b>07</b>	MELAS	10
<b>08</b>	Spinocerebellaire ataxie (SCA)	11
<b>09</b>	Kan ik mij laten testen?	12
<b>10</b>	Kan ik mij laten testen als ik geen ziektekenen heb?	12
<b>11</b>	Presymptomatische testprocedure	13
<b>12</b>	Erfelijkheid	13
<b>13</b>	Psychologische opvang	13

# 01 WAT ZIJN NEURODEGENERATIEVE AANDOENINGEN?

Aandoeningen waarbij bepaalde gebieden van de hersenen progressief vroegtijdig verouderen en afsterven, noemen we neurodegeneratieve aandoeningen. De aandoeningen beginnen meestal op (laat)volwassen leeftijd. De getroffen hersengebieden bepalen grotendeels de verschijnselen en de kenmerken van de aandoeningen: bewegingsstoornissen en/of cognitieve stoornissen (dementie).

Bij neurodegeneratieve aandoeningen is er een grote variatie in de aanvangsleeftijd en in de ernst van de symptomen. Vandaag is er nog geen behandeling om het massale afsterven van de hersencellen te voorkomen, vertragen of stoppen. Sommige ziekteverschijnselen kunnen wel met medicatie behandeld worden.

In sommige gevallen is een neurodegeneratieve aandoening erfelijk. Dat betekent dat de aandoening veroorzaakt wordt door één enkel gendefect dat in het bloed opspoorbaar is.

Voorbeelden van erfelijke neurodegeneratieve aandoeningen zijn: ziekte van Huntington, CADASIL, MELAS, erfelijke spastische paraparese en spino-cerebellaire ataxie (SCA). Meer frequent voorkomende neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson, fronto-temporale dementie en ALS worden soms maar lang niet altijd door één enkel gendefect veroorzaakt.

De meeste neurodegeneratieve aandoeningen die we hier beschrijven, worden op autosomaal dominante wijze overgeërfd. Dat betekent dat iedere aangetaste persoon een risico heeft van 50 procent om de aandoening door te geven aan zijn kinderen. Mannen en vrouwen hebben evenveel risico.

We beperken ons in deze brochure tot de meest voorkomende aandoeningen. Voor de ziekte van Huntington bestaat een aparte brochure.

## 02 FAMILIALE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van jongdementie of dementie die begint voor de leeftijd van 65 jaar. In sommige gevallen is de ziekte erfelijk.

---

### Symptomen

Bij de ziekte van Alzheimer worden de hersenen aangetast met een trage, maar progressieve en onomkeerbare aftakeling van bepaalde zenuwcellen (neuronen) tot gevolg.

De symptomen van de ziekte ontstaan progressief, sluipend. Ze worden vaak nauwelijks opgemerkt. De ziekte tast het geheugen en het mentale functioneren aan (bijvoorbeeld denken en praten), maar kan ook leiden tot andere problemen, zoals verwardheid, stemmingswisselingen en desoriëntatie in tijd en ruimte.

---

### Leeftijd

Mensen bij wie de familiale ziekte van Alzheimer optreedt, zijn meestal relatief jong, tussen de 35 en de 65 jaar.

---

### Oorzakelijke genen

Er zijn drie oorzakelijke genen gekend: PSEN 1, PSEN 2, en APP. De aandoening kan niet bij alle patiënten door deze drie genen verklaard worden. Dat betekent dat andere, momenteel nog niet gekende genen, mee verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de aandoening.

## 03 FRONTO-TEMPORALE DEMENTIE (FTD)

FTD is de tweede meest voorkomende vorm van dementie.

---

### Symptomen

De eerste ziektekenen bij FTD zijn veranderingen in de persoonlijkheid en in het gedrag. Ook spraak en taalbegrip zijn vaak aangetast. Geheugenstoornissen treden ook op, maar die worden vaak pas opvallend als de dementie al gevorderd is.

---

### Leeftijd

De symptomen openbaren zich doorgaans tussen het 40ste en 60ste levensjaar.

---

### Oorzakelijke genen

Oorzakelijke genen zijn het c9orf72-gen (zie ook familiale ALS), het MAPT-gen en het GRN-gen op chromosoom 17. Ongeveer 20 à 30 procent van FTD is erfelijk bepaald.

## 04 FAMILIALE ALS

De meeste mensen met ALS (ongeveer 90 procent) hebben de sporadische of niet-familiale vorm. Ongeveer 10 procent van de patiënten weet dat in hun naaste familie nog iemand de ziekte heeft: die vorm wordt familiale ALS genoemd.

---

### Symptomen

Door het afsterven van bepaalde zenuwcellen in het ruggenmerg en de hersenen ontstaat progressief krachtverlies en verlamming. Dat leidt uiteindelijk tot verlamming van de ademhalingsspieren en het overlijden van de patiënt.

---

### Leeftijd

De leeftijd waarop de ziekte begint kan sterk variëren. Gemiddeld is dit rond de leeftijd van 54 jaar, maar bij sommige patiënten begint het al voor de leeftijd van 30, bij andere pas na de leeftijd van 80 jaar.

---

### Oorzakelijke genen

Er werden verschillende ziekteverwekkende genen ontdekt. De meest frequente oorzaken zijn mutaties in de genen SOD1, TDP-43, FUS en C9orf72. De aanvangsleeftijd, de aard van de aantasting en de ernst van de ziekte (ziekteduur) varieert sterk tussen families met verschillende mutaties, maar ook tussen familieleden met dezelfde mutatie.

De C9orf72-mutatie is de meest frequente oorzaak van erfelijke FTD-ALS.

# 05 ZIEKTE VAN PARKINSON

Meestal spelen zowel omgevingsfactoren als erfelijke factoren een rol bij het ontstaan van Parkinson. Bij minder dan 5 procent van de patiënten wordt de ziekte bepaald door een defect in één gen..

---

## Symptomen

Iemand met de ziekte van Parkinson kan bevende armen, benen en voeten hebben. Stijve spieren, trager bewegen en evenwichtsproblemen komen ook voor. Bij een deel van de patiënten ontstaan ook psychische problemen zoals depressieve klachten en hallucinaties. Tenminste 1 op de 5 mensen krijgt uiteindelijk dementie.

---

## Leeftijd

De aandoening begint typisch tussen het 50ste en 60ste levensjaar. Bij erfelijke vormen kan de aandoening al veel vroeger beginnen.

---

## Oorzakelijke genen

Er bestaan zowel autosomaal dominante als recessieve vormen van de ziekte van Parkinson. Het meest frequent gemuteerde gen voor autosomaal dominante ziekte van Parkinson is LRRK2. Autosomaal recessieve vormen worden vaak veroorzaakt door defecten in PARK2, DJ1 of PINK1.



## 06 CADASIL

CADASIL is een erfelijke aandoening van de kleine bloedvaten in de hersenen. De naam is de afkorting van Cerebrale Autosomaal Dominante Arteriopathie met Subcorticale Infarcten en Leukoencefalopathie.

---

### Symptomen

- ▲ Herseninfarcten, TIA's (Transient Ischemic Attacks), en/of hersenbloedingen komen bij 85 procent van de patiënten voor.
- ▲ Migraine met aura (blinde vlekken, spraakproblemen) komt bij ongeveer 40 procent van de patiënten voor.
- ▲ Cognitieve achteruitgang (dementie) en psychiatrische stoornissen (angst, depressie, stemmingswisselingen) zijn ook vaakvoorkomende ziektekenen van CADASIL.

---

### Leeftijd

De aandoening begint meestal tussen de leeftijd van 30 en 50 jaar, maar soms treden de eerste ziektekenen pas op vanaf de leeftijd van 60 jaar.

---

### Oorzakelijke genen

CADASIL wordt veroorzaakt door een mutatie in NOTCH3, een gen dat op chromosoom 19 ligt.

## 07 MELAS

MELAS is een stofwisselingsziekte waarbij de hersenen en de spieren slecht functioneren als gevolg van energietekort. MELAS is de afkorting van Mitochondriële Encephalomyopathie (spier- en hersenaandoening) Lactaat Acidose (verhoogde bloedwaarden van lactaat) en Stroke-like episodes (beroerte-achtige episoden).

---

### Symptomen

Een van de eerste verschijnselen van MELAS zijn epilepsie-aanvallen. Slechthorendheid of doofheid, slecht zien, migraine, suikerziekte, en hart- en nierproblemen komen ook voor. Door de stroke-like episodes (beroertes) krijgen patiënten in toenemende mate last van verlammingen, problemen met spreken en problemen met zien.

---

### Oorzakelijke genen

De genetische fout ligt in het DNA van de mitochondriën, ook wel de energiefabriekjes van de cellen genoemd. Hoe meer mitochondriën de fout bevatten, hoe ernstiger het ziektebeeld. Alle kinderen krijgen hun mitochondriën van hun moeder, er komen geen mitochondriën van de vader. Wanneer de moeder draagster is van de genetische fout, kunnen haar kinderen de aandoening overerven. Vaders kunnen de aandoening niet doorgeven. Draggers van de ziekte hebben zowel normale als afwijkende mitochondriën. De ernst van de klinische verschijnselen bij een patiënt wordt bepaald door het percentage afwijkende mitochondriën.

## 08 SPINOCEREBELLAIRE ATAXIE (SCA)

---

### Symptomen

SCA is een zeldzame bewegingsstoornis die ontstaat door een progressief verlies van zenuwcellen van de kleine hersenen (het cerebellum). De kleine hersenen bevinden zich achter in de schedel. Ataxie betekent dat de bewegingen niet goed gecoördineerd zijn en daardoor overmatig of verkeerd gericht. Andere kenmerken zijn een slecht verstaanbare spraak en evenwichtsstoornissen waardoor een patiënt moeite kan hebben met stilstaan en lopen in een rechte lijn. De bewegingen lijken op die van een dronken persoon.

---

### Leeftijd

De aandoening begint meestal voor de leeftijd van 40 jaar, hoewel ze ook op kinderleeftijd of na de leeftijd van 65 jaar kan beginnen.

---

### Oorzakelijke genen

SCA wordt vaak veroorzaakt door een foutje in een gen waardoor meerdere mensen in een familie de ziekte hebben. Er bestaan meer dan 30 soorten SCA. Bij iedere soort SCA zit er een fout in een ander gen. De soorten die veel voorkomen zijn SCA1, 2, 3, 6, 7 en 8. De fout is niet altijd even groot. Daarom is niet iedereen met een SCA even ziek.

Mensen die een SCA van hun vader of moeder erven, worden vaak op een jongere leeftijd ziek dan hun vader of moeder. En hun kinderen (als ze de ziekte ook hebben) worden nog jonger ziek. Daarom is het belangrijk dat de hele familie zich laat testen.

## 09 KAN IK MIJ LATEN TESTEN?

Wanneer er bij een patiënt een sterk klinisch vermoeden is van een van bovenvermelde aandoeningen, met andere woorden wanneer er ziektekenen zijn, kan een genetische test de diagnose bevestigen. Wanneer de mutatie (het genetisch defect) kan worden aangetoond, maakt dit de diagnose 100 procent zeker.

## 10 KAN IK MIJ LATEN TESTEN ALS IK GEEN ZIEKTETEKENEN HEB?

Als de causale mutatie in een familie bekend is, kan het genetisch defect ook bij niet-aangetaste familieleden worden opgespoord. We spreken dan van een presymptomatische of voorspellende test. Wanneer deze test aantoont dat een individu drager is van het betrokken gen zal hij of zij met quasi 100 procent zekerheid de aandoening ontwikkelen op een bepaald moment in het leven. Wanneer en hoe de aandoening zich zal manifesteren kunnen we niet voorspellen met de genetische test.

## 11 PRESYMPTOMATISCHE TESTPROCEDURE

Omdat voorspellend DNA-onderzoek ingrijpende gevolgen kan hebben, volgen we bij dergelijke test-aanvragen een vaste procedure. Die bestaat uit minstens twee gesprekken voor de bloedafname plaatsvindt. De gesprekken hebben twee doelstellingen:

- ▲ accurate en volledige informatie geven over de aandoening en de genetische test zodat de aanvrager een weloverwogen en geïnformeerde beslissing kan nemen
- ▲ de persoonlijke betekenis en de impact van de test bespreken en uitleggen hoe de aanvrager met het resultaat kan omgaan.

Sommige mensen kunnen niet leven met de voortdurende onzekerheid of de ziekte wel of niet zal optreden. Zij willen met zekerheid weten of ze de ziekte later al dan niet zullen krijgen. Deze informatie kan mensen helpen bij het nemen van belangrijke beslissingen in hun leven.

## 12 ERFELIJKHEID

Van zodra een genetische mutatie in een familie is aangetoond, kunnen we ook erfelijkheidsonderzoek aanbieden tijdens de zwangerschap (zie brochure Prenatale diagnostiek).

## 13 PSYCHOLOGISCHE OPVANG

Gezien de emotionele impact van de diagnose of het dragerschap bij erfelijke neurodegeneratieve aandoeningen, kunnen patiënten, aanvragers en familieleden een beroep doen op psychologische begeleiding in het UZ Gent (zie brochure Psychologische begeleiding).





---

## Centrum voor medische genetica

T +32 (0)9 332 36 03

info.cmgg@uzgent.be

[www.uzgent.be/medischegenetica](http://www.uzgent.be/medischegenetica)

Deze brochure werd enkel ontwikkeld voor gebruik binnen het UZ Gent. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het UZ Gent.

---

Universitair Ziekenhuis Gent

C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent

T +32 (0)9 332 21 11 | E [info@uzgent.be](mailto:info@uzgent.be)

[www.uzgent.be](http://www.uzgent.be)

Volg ons op

