

- 46 Massell BF, Chute CG, Walker AM, Kurland GS. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *N Engl J Med* 1988; 318: 5: 280-6.
- 47 Kaplan EL, Johnson DR, Cleary PP. Group A streptococcal serotypes isolates from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United States in the mid-1980-s. *J Infect Dis* 1989; 159: 101-3.
- 48 Markowitz M. Rheumatic fever in the eighties. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 1141-50.
- 49 Rhodes P, Jackson H. Rheumatic fever in Colorado: a conquered disease. *JAMA* 1975; 234: 157-8.
- 50 Kaplan EL. The resurgence of group A streptococcal infections and their sequelae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 55-7.
- 51 DiSciascio G, Taranta A. Rheumatic fever in children. *Am Heart J* 1980; 99: 635-58.
- 52 Weinstein L, Le Frock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis or pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? *J Infect Dis* 1971; 24: 229-31.
- 53 Nelson WA. *Textbook of pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 1987.
- 54 Dippel DW, Touw-Otten FW, Habbema JD. Management of children with acute pharyngitis: a decision analysis. Rotterdam: Department of Public Health and Social Medicine, Erasmus University, 1988.
- 55 Poses RM, Cebul RD, Collins M. The importance of disease prevalence in transporting clinical prediction rules: the case of streptococcal pharyngitis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 586-91.
- 56 Sinkinson CA, Pichichero ME, Centor RM. The compromises of managing acute pharyngitis. *The Practical J Prim Care Phys Emerg Med Reports* 1988; 9: 161-8.
- 57 Hjortdahl P, Laerum E, Mowinckel P. Clinical assessment of pharyngitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1988; 6: 219-23.
- 58 Radetsky M, Todd JK. Criteria for the evaluation of new diagnostic tests. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 461-6.
- 59 Rudolph AN, Price EV. Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics: a national survey. *JAMA* 1973; 223: 499-501.
- 60 International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991; 337: 1308-10.

Aanvaard op 30 januari 1992

## *Amyloidosis; pathogenese en therapie*

E. M. WITTEMAN, H. L. A. JANSSEN, B. P. C. HAZENBERG EN S. JANSSEN

### INLEIDING

Amyloidosis is de benaming voor een groep ziektebeelden die gekenmerkt wordt door orgaanfunctiestoornissen, veroorzaakt door extracellulaire afzetting van een fibrillair eiwit met een  $\beta$ -vouwbladstructuur. Deze moleculaire structuur is de oorzaak van de eigenschappen van de amyloïdfibrillen: affiniteit voor Congorood, met als gevolg de groen gekleurde dubbele breking bij gebruik van gepolariseerd licht, onoplosbaarheid in fysiologisch milieu, en resistentie tegen proteolyse.<sup>1</sup>

De laatste jaren is het duidelijk geworden dat amyloïd-eiwitten afkomstig zijn van (in het bloed circulerende) precursoreiwitten. De wijze waarop deze precursor-eiwitten leiden tot amyloïdvorming is onduidelijk. Amyloidosis kan worden onderverdeeld in gelokaliseerde en gegeneraliseerde vormen, hierbinnen wordt onderscheid gemaakt tussen verworven en erfelijke amyloidosis. Zoals de karakteristieke  $\beta$ -vouwbladstructuur van het amyloïd-eiwit wezenlijk is voor het ontstaan van amyloïd, zo is de aminozuursequentie van het eiwit bepalend voor het klinische beeld. Bij elk eiwit past een typisch klinisch beeld. Van oudsher wordt een classificatie gebruikt waarbij amyloidosis als primair (idiopathisch), secundair (dat wil zeggen in samenhang met een ontstekingsproces) of familiair wordt beschreven. Door de biochemische

onttrafeling van de primaire structuur van amyloïd-eiwitten behoort deze classificatie tot het verleden en worden de diverse ziektebeelden nu benoemd naar het betrokken eiwit (AA-amyloidosis, AL-amyloidosis et cetera) Deze indeling is specifiek en geeft beter inzicht in de variabele symptomen van de verschillende amyloïdsyndromen.

In tabel 1 wordt de biochemische classificatie van de verschillende amyloïdsyndromen gegeven. Een adequate typering van de amyloïdsyndromen op biopsiemateriaal is mogelijk geworden met behulp van immunohistochemische technieken, waarbij gebruik gemaakt wordt van een panel van antilichamen gericht tegen de diverse amyloïd-eiwitten.

Nu de biochemische karakteristieken van de amyloïd-eiwitten bekend zijn en er ook amyloïdeposities gevonden zijn bij de ziekte van Alzheimer en diabetes mellitus type II is het duidelijk dat wij te doen hebben met een groep van wel omschreven, in bepaalde gevallen frequent voorkomende aandoeningen met onderling sterk wisselende prognose. Wij gaan in op enkele ziektebeelden waarbij amyloïdafzetting een rol speelt: gegeneraliseerde AA- en AL-amyloidosis, ziekte van Alzheimer, diabetes mellitus type II en dialyse-artropathie.

### AA- EN AL-AMYLOIDOSIS

Bij de gegeneraliseerde vorm van amyloidosis, die voorkomt bij chronische ontstekingsprocessen en maligniteiten, zijn de amyloïdeposities opgebouwd uit het eiwit AA, dat door proteolytische splitsing ontstaat uit het serumeiwit SAA. SAA is een acute-fase-eiwit dat in de lever gesynthetiseerd wordt onder invloed van de door interleukine-1 en met name interleukine-6 geïnduceerde ontstekingsreactie.<sup>2,3</sup> In tabel 2 wordt een overzicht

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen.

Mw. E.M. Witteman, assistent-geneeskundige; dr. S. Janssen, internist. Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Inwendige Geneeskunde, Rotterdam.

H.L.A. Janssen, assistent-geneeskundige.

Academisch Ziekenhuis, afd. Reumatologie, Groningen.

B.P.C. Hazenberg, reumatoloog.

Correspondentie-adres: mw. E.M. Witteman.

TABEL 1. Biochemische classificatie van de verschillende amyloïdsyndromen naar amyloïd-eiwit

<i>precursoreiwit</i>	<i>ziektebeeld</i>
serum-amyloïd-eiwit A (SAA)	gegeneraliseerde AA-amyloidosis bij chronische ontstekingsprocessen familiaire gegeneraliseerde amyloidosis bij familiale Middellandse-Zeekoorts familiaire gegeneraliseerde amyloidosis met urticaria, doofheid en nefropathie
immunoglobulinen met lichte ketens	idiopathische gegeneraliseerde AA-amyloidosis gegeneraliseerde AL-amyloidosis bij monoklonale gammopathie idiopathische AL-amyloidosis
transthyretine	amyloïdtumoren van bronchiaalboom en urinewegen diverse vormen van familiale amyloïdotische polyneuropathie seniele cardiale amyloidosis
cystatine C	familiaire Deense amyloïdotische cardiomyopathie
'islet'/insulinoma-amyloïd-polypeptide, amyline	familiaire cerebrale bloeding (IJsland) amyloïdpancreas met diabetes mellitus type II amyloïdinsulinoom
β-proteïneprecursor	amyloïddeposities bij de ziekte van Alzheimer en het syndroom van Down hereditaire cerebrale amyloïde angiopathie (HCHWA-D)
precalcitonine	amyloïd-medullair schildkliercarcinoom
β <sub>2</sub> -microglobuline	dialyse-amyloidosis
atriaal natriuretisch peptide	geïsoleerde atriale amyloidosis
apolipoproteïne A-1	familiaire amyloïdotische polyneuropathie (Iowa)
gelsoline	familiaire amyloidosis (Finland)

gegeven van oorzaken bij 91 patiënten met gegeneraliseerde AA-amyloidosis.<sup>4</sup> Hieruit blijkt dat de reumatische aandoeningen de voornaamste oorzaak van AA-amyloidosis zijn.

Bij amyloidosis samenhangend met een monoklonale gammopathie en bij de overeenkomstige idiopathische vorm is het amyloïd-eiwit afkomstig van lichte-keten-immunoglobulinen; dit amyloïd-eiwit wordt het AL-eiwit genoemd (amyloïd-eiwit afkomstig van lichte ketens). Met behulp van gevoelige technieken zoals immunofixatie van serum en geconcentreerde urine of immunofluorescentie toegepast op plasmacellen van het beenmerg, is het vrijwel altijd mogelijk bij AL-amyloidosis een monoklonale gammopathie aan te tonen.<sup>5</sup> In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van orgaanfunctiestoornissen bij 91 patiënten met gegeneraliseerde AA-amyloidosis en 53 patiënten met gegeneraliseerde AL-amyloidosis.<sup>4</sup> Het klinische beeld bij AA-amyloidosis wordt vooral bepaald door de gevolgen van amyloïdafzetting in de nieren. Bij AL-amyloidosis treden behalve de nefropathie vele andere orgaanfunctiestoornissen op.

TABEL 2. Ziekten die in verband stonden met gegeneraliseerde AA-amyloidosis bij 91 patiënten<sup>4</sup>

<i>ziekten</i>	<i>aantal patiënten</i>
reumatoïde artritis	51
recidiverende luchtweginfecties	10
ziekte van Crohn	5
ziekte van Reiter	5
tuberculosis	3
osteomyelitis	2
familiaire Middellandse-Zeekoorts	2
ziekte van Hodgkin	2
agammaglobulinemie	1
arthritis psoriatica	1
geïnfecteerde brandwonden	1
recidiverende abscessen	1
paraganglioom	1
longcarcinoom	1
geen	5

De behandeling van gegeneraliseerde AA-amyloidosis richt zich op de onderdrukking van ontstekingsactiviteit (SAA-productie). Het effect van anti-inflammatoire behandeling kan afgelezen worden aan de hoogte van serumconcentratie van acute-fase-eiwitten zoals C-reactief proteïne en serum-amyloïd-eiwit A.<sup>6</sup> Bij AA-amyloidosis in samenhang met familiale Middellandse-Zeekoorts (FMF), blijkt dagelijkse toediening van colchicine

TABEL 3. Orgaanfunctiestoornissen op basis van amyloïdafzetting bij 91 patiënten met gegeneraliseerde AA-amyloidosis en 53 patiënten met gegeneraliseerde AL-amyloidosis<sup>4</sup>

<i>stoornis</i>	<i>aantal patiënten (%) met amyloidosis type</i>	
	<i>AA</i>	<i>AL</i>
nefropathie		
nierfunctieverlies	77 (85)	43 (81)
proteïnurie	77 (85)	39 (74)
cardiomyopathie		
decompensatio cordis met LV-ECG	6 (29)	29 (55)
decompensatio cordis zonder LV-ECG	2 (2)	8 (15)
LV-ECG zonder decompensatio cordis	0 (0)	5 (9)
enteropathie		
macroglossie	0 (0)	17 (32)
prepylorische obstructie	1 (1)	1 (2)
pseudo-obstructie	3 (3)	2 (4)
diarree met malabsorptie	7 (8)	1 (2)
diarree zonder malabsorptie	7 (8)	4 (8)
malabsorptie zonder diarree	4 (4)	3 (6)
hepatomegalie	17 (19)	30 (57)
neuropathie		
polyneuropathie	2 (2)	19 (36)
orthostatische hypotensie	2 (2)	14 (26)
carpale-tunnelsyndroom	0 (0)	4 (8)
diversen		
sicca-syndroom	1 (1)	2 (4)
struma met hypothyreoïdie	1 (1)	0 (0)
struma zonder hypothyreoïdie	2 (2)	2 (4)
hypothyreoïdie zonder struma	1 (1)	3 (6)
artropathie	0 (0)	2 (4)
myopathie	1 (1)	1 (2)
dermopathie	0 (0)	1 (2)

een dramatische vermindering van de aanvalsfrequentie van FMF en de daarmee samenhangende SAA-synthese te geven. Hierdoor is de incidentie van amyloïdnefropathie ten gevolge van FMF sterk afgenomen en is tevens de prognose van eenmaal opgetreden amyloïdnefropathie bij FMF verbeterd.<sup>7</sup>

Ook in geval van AL-amyloidosis lijkt behandeling gericht op onderdrukking van de productie van het voorloper-eiwit (de monoklonale component) het meest rationeel. Behandeling van AL-amyloidosis met melfalan, prednison en colchicine lijkt een gunstig effect te hebben.<sup>8-10</sup>

De prognose van AA-amyloidosis (de mediane overleving na stellen van diagnose bedraagt 45 maanden) is veel beter dan die van AL-amyloidosis (7 maanden). De meest voorkomende doodsoorzaken bij AA-amyloidosis zijn nierinsufficiëntie, sepsis en gastro-intestinale complicaties. Hierbij kan opgemerkt worden dat er lange tijd grote terughoudendheid is betracht met het initiëren van nierfunctievervangende maatregelen bij nierinsufficiëntie ten gevolge van AA-amyloidosis. Hemodialyse en niertransplantatie verbeteren echter de prognose bij patiënten met renale AA-amyloidosis in vergelijkbare mate als bij patiënten met diabetische nefropathie.<sup>11</sup> De meerderheid (65%) van de AL-patiënten overlijdt aan hartfunctiestoornissen.<sup>5</sup>

**AMYLOÏDSTAPELING BIJ DIABETES MELLITUS TYPE II**  
Diabetes mellitus type II wordt gekenmerkt door verminderde insulinesecretie en verminderde insulinewerking. Bij de meerderheid van de patiënten is er stapeling van amyloïd in de eilandjes van Langerhans van het pancreas. Het amyloïd ontstaat waarschijnlijk door polymerisatie van een 37 aminozuren tellend eiwit, het 'islet'/insulinoma-amyloïdpolypeptide (IAPP), ook wel amyline genaamd.<sup>12-13</sup> De aminozuren 25-28 van het IAPP zijn van belang voor het ontstaan van de typische  $\beta$ -vouwbladstructuur.<sup>14-15</sup> Structureel lijkt het IAPP sterk op 'calcitonin gene-related' peptide (CGRP), een neuropeptide dat onder andere een functie heeft bij de motorische innervatie van skeletspieren. IAPP wordt evenals insuline geproduceerd in de  $\beta$ -cellen van het pancreas. Tijdens hyperglykemie is er een sterke toename van de IAPP-afgifte.<sup>16-17</sup>

Het is nog niet geheel duidelijk welke rol IAPP speelt bij het ontstaan van diabetes mellitus type II. Mogelijk heeft overproductie van IAPP een extracellulaire amyloïdstapeling in het pancreas tot gevolg. Deze amyloïdstapeling zou een diabetogeen effect kunnen hebben door directe afbraak van de  $\beta$ -cellen of door verminderde uitwisseling van glucose en hormonen tussen de endocriene cellen en de capillairen.<sup>18</sup> In vitro-onderzoek heeft aangetoond dat IAPP, evenals CGRP, een insuline-antagonerende werking heeft; het vermindert de glucoseopname van en glycogeenstapeling in de skeletspier.<sup>19-20</sup> Verder onderzoek zal de rol van IAPP bij diabetes mellitus type II moeten verhelderen.

**AMYLOÏDSTAPELING BIJ DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER**  
De ziekte van Alzheimer is de belangrijkste oorzaak van

dementie.<sup>21</sup> Neuropathologisch kenmerkt de ziekte zich door neurofibrillaire degeneratie, seniele plaques en congofiele angiopathie. Deze degeneratieve afwijkingen bevatten amyloïd. Het  $\beta$ -proteïne (ook amyloïd A4-eiwit genoemd) is een 4 kD zwaar eiwit en vormt het voornaamste bestanddeel van de amyloïddeposities in de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer en het syndroom van Down.<sup>22-23</sup>  $\beta$ -proteïne kan in geringere mate ook in de hersenen van gezonde oudere personen worden aangetoond. Dit amyloïd-eiwit is afkomstig van een 79 kD wegend precursoreiwit dat een neuronaal membraanglycoproteïne is.<sup>24</sup> Het gen dat codeert voor deze  $\beta$ -proteïne-precursor is gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom 21. De toename van de hoeveelheid  $\beta$ -proteïne-precursor in de hersenen van patiënten met het syndroom van Down (trisomie 21) wordt verklaard door de aanwezigheid van 50% meer precursor-gen.<sup>25</sup> Bij de ziekte van Alzheimer is de oorzaak van toename van de hoeveelheid  $\beta$ -proteïne nog onduidelijk. Mogelijk is er tevens sprake van een abnormale verwerking van het precursoreiwit. De wijze waarop het  $\beta$ -proteïne uit het precursoreiwit ontstaat, is nog niet opgehelderd.<sup>26</sup> Recentelijk is een serumeiwit gedetecteerd dat immunologisch sterk doet denken aan de  $\beta$ -proteïne-precursor.<sup>27</sup> Er bestaat nog onduidelijkheid over het belang van  $\beta$ -proteïne bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer. In celkweken blijkt het  $\beta$ -proteïne (amyloïd) in hoge concentratie neurogene degeneratie te kunnen opwekken.<sup>28</sup> Er is intensief onderzoek gaande teneinde het mechanisme van  $\beta$ -proteïnevorming te ontrafelen.<sup>29</sup>

#### DIALYSE-AMYLOÏD

Chronische hemodialyse en in mindere mate ook chronische ambulante peritoneale dialyse (CAPD) kunnen na 5-10 jaar gepaard gaan met gewrichtsklachten, carpale-tunnelsyndroom, cysteuze botafwijkingen en pathologische fracturen als gevolg van amyloïdstapeling in synovia en botweefsel.<sup>30-31</sup> Dit dialyse-amyloïd ontstaat door polymerisatie van een specifiek immunoglobuline, het  $\beta_2$ -microglobuline ( $\beta_2$ -M).<sup>32</sup>  $\beta_2$ -M is een laag moleculair eiwit (12 kD) dat aanwezig is op vrijwel alle celmembranen.<sup>33</sup>  $\beta_2$ -M wordt voornamelijk renaal geklaard maar is te groot om de meeste dialysemembranen te kunnen passeren. Zowel bij patiënten die met chronische hemodialyse behandeld worden als bij CAPD-patiënten worden sterk verhoogde serum- $\beta_2$ -M-spiegels gevonden.<sup>31</sup> Het mechanisme achter de vorming van dialyse-amyloïd uit  $\beta_2$ -M is onduidelijk. Er is echter geen positieve relatie tussen de hoogte van de serum- $\beta_2$ -M-spiegel en de kans op amyloïdstapeling.<sup>34</sup> Mogelijke pathogenetische factoren zijn persisterende hoge plasma- $\beta_2$ -M-spiegels, ijzer- en aluminium-intoxicatie en langdurige stimulatie van het immuunsysteem door contact tussen bloed en dialysemembranen gepaard gaande met het vrijkomen van interleukine-1.<sup>31-35-37</sup> De kans op dialyse-amyloïd kan mogelijk gereduceerd worden door het gebruik van meer permeabele en biocompatibele dialysemembranen.<sup>37</sup> Een effectieve behandeling van de skeletklachten bij dialysepatiënten is

mede door onvoldoende inzicht in de pathogenese nog niet mogelijk.

#### CONCLUSIE

Ziektebeelden die ontstaan door afzetting van amyloïd worden specifiek bepaald door de desbetreffende amyloïd-eiwitten. De primaire structuur van het eiwit is bepalend voor het klinische beeld. De diverse ziektebeelden hebben uiteenlopende maar tevens specifieke kenmerken. Een adequate biochemische classificatie van de verschillende vormen van amyloidosis is een voorwaarde voor het instellen van een gerichte behandeling en het geven van een prognose. Vooral nu diabetes mellitus type II, de ziekte van Alzheimer en dialyse-artropathie tot de ziektebeelden gerekend kunnen worden waarbij amyloïdeposities van pathogenetische betekenis zijn, behoort amyloidosis niet langer meer tot de zeldzame ziektebeelden.

Amyloïd-eiwitten zijn veelal afkomstig van in het bloed circulerende 'voorlopereiwitten' (precursor-productconcept). Intrinsieke precursorafwijkingen, overproductie of abnormale verwerking van een op zich normale precursor kunnen leiden tot amyloïdvorming. Therapie is gericht op remming van de productie van het voorlopereiwit. Bij AA-amyloidosis betekent dit onderdrukking van de ontstekingsactiviteit (SAA-productie) en bij AL-amyloidosis remming van de productie van de lichte ketens van immunoglobulinen door middel van chemotherapie of colchicine. Omdat een verminderde klaring van de  $\beta_2$ -M-precursor een rol speelt bij het ontstaan van dialyse-amyloïd lijkt het gebruik van meer permeabele dialysemembranen de kans op het ontstaan van dialyse-amyloïd te kunnen verminderen. Vorderingen op moleculair-biochemisch terrein kunnen van doorslaggevende betekenis zijn voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische mogelijkheden, met name bij vormen van amyloidosis die het gevolg zijn van intrinsieke precursorafwijkingen.

Met dank aan P.P.Schiphorst voor het kritisch lezen van het manuscript.

#### LITERATUUR

- 1 Glenner CG. Amyloid deposits and amyloidosis. The  $\beta$ -fibrillosis. *N Engl J Med* 1980; 302: 1283-92, 1333-43.
- 2 Moshage HJ, Roelofs HMJ, Pelt JF van, et al. The effect of interleukin-1, interleukin-6 and its interrelationship on the synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in primary cultures of adult human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 112-7.
- 3 Rienhoff HY, Huang JH, Li XX, Liao WS. Molecular and cellular biology of serum amyloid A. *Mol Biol Med* 1990; 7: 287-98.
- 4 Janssen S, Rijswijk MH van, Meyer S, et al. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med* 1986; 29: 376-85.
- 5 Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis - a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1505-19.
- 6 Janssen S, Limburg PC, Bijzet J, et al. SAA versus CRP in chronic inflammatory diseases. In: Peeter G, ed. *Protides of the biological fluids*. Oxford: Pergamon, 1986: 347-51.
- 7 Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-5.
- 8 Benson MD. Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 683-7.
- 9 Schattner A, Varon D, Green L, Hurwitz N, Bentwich Z. Primary amyloidosis with unusual bone involvement: reversibility with melphalan, prednisone, and colchicine. *Am J Med* 1989; 86: 347-8.
- 10 Gertz MA, Kyle RA, Griep P. Response fates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991; 2: 257-62.
- 11 Pasternack A, Ahonen J, Kuhlback B. Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation* 1986; 42: 598-601.
- 12 Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321: 513-8.
- 13 Cooper GJS, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, Reid KB. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8628-32.
- 14 Glenner GG, Eanes ED, Wiley CA. Amyloid fibrils formed from a segment of the pancreatic islet amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 608-14.
- 15 Westermark P, Engstrom U, Johnson KH, Westermark GT, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5036-40.
- 16 Nakazato M, Miyazato M, Asai J, et al. Islet amyloid polypeptide, a novel pancreatic peptide, is a circulating hormone secreted under glucose stimulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 713-8.
- 17 Johnson KH, O'Brien TD, Westermark P. Newly identified pancreatic protein islet amyloid polypeptide. What is its relationship to diabetes? *Diabetes* 1991; 40: 310-4.
- 18 Clark A, Cooper GJ, Lewis CE, et al. Islet amyloid formed from diabetes-associated peptide may be pathogenic in type-2 diabetes. *Lancet* 1987; ii: 231-4.
- 19 Cooper GJS, Leighton B, Dimitriadis GD, et al. Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogen metabolism in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7763-6.
- 20 Leighton B, Cooper GJS. Pancreatic amylin and calcitonin gene-related peptide cause resistance to insulin in skeletal muscle in vitro. *Nature* 1988; 335: 632-5.
- 21 Crevel J van. Clinical approach to dementia. In: Swaab DF, Fliers E, Mirmiran M, Gool WA van, Haaren F van, eds. *Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier Science, 1986: 3-13.
- 22 Glenner CG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885-90.
- 23 Broere CAJ, Vogels OJM, Keyser AJM. De ziekte van Alzheimer: nieuwe inzichten in de pathogenese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 2070-4.
- 24 Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A<sub>4</sub> protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987; 325: 733-6.
- 25 Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, et al. Amyloid  $\beta$  protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987; 235: 880-4.
- 26 Selkoe DJ. Aging, amyloid, and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1484-7.
- 27 Rumble B, Retallack R, Hilbich C, et al. Amyloid A<sub>4</sub> protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1446-52.
- 28 Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA. Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 1990; 250: 279-82.
- 29 Selkoe DJ. Deciphering Alzheimer's disease: the amyloid precursor protein yields new clues. *Science* 1990; 248: 1058-60.
- 30 Brown EA, Arnol IR, Gower PE. Dialysis arthropathy: complication of long term treatment with haemodialysis. *Br Med J* 1986; 292: 163-6.
- 31 Kleinman KS, Coburn JW. Amyloid syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int* 1989; 35: 567-75.
- 32 Connors LH, Shirahama T, Skinner M, Fenves A, Cohen AS. In vitro formation of amyloid fibrils from intact  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 131: 1063-8.
- 33 Vincent C, Revillard JP.  $\beta_2$ M and HLA-related glycoproteins in human urine and serum. *Contrib Nephrol* 1981; 29: 66-88.
- 34 Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, Arakawa KM. Serum levels of  $\beta_2$ -microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1986; 314: 585-6.

<sup>35</sup> Yver L, Blanchier D, Buiquang D, et al. Does aluminium induce dialysis amyloidosis? *Nephrol Dial Transpl* 1987; 2: 450-1.

<sup>36</sup> Cary NRB, Sethi D, Brown EA, Erhardt CC, Woodrow DF, Gower PE. Dialysis arthropathy: amyloid or iron? *Br Med J* 1986; 293: 1392-4.

<sup>37</sup> Vandenbroucke JM, Jadoul M, Maldague B, Huaux JP, Noël H, Ypersele de Strihou C. Possible role of dialysis membrane characteristics in amyloid osteoarthropathy. *Lancet* 1986; i: 1210-1.

Aanvaard op 4 februari 1992

## Redactionele kanttekeningen

# *Het register van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde elektronisch beschikbaar*

Op 1 januari 1912 werd aan hen die hadden ingetekend het *Register der oorspronkelijke stukken, verschenen in de eerste vijftig jaargangen, 1857-1906* aangeboden, zoals vier en een half jaar tevoren door de ledenvergadering was besloten. Vanwege de omvang had men zich tot één rubriek beperkt. Vanaf de eerste jaargang van het Tijdschrift zijn jaarregisters verschenen, een onontbeerlijk hulpmiddel bij het zoeken naar onderwerpen en (of) auteurs. Maar ook meerjarenregisters zijn in de afgelopen 135 jaar in vele vormen uitgegeven: het genoemde 50-jaarregister, een naam- en zaakregister over 25 jaargangen (1907-1931), een 9-jaarregister (1932-1940), vervolgens 10-jaarregisters (1941-1950, 1951-1960, 1961-1970) en 5-jaarregisters (1971-1975, 1976-1980, 1981-1985).

Toen in 1991 moest worden beslist over het volgende 5-jaarregister (1986-1990), waren er twee redenen om van uitgave af te zien: de belangstelling voor de vorige uitgave was minimaal en er bleek een groeiende belangstelling voor een elektronisch register te bestaan. Derhalve besloot de hoofdredactie een elektronisch indexprogramma voor gebruikers van personal computers (PC's) te laten maken en te bezien hoe het belangstellenden mogelijk kon worden gemaakt om ook 'on line' de indexen te raadplegen.

### ELEKTRONISCH INDEXPROGRAMMA VOOR PC-GEBRUIKERS

Na een intensieve ontwikkelingsperiode en een ruime testfase is genoemd indexprogramma nu gereed voor gebruik. De software is vervaardigd door Meerschap Automatisering, in de persoon van P.J. Teuns, automatiseringsdeskundige, en dr. H.J. Bernelot Moens, reumatoloog, en zal door deze firma worden gedistribueerd en onderhouden. Ze is ook de houdster van de auteursrechten. Met behulp van het programma kunnen de indexen van verschenen jaargangen snel worden doorzocht via verscheidene ingangen: titel, auteur, trefwoorden, rubriek, jaargang, en combinaties ervan. Zoals gebruikelijk bij elektronische gegevensbestanden kan 'booleaans' worden gezocht, dat wil zeggen met gebruikmaking van de parameters 'en', 'of' enzovoort. De jaargangen 1986-1991 zijn elektronisch beschikbaar en worden met het programma meegeleverd. In het begin van elke volgende jaargang zal de index van het afgelopen jaar ter beschikking worden gesteld, samen met een 'update' van

het trefwoordenregister. Het spreekt vanzelf dat de gedrukte jaarregisters zullen blijven verschijnen.

Om het elektronisch indexprogramma te kunnen gebruiken dient men te beschikken over een IBM XT- of AT-PC of een daarmee 100% compatibele PC, met 640 Kb intern geheugen, met een MS-DOS-versie 3.3 of hoger, ten minste 1,2 Mb ruimte op de harde schijf (oplopend tot 8 Mb bij het gebruik van alle indexen) en een 3,5"- of 5,25"-diskettestation. Het programma is voorzien van een uitgebreide handleiding en is gemakkelijk te installeren en te gebruiken.

Zeer verheugd was de hoofdredactie over de belangstelling van andere tijdschriften voor het programma. De redactie van *Huisarts en Wetenschap* heeft van het bestuur van het Nederlands Huisartsen Genootschap toestemming verkregen de indexen van de afgelopen 20 jaargangen aan haar abonnees te leveren met het indexprogramma in licentie. Wellicht zullen in de toekomst de registers van meer tijdschriften op deze wijze ter beschikking komen.

Uiteraard zijn aan de ontwikkeling en de productie van de software kosten verbonden. Om een ruime verspreiding te waarborgen worden alleen de productie- en verzendingskosten in rekening gebracht, zodat de prijs voor de meeste belangstellenden interessant zal zijn. Verdere informatie over de softwarepakketten treft u aan in de advertentie op de binnenzijde van de omslag. De hoofdredactie hoopt met het uitgeven van dit elektronisch register in een behoefte te voorzien.

### HET RAADPLEGEN VAN HET REGISTER VAN HET TIJDSCHRIFT ON LINE

Een andere mogelijkheid om indexen van het Tijdschrift elektronisch ter beschikking te stellen is opnemings in een zogenaamde hostcomputer, waarin vele databestanden zijn te raadplegen. Voorbeelden daarvan in Europa zijn DIMDI van het Duitse ministerie van Onderwijs en DataStar van Radio Suisse. In Nederland exploiteert Medimatica te Rotterdam een communicatienetwerk voor de gezondheidszorg onder de naam LifeLine. Het netwerk bevat medische databanken (onder andere Medline via DIMDI, lokale subsets van Embase en de databanken van Adis Press (Inpharma)) en een elektronische berichtendienst. Naarmate de graad van automatisering bij de Nederlandse artsen toeneemt, zal de behoefte dergelijke communicatiemiddelen te gebruiken onge-