

Epidemiologie van humane prionziekten

T R E F W O O R D E N

PRIONZIEKTEN; ZIEKTE VAN CREUTZFELDT-JAKOB; EPIDEMIOLOGIE; TRANSMISSIE.

door E.A. Croes en C.M. van Duijn

Samenvatting

Prionziekten zijn neurologische aandoeningen die potentieel overdraagbaar zijn van het ene op het andere organisme. In het infectie mechanisme speelt de conformatieverandering van een lichaamseigen eiwit, het prion, een sleutelrol. Prionziekten worden geclassificeerd in verworven, genetische en sporadische vormen. De iatrogene vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) en de aan BSE gerelateerde variant vorm (vCJD) worden tot de verworven vormen gerekend. De genetische vormen worden veroorzaakt door een dominante mutatie in het prion gen. Daarnaast speelt een polymorfisme regio in dit gen een rol in de gevoeligheid voor en het fenotype van de ziekte. Ondanks uitgebreid epidemiologisch onderzoek is er verder weinig bekend over de risicofactoren voor sporadische CJD. Prionziekten zijn zeldzame ziekten, maar de incidentie van vCJD toont een significante stijging. Maatregelen ter preventie van overdracht richten zich op iatrogene transmissieroutes en de overdracht van dier op mens.

(Ned Tijdschr Neurol 2002;4:277-282)

Inleiding

De spongiforme encefalopathieën, of prionziekten, vormen een groep neurologische ziekten die potentieel overdraagbaar zijn van het ene op het andere organisme. De bekendste vertegenwoordigers zijn de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) bij de mens, scrapie bij het schaap en boviene spongiforme encefalopathie (BSE) bij het rund. Centraal in het ziektemechanisme staat een lichaams-eigen eiwit, het zogeheten prion. Het concept 'prion' werd twintig jaar geleden door de latere Nobelprijswinnaar Stanley Prusiner geïntroduceerd om een 'proteinaceous in-

fectious particle' (proin werd prion) aan te duiden.¹ Het cellulaire prion (PrP^C) is een evolutionair geconserveerd, membraangebonden eiwit dat met name voorkomt in het centrale en perifere zenuwstelsel. Vernieuwend is het idee dat dit infectieuze agens, anders dan de bekende ziekteverwekkers als bacteriën en virussen, niet zelf over DNA of RNA beschikt. Volgens de niet geheel onomstreden hypothese van Prusiner ontstaat door een wijziging in de driedimensionale structuur van het PrP^C een voor het lichaam niet afbreekbare pathologische isoform (PrP^{Sc}: Sc van scrapie, de prionziekte die het eerst uitvoerig werd bestudeerd; PrP^{Sc} wordt nu gebruikt voor de pathologische isoform van alle prionziekten). Deze pathologische isoformen aggregeren en fungeren als een mal voor de verdere omzetting van PrP^C in PrP^{Sc}. PrP^C eiwitten die een PrP^{Sc} aggregaat treffen, binden hieraan en ondergaan vervolgens een conformatieverandering naar de PrP^{Sc} isoform. Door dit sneeuwbaaleffect worden steeds meer lichaamseigen prion-eiwitten in een pathologische isoform omgezet. De toename van de PrP^{Sc} aggregaten en/of de afname van functioneel PrP^C worden verantwoordelijk gehouden voor het ontstaan van ziekte. Heden ten dage is echter niet iedereen overtuigd dat de 'prion-only' hypothese van Prusiner klopt. Tegenstanders veronderstellen de noodzakelijke aanwezigheid van een vergezellend partikel dat wel over DNA of RNA beschikt.

Etiologie

De humane prionziekten worden geclassificeerd in genetische, verworven en sporadische vormen (Tabel 1, op pagina 278). Genetisch bepaald zijn de familiale vorm van CJD en (zeer zeldzaam) het syndroom van Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) en de fatale familiale insomnia (FFI), waaraan in alle gevallen een autosomaal dominant overervende mutatie in het gen coderend voor het prion-eiwit (PRNP, van PRioN Proteine) ten grondslag ligt. Aangezien niet bij alle patiënten met een dominante PRNP mutatie een prionziekte in de familie wordt gevonden, lijkt de penetrantie incompleet te zijn.² Ook de klinische presentatie van de ziekte kan sterk verschillen tussen mutatie-dragers binnen eenzelfde familie, variërend van neurodegeneratieve tot neuropsychiatrische ziekten.

Tabel 1. Overzicht van de vormen van de humane spongiforme encefalopathieën.

Oorzaak	Vorm
oorzaak onbekend	sporadische vorm van CJD
genetische afwijkingen (mutaties in het prion gen)	familiaire vorm van CJD ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker fatale familiale insomnia
verworven afwijkingen	kuru (kannibalisme) iatrogene CJD (humaan groeihormoon en dura mater) variant vorm van CJD (BSE)

Naast deze dominante mutaties in het PRNP is een polymorfisme in het gen betrokken bij de susceptibiliteit voor de verworven, sporadische en de aan BSE gerelateerde variant vorm van CJD. Dit polymorfisme is gelokaliseerd in codon 129 van het PRNP. In de gezonde populatie is 39% van de individuen homozygoot voor methionine, 51% is heterozygoot en 10% is homozygoot voor valine.³ Personen die homozygoot zijn voor methionine op codon 129 hebben een significant hoger risico op de verworven en sporadische vormen van CJD dan heterozygoten. Homozygotie voor valine resulteert in een slechts licht verhoogd risico op CJD. Het risico voor deze personen is echter wel sterk leeftijdsafhankelijk: van de patiënten met CJD die jonger zijn dan vijftig jaar is 40% homozygoot voor valine, terwijl van de patiënten boven de tachtig jaar slechts 5% homozygoot is voor valine. Codon 129 is ook bepalend voor de vatbaarheid voor de aan BSE gerelateerde variant vorm van CJD (vCJD). De tot op heden geïdentificeerde patiënten met vCJD zijn allen homozygoot voor methionine.⁴ Het is niet duidelijk of personen met een ander genotype, dat wil zeggen methionine-valine of valine-valine, in het geheel niet vatbaar zijn voor vCJD, of dat door een langere incubatietijd in deze groepen de ziekte nog niet kan zijn opgetreden. Een laatste, doch minder waarschijnlijke, mogelijkheid is dat de beide andere genotypes tot een ziektebeeld leiden dat niet als CJD wordt herkend. Het snelle en fatale verloop van alle vormen van CJD maakt het echter onwaarschijnlijk dat een onbekend klinisch beeld met een zo desastreus verloop, niet met neuropathologisch

onderzoek nader zou worden uitgezocht. Aangezien de spongiforme encefalopathieën onderling grote overeenkomsten op neuropathologisch gebied vertonen, zou de diagnose zeker tijdens een obductie aan het licht moeten komen.

Naast het polymorfisme in het PRNP zijn mogelijk ook andere genetische factoren bij de ziekte betrokken. De rol van het apolipoproteïne E gen, de belangrijkste genetische risicofactor voor de ziekte van Alzheimer, is eveneens bestudeerd in relatie tot CJD. Hoewel sommige studies bewijs voor een associatie hebben gevonden, kon deze in andere onderzoeken niet worden bevestigd.^{5,6}

Tot de verworven prionziekten worden het door kannibalisme overgedragen kuru, de iatrogene vorm van CJD en vCJD gerekend. Besmetting door medisch handelen heeft plaatsgevonden via humaan groeihormoon en gonadotrofine behandeling, dura mater en cornea transplantatie, neurochirurgie en electro-encefalografische elektroden implantatie.⁷⁻¹¹ Besmetting via de meeste van deze routes is momenteel uitgesloten.

Een zeer actuele vorm van een verworven prionziekte is vCJD. In het Verenigd Koninkrijk werd vCJD ontdekt volgend op de BSE epidemie. Naast de geografische en temporele relatie bestaat een sterke aanwijzing voor een causaal verband tussen BSE en vCJD in de grote gelijkheid tussen vCJD- en BSE-prionen op basis van hun stam-specifieke en biochemische eigenschappen.¹²

De etiologie van de laatste, en tevens grootste groep, de sporadische vorm van CJD, is onbekend. Mogelijk

Tabel 2. Verklarende woordenlijst.

BSE	boviene spongiforme encefalopathie
CJD	de ziekte van Creutzfeldt-Jakob
vCJD	de variant vorm van CJD, die oorzakelijk wordt verbonden met BSE
codon	de coderende eenheid (drie nucleotiden) voor één aminozuur
homozygoot	de genen van een allelenpaar zijn gelijk
heterozygoot	de genen van een allelenpaar zijn niet gelijk
allel	verschillende vormen van een gen
polymorfisme	de plaats in een gen die voor meer dan één aminozuur kan coderen
prion	het eiwit dat een centrale rol speelt in de spongiforme encefalopathieën; de normale functie van het eiwit is niet bekend
PRNP	het PRion Proteïne gen, het gen dat codeert voor het prion-eiwit
PrP ^c	de normale vorm van het prion-eiwit
PrP ^{Sc}	de abnormale, aan ziekte gerelateerde vorm van het prion-eiwit; het PrP ^{Sc} heeft een andere driedimensionale structuur

zou een somatische mutatie in het prion-gen of een spontane conversie van het eiwit zelf als zeldzame toevalsgebeurtenis de verklaring kunnen zijn. Studies naar risicofactoren die hierbij een rol zouden kunnen spelen tonen echter controversiële bevindingen.¹³ Een verhoogd risico voor CJD is aangetoond voor personen na een infectie, operatie aan het hoofd, en schedel- of lichaamstrauma.¹⁴⁻¹⁵ Deze resultaten waren echter niet reproduceerbaar.¹³ In een retrospectieve case-control studie werd een significante associatie gevonden tussen chirurgische procedures en het ontwikkelen van sporadisch CJD.¹⁶ Het risico nam toe met het aantal operaties, tot een maximum van drie operaties, met een odds ratio van 2,3 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,34-3,41). Geen van deze bevindingen werd bevestigd in een onderzoek van vijf samenwerkende Europese landen.¹⁷ Hoewel experimenteel onderzoek aantoont dat de mogelijkheid van overdracht van de ziekte via bloedproducten niet kan worden uitgesloten, is er tot nu toe geen epidemiologisch of klinisch bewijs voor de transmissie van sporadische CJD van mens tot mens via bloedtransfusie.^{18,19} Ook studies naar overdracht via voedsel, zoals door de consumptie van (orgaan) vlees of melkproducten, en blootstelling aan dieren leveren geen consistente uitkomsten.^{13,19}

Incidentie en interventie

In tegenstelling tot prionziekten bij schapen en sinds kort bij runderen, zijn prionziekten bij mensen zeldzaam. De meest voorkomende humane prionziekte, CJD, heeft een wereldwijde mortaliteit van rond de één per miljoen personen per jaar.² Hogere incidenties worden gevonden in geïsoleerde populaties in Slowakije en onder Libische Joden, in beide gevallen door een verhoogde frequentie van mutaties in het PRNP gen. De meeste incidentie studies zijn gebaseerd op retrospectief onderzoek, waardoor de interpretatie van de bevindingen wordt bemoeilijkt door verschillen in de diagnosestelling.

Dit probleem werd grotendeels ondervangen door een samenwerkingsverband tussen diverse landen uit de Europese Unie, toen in 1993 volgens een vaststaand protocol een prospectief onderzoek werd gestart naar de incidentie van prionziekten in België, Frankrijk, Italië, Nederland, Slowakije en het Verenigd Koninkrijk.² Het onderzoek trachtte alle waarschijnlijke en zekere patiënten met CJD te achterhalen. In 2000 varieerde de gerapporteerde mortaliteit van 0,70 tot 1,62 doden per miljoen.²⁰ Sinds 1993 kan een lichte stijging in de mortaliteit worden waargenomen, hetgeen kan worden toegeschreven aan een betere diagnosestelling door de

inclusie van de 14-3-3 eiwit test in de diagnostische criteria. Het 14-3-3 eiwit komt in de liquor vrij bij snel celverval, maar heeft geen direct verband met prion-eiwitten. De 14-3-3 eiwit test heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit wanneer aan de juiste criteria wordt voldaan, zijnde een sterke verdenking op CJD en de uitsluiting van andere processen die tot een snel celverval leiden, zoals een bloeding of infarct. De stijging in mortaliteit kan voorts worden verklaard door een toegenomen waakzaamheid onder neurologen sinds de herkenning van vCJD. Van alle CJD patiënten wordt 5-10% geclassificeerd als familiair en rond de 90% als sporadisch.² De iatrogene vorm is wereldwijd bij ongeveer 270 personen gediagnosticeerd. Transmissie door groeihormoon behandeling wordt vooral in Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk gezien; besmetting via dura mater transplantaten heeft met name in Japan plaatsgevonden. In Nederland hebben twee personen na dura mater transplantatie en twee personen na groeihormoon behandeling CJD ontwikkeld.

Tot op het moment van dit schrijven is vCJD bij 132 personen gediagnosticeerd: 124 in het Verenigd Koninkrijk, zes in Frankrijk, één in Ierland en één in Italië. De mortaliteit ten gevolge van vCJD laat van 1995 tot 2000 in het Verenigd Koninkrijk een statistisch significante stijging zien van 33% per jaar.²¹ Een voorspelling over het uiteindelijke aantal patiënten op grond van dit cijfer is echter moeilijk, omdat onbekend is hoelang deze trend zich zal doorzetten. Vele onbekende variabelen bemoeilijken een voorspelling over de grootte van de vCJD epidemie. Er bestaat onduidelijkheid over het aantal mensen dat is besmet en over de vraag of elke besmetting tot ziekte leidt. Over het aantal koeien dat geïnfecteerd is en nog steeds in de voedselketen terecht komt, over de mate van besmettelijkheid van de verschillende runderweefsels, de lengte van de incubatie periode en de vraag of alle personen vatbaar zijn, bestaat eveneens onduidelijkheid. De huidige voorspellingen variëren van honderd tot meer dan honderdduizend patiënten die besmet zijn met vCJD.²²

Eveneens een relevante vraag is of subklinische vormen van BSE in de voor menselijke consumptie bedoelde dieren anders dan koeien bestaan en zoja, in hoeverre deze overdraagbaar zijn op de mens. Van belang is ook de mogelijke transmissie van prionziekten via medische producten van dieren naar mensen of van mens op mens. In BSE en vCJD is de infectiviteit van niet-neuraal weefsel

hoger dan in de klassieke vorm van CJD. Met name lymforeticulair weefsel bevat infectieuze agens.²³ Gezien de lange incubatietijd en de afwezigheid van screeningsmethoden voor bloeddonoren, is het mogelijk dat interhumane transmissie plaatsvindt. In het Verenigd Koninkrijk zijn preventieve maatregelen genomen zoals het bij de bloedbank terughalen van bloed en bloedproducten van vCJD patiënten en leukodepletie van erytrocyten- en trombocytenconcentraat. Ook in Nederland heeft de minister van Volksgezondheid recentelijk besloten om tot algehele leukodepletie van transfusiebloed over te gaan. Het advies van de Gezondheidsraad om alle personen die na 1985 een bloedtransfusie hebben ondergaan uit te sluiten van bloeddonatie heeft de minister echter niet overgenomen. Daarnaast bestaat er een risico van accidentele transmissie van vCJD tijdens andere medische procedures. Met name chirurgische ingrepen waarbij lymforeticulair weefsel is betrokken, zoals bij tonsilectomie en appendectomie, kunnen het risico van transmissie herbergen. In het Verenigd Koninkrijk is sinds enige tijd de zogeheten 'once-only' maatregel van kracht, dit houdt in dat het operatie-instrumentarium van risicovolle operaties na eenmalig gebruik vernietigd moet worden. In Nederland, waar het aantal personen dat mogelijk drager is van de infectie vele malen kleiner zal zijn, is (nog) niet tot deze maatregel besloten. Naast maatregelen ter voorkoming van interhumane overdracht is er een skala aan regels van kracht om de mogelijkheid van de introductie van BSE besmet vlees in de voedselketen te minimaliseren (zie ook <http://www.cidc-lelystad.nl/bse/index.htm> en <http://www.minlnv.nl/infomart/dossiers/bse/>).

De overige humane prionziekten, GSS, FFI en kuru, zijn veel zeldzamer dan CJD. De exacte incidentie van GSS en FFI is onbekend, maar wordt geschat tussen de 1 en 10 per honderd miljoen. Een epidemie van kuru heeft zich aan het begin van de twintigste eeuw voorgedaan in een Papoea stam in Nieuw-Guinea, maar is sinds het verlaten van kannibalistische rituelen nagenoeg verdwenen.

Conclusie

Prionziekten zijn zeldzame ziekten met een unieke pathogenese. Wat betreft de etiologie van prionziekten is er nog steeds weinig bekend over de risicofactoren voor sporadische CJD. Wel is er belangrijke vooruitgang geboekt in de ontrafeling van de gene-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Prionziekten kunnen zowel sporadisch (onbekende oorzaak), genetisch (mutatie in het PRNP), of verworven (iatrogeen of de aan BSE gerelateerde variant vorm) zijn.
- 2 Iatrogene vormen zijn beschreven na humaan groeihormoon en gonadotrofine behandeling, dura mater en cornea transplantatie, neurochirurgie en electro-encefalografische elektroden implantatie.
- 3 Voor de aan BSE gerelateerde variant vorm (vCJD) zijn geen risicofactoren bekend anders dan het PRNP genotype.
- 4 U wordt verzocht patiënten die u verdenkt van CJD, tot de invoering van de aangifteplicht, aan te melden bij E.A. Croes, telefoon 010-4088217 of croes@epib.fgg.eur.nl. De 14-3-3 liquortest wordt verricht in het AMC te Amsterdam door Prof. Dr. W.A. van Gool, e-mail w.a.vangool@amc.uva.nl. Neuropathologisch onderzoek kan volledig kosteloos plaatsvinden in het UMCU, waar een speciaal laboratorium is ingericht, telefoon 030-2506565.

tische etiologie. Onderzoek naar PRNP mutaties kan worden gebruikt om bij te dragen aan de diagnose. Echter, de resultaten van genetisch onderzoek kunnen grote implicaties hebben voor de bloedverwanten en gezien de psychologische en socio-economische gevolgen van genetisch onderzoek moet dit worden beperkt tot patiënten met een duidelijk positieve familiegeschiedenis van neuropsychiatrische stoornissen.²⁴

De belangrijkste uitdaging voor het CJD onderzoek in Europa zal betrekking hebben op BSE. Onderzoek naar de transmissie van koe naar mens richt zich op voeding, medicatie en expositie aan dieren. Geen van deze factoren is eenvoudig te kwantificeren in epidemiologisch onderzoek. Met name het bepalen van de blootstelling aan BSE besmet vlees is uitermate moeilijk. Tot op heden is het onmogelijk gebleken om de aanwezigheid van infectieus BSE in voedsel of medicijnen op te sporen. Een speerpunt in het onderzoek naar risicofactoren zal het bepalen van het expositie risico zijn. Mogelijke besmetting via andere dieren en medicamenten blijft een punt van grote zorg. Een ander onderwerp voor klinisch onderzoek betreft de variabiliteit van ziekte expressie. Zoals vCJD laat zien, kan de presentatie van de ziekte atypisch zijn. Voor neurologen is het in de nabije toekomst een belangrijke vraag of patiënten zonder het methionine-methionine genotype op codon 129 van PRNP vCJD zullen ontwikkelen, en wat hun klinisch fenotype zal zijn.

In Nederland zullen de humane prionziekten

binnenkort aangifteplichtig worden (groep B van de Infectieziektenwet: melding binnen 24 uur na het stellen van de klinische diagnose). De preventie van iatrogene overdracht door het vroegtijdig herkennen van (v)CJD is daarvoor een van de belangrijkste beweegredenen.

Referenties

1. Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994;35:385-95.
2. Will RG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Mitrova E et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Europe 1993-1995. *Descriptive Epidemiology. Ann Neurol* 1998;43:763-7.
3. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991;337:1441-2.
4. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000;47:575-82.
5. Amouyel P, Vidal O, Launay JM, Laplanche JL. The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. *The French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. Lancet* 1994;344:1315-8.
6. Saunders AM, Schmeider K, Breitner JCS, Benson MD, Brown WT, Goldfarb L et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet* 1993;342:710-1.
7. Brown P, Gajdusek DG, Gibbs CJ, Asher DM. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med* 1985;313:728-31.
8. Cochius JJ, Mack K, Burns RJ, Alderman CP, Blumberg PC. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary

- gonadotrophin. *Austr New Zeal J Med* 1990;20:592-3.
9. Thadani V, Penar PL, Partington J, Kalb R, Janssen R, Schonberger LB et al. Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura mater graft. *J Neurosurg* 1988;69:766-9.
10. Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Eng J Med* 1974;290:692-3.
11. Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:235-44.
12. Hill AF, Debruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997;389:448-50.
13. Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a re-analysis of case-control studies. *Neurology* 1996;46:1287-91.
14. Bobowick AR, Brody JA, Matthews MR, Roos R, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1973;98:381-94.
15. Kondo K, Kuroiwa Y. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol* 1982; 11:377-81.
16. Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999;353:693-7.
17. Zerr I, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, de Silva R, Zeidler M et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000;53:747-54.
18. Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice. *Lancet* 1985;2:1074.
19. Van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: the EU collaborative studies. *Lancet* 1998;351:1081-5.
20. www.eurocjd.ed.ac.uk
21. Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN, Smith PG, Ward H, Knight RS et al. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 2000; 356:481-2.
22. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000;406: 583-4.
23. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999;353:183-9.
24. Croes EA, Dermaut B, van der Cammen TJM, van Broeckhoven C, van Duijn CM. Genetic testing should not be advocated as a diagnostic tool in familial forms of dementia. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1033-5.

Correspondentie-adres auteurs:

Mw. Drs. E.A. Croes, arts onderzoeker
Mw. Prof. Dr. C.M. van Duijn,
genetisch epidemioloog

Erasmus MC
 Universitair Medisch Centrum Rotterdam
 Genetische Epidemiologie Unit
 Postbus 1738
 3000 DR Rotterdam
 Tel: 010-4087394
 E-mail: croes@epib.fgg.eur.nl