

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/18817>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

**Neurodegeneratieve ziekten: op het breukvlak van twee eeuwen –
of:
de tektoniek van cellen, schollen, slierten en knollen**

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van
hoogleraar in de Speciële Neurologie
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen
van de Katholieke Universiteit te Nijmegen
op donderdag 13 januari 2000

Door

Dr. H.P.H. Kremer

Mijnheer de Rector Magnificus,
Geachte aanwezigen,

Het is met groot genoegen dat ik hier voor u sta, om de eerste inaugurele rede van deze eeuw, ja zelfs van dit millennium, aan deze Universiteit voor u te mogen uitspreken. Wat ik vanmiddag wil doen is aan u uitleggen wat mij beweegt, en wat ik hoop te bereiken nu mij de eer gegeven is de profileringsleerstoel Speciële Neurologie te bezetten – eigenlijk: de leerstoel Neurodegeneratieve ziekten. Vanmiddag wil ik trachten u deelgenoot te maken van mijn fascinatie voor deze ziekten, en ik hoop u er van te overtuigen dat aandacht voor deze ziekten in de komende decennia de gezondheidszorg zal moeten gaan beheersen.

De titel van mijn voordracht behoeft waarschijnlijk enige uitleg. Voor velen van u hier vanmiddag aanwezig is het niet duidelijk wat er bedoeld wordt met de term *Neurodegeneratieve ziekten*. Ook het begrip *tektoniek* zorgde voor nogal wat vragen van geïnteresseerden. Uiteraard bevat het deel van de titel *Op het breukvlak van twee eeuwen* geen semantische problemen, maar wie heeft het schitterende boek van wijlen Jan Romein ooit gelezen? En tenslotte: wat is er zo bijzonder aan cellen, schollen, slierten en knollen? Mocht u nieuwsgierig geworden zijn door de titel, dan is het eerste deel van mijn opzet geslaagd, namelijk u in grote getale naar deze openbare les te lokken, om te proberen u te overtuigen van het belang van de recent ingestelde leerstoel die in de komende jaren door mij bezet zal gaan worden. Wat ik in deze voordracht namelijk nog meer wil gaan betogen, is dat in de komende jaren de diagnostiek en behandeling van neurodegeneratieve ziekten ongekende vernieuwingen en resultaten zal gaan opleveren.

Wat zijn neurodegeneratieve ziekten?

Voorbeelden van neurodegeneratieve ziekten zijn de ziekten van Alzheimer, Parkinson, Huntington, en de Autosomaal Dominante Cerebellaire Ataxieën (ADCA's). Dit zijn allemaal aandoeningen van de hersenen of het ruggemerg, waarbij heel geleidelijk aan in de loop van de jaren zenuwcellen afsterven. Hierdoor treden langzamerhand neurologische verschijnselen op, zoals dementie, onwillekeurige bewegingen, of juist problemen met beweging. Doordat het celverval in het zenuwstelsel heel langzaam verloopt, zijn neurodegeneratieve ziekten chronische aandoeningen die heel geleidelijk aan erger worden. De hersenen worden aangetast en dit leidt tot ernstige invaliditeit, lichamelijk of geestelijk. Kenmerkend is, dat wanneer de neuropatholoog (een medisch specialist die in deze lezing nog regelmatig ten tonele zal verschijnen) naar de hersenen kijkt, hij ziet dat het celverlies optreedt in heel specifieke, wel omschreven delen van de hersenen. Het is dus niet zo dat de hersenen als geheel aangedaan zijn. Er zijn altijd bepaalde gebieden die de meeste schade te verduren krijgen. Afhankelijk van welke gebieden aangedaan zijn treden de klinische verschijnselen op. Een ander gemeenschappelijk kenmerk van deze groep aandoeningen is dat er momenteel nog geen oorzakelijke behandeling voor bestaat. Toch zal één van de thema's van mijn rede zijn, dat hierin in de komende decennia verandering gaat komen. Doordat het verder om chronische aandoeningen gaat die (nog) niet oorzakelijk te behandelen zijn, zijn de consequenties voor de mensen die er aan lijden in persoonlijke zin groot. Maar ook de maatschappij heeft een probleem wanneer er veel mensen zijn met neurodegeneratieve aandoeningen. Mijn eigen schatting is dat er in Nederland op ieder willekeurig moment meer dan 200.000 mensen aan deze ziekten lijden. In politieke zin zou dit twee of drie zetels in de Tweede Kamer betekenen! Gaan we er van uit dat iedereen uiteindelijk de ziekte van Alzheimer of Parkinson kan krijgen, dan wordt er voor het eerst in de parlementaire geschiedenis een absolute kamermeerderheid mogelijk!

Neurodegeneratieve ziekten zijn reeds lang bekend. James Parkinson beschreef in 1817 voor het eerst de later naar hem genoemde ziekte, en Alois Alzheimer publiceerde al over de neuropathologie van gedementeerde patiënten in 1907. Hij heeft het fundament gelegd voor onze kennis omtrent de waarneembare veranderingen in de hersenen van mensen met de naar hem genoemde ziekte. En in 1911 beschreef hij de karakteristieke veranderingen in de hersencellen van een andere vorm van dementie die in 1892 voor het eerst door Arnold Pick beschreven was. De verschijnselen en de aard van de ziekte van Huntington werd voor het eerst door George Huntington in 1872 op een rij gezet. Maar het duurde tot de jaren '80 van deze eeuw voordat we enig inzicht begonnen te krijgen in de aan deze aandoeningen ten grondslag liggende moleculaire hersenveranderingen.

Laten we eens gaan kijken naar een paar neurodegeneratieve aandoeningen.

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van de zogenaamde ouderdomsdementie: de aftakeling van geestelijke vermogens zoals die voorkomt bij oudere mensen. Overigens kunnen ook in zeldzame gevallen jonge mensen de aandoening krijgen, maar dan is er vaak sprake van een duidelijke erfelijke vorm van de ziekte. In Nederland lijden tussen de 100.000 en de 140.000 mensen aan deze ziekte.

De ziekte van Huntington is een erfelijke aandoening, waarbij ieder kind van een aangedane ouder 50% kans heeft om de ziekte in de loop van het leven te krijgen. De ziekte begint met psychiatrische problemen, vergeetachtigheid, en karakterveranderingen, maar later komen daar bij typische onwillekeurige bewegingen, soms parkinson-achtige veranderingen, en tenslotte zeer ernstige mentale veranderingen. De ziekte begint meestal tussen het 20^e en 50^e levensjaar, en patiënten overleven gemiddeld 14 jaar na het begin van de ziekte. Het aantal aangedane patiënten in Nederland bedraagt ongeveer 1500, terwijl naar schatting 3500 mensen drager of draagster zijn van de genetische afwijking. Al deze mensen zullen in de loop van het leven ook de ziekte gaan krijgen.

De ziekte van Parkinson gaat gepaard met stijfheid, traagheid, slechter bewegen, en vaak trillen van de ledematen. Het is een typische ziekte van de oudere mens, maar ook bij deze ziekte zijn af en toe jonge mensen aangedaan. We gingen er vroeger vanuit dat de ziekte van Parkinson niet erfelijk is, maar in dit standpunt is de afgelopen jaren enige verandering gekomen. Het aantal aangedane mensen in Nederland met de ziekte van Parkinson bedraagt naar schatting 40.000.

Tenslotte de Autosomaal Dominante Cerebellaire Ataxieën of ADCA's. Dit is een groep van erfelijke aandoeningen van de kleine hersenen waarbij mensen geleidelijk aan in de loop der jaren coördinatiestoornissen krijgen die zich uiten als: slechter lopen, slechter spreken, problemen met slikken en toenemende onhandigheid. Hoeveel patiënten er zijn weten we nog niet.

Neurodegeneratieve aandoeningen worden door de meeste mensen beschouwd als zeldzame ziekten, en wat erger is, ook door de meeste beleidsmakers en subsidiegevers. Ook zij blijken dus mensen te zijn. Maar men vergeet dan dat de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson echte volksteisters zijn. Misschien geldt het zeldzame wel enigszins voor de ziekte van Huntington en voor de ADCA's. Maar dan moet u wel bedenken dat er nog veel meer neurodegeneratieve aandoeningen zijn die, hoewel ze ieder afzonderlijk beschouwd zeldzaam zijn, in hun totaliteit toch een grote hoeveelheid ziekte en leed in de bevolking veroorzaken. Zo zijn er naast ADCA's nog heel veel andere aandoeningen van de kleine hersenen: ook dit zijn allemaal neurodegeneratieve aandoeningen. En verder kennen we een hele grote groep voor de neuroloog interessante aandoeningen die met voor de niet ingewijde vaak onbegrijpelijk afkortingen aangeduid worden. Doordat er zo veel verschillende, vaak moeilijk van elkaar te onderscheiden aandoeningen zijn, kan het stellen van een juiste diagnose voor een arts erg moeilijk worden. Toch moeten we proberen al deze verschillende aandoeningen van elkaar te onderscheiden, want alleen dan kunnen wij bereiken wat we feitelijk zouden willen: neurodegeneratieve ziekten beter begrijpen, beter diagnostiseren, en beter behandelen, om ze uiteindelijk tot staan te brengen.

Op het breukvlak van twee eeuwen

Jan Romein was historicus; hij leefde van 1893 tot 1962. In 1939 werd hij buitengewoon hoogleraar in Amsterdam, later gewoon hoogleraar. Vanaf zijn studententijd in Leiden was hij lid van de Communistische Partij: dat kon toen nog in die stad. Tegenwoordig zie je dat daar niet meer. Hij was redacteur van de Tribune van 1922 tot 1925, één van de oprichters van het Comité van Waakzaamheid in 1936 en redacteur van de Nieuwe Stem. Hij propageerde wat hij noemde integrale geschiedschrijving. Hierbij streefde hij naar een vorm van vertellen waarin politieke en economische, sociale, cultuur- en kunstgeschiedenis, evenals allerlei andere vormen van geschiedschrijving bij elkaar zouden komen tot een integrale voorstelling van een beperkte tijdsperiode. In zijn magnum opus “Op het breukvlak van twee eeuwen” kiest hij voor een integrale geschiedschrijving van de Europese geschiedenis van omstreeks 1900. Hij werd gefrasseerd door het feit dat in die periode op vrijwel ieder terrein van menselijke activiteit nieuwe ontwikkelingen plaats vonden en keerpunten bereikt werden. Zoals hij zelf schreef: “overal in die periode liepen evenwijdige scharnierlijnen”.

Nadenkend over neurodegeneratieve ziekten, is het dat wat ik zie, namelijk een ongeëvenaarde periode van nieuwe ontwikkelingen en het zichtbaar worden van keerpunten. En het is dat wat ik wil, namelijk een “integrale beschrijving” van neurodegeneratieve ziekten. Zou het toeval zijn, dat deze ontwikkeling zich afspeelt op het breukvlak van twee millennia? Maar anders dan aan het einde van de 19^e eeuw is er aan het einde van de 20^e eeuw, aan het begin van de 21^e eeuw, geen *fin de siècle* gevoel, (autonomenclatuur van de late 19^e eeuw zoals Romein dit noemt), maar een *début de siècle* gevoel. We moeten niet languissant en passief terugkijken op wat geweest is, doch we moeten een energieke, optimistische en dynamische visie op de toekomst ontwikkelen. En in dit verband associeer ik de term breukvlak niet zozeer met oud glas of scherven die geluk brengen, maar met de dynamische krachten die onze aarde vorm gegeven hebben.

Tektoniek

Tektoniek, of zorgvuldiger gezegd: plaattektoniek, is één van de grote verworven wetenschappelijke concepten van de 20^e eeuw. Het was de meteoroloog Alfred Wegener die in 1912 voor het eerst het idee opperde dat de aardkorst in schollen dreef op een halfvloeibare, plastische mantel. Door de dynamiek van uiteen drijvende en tegen elkaar botsende schollen verandert het aardoppervlak continue van vorm, waarbij oude structuren teloor gaan, vulkanen uitbarsten, en nieuwe structuren verrijzen. Een voorbeeld van zo'n nieuwe structuur is bijvoorbeeld de Himalaya – het resultaat een recente botsing tussen de Australisch-Indische schol en de Euraziatische schol. Wanneer wij deze dynamiek van aardschollen als metafoor nemen voor wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van de neurodegeneratieve aandoeningen, zou het dan kunnen zijn dat ook op het temporele breukvlak van twee eeuwen er een grote kans bestaat op conceptuele aardshokken en conceptuele vulkanen- in dit geval voor wat betreft de diagnostiek en de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen?

Laten we de metafoor eens wat verder uitwerken. Tweehonderd miljoen jaar geleden bestond er een groot zuidelijk supercontinent, Pangea genaamd, waarin u de omtrekken van de huidige continenten Noord-Amerika, Zuid-Amerika, Afrika, Antarctica Australië, en delen van India en Arabië kunt herkennen. Pangea fragmenteerde en viel uiteen in de huidige herkenbare continenten die geleidelijk aan in tweehonderd miljoen jaar tijd naar hun huidige plaats dreven. Blijkbaar hadden hier in de eeuwige strijd tussen de lumpers en de splitters, de splitters de overhand! Het resultaat van deze continentale drift was en is in ieder geval altijd veel commotie en beweging - aardbevingen en vulkanen waren het resultaat.

Vijftig jaar geleden werd het begrip dementie min of meer gebruikt als een diagnose bij oudere patiënten die voor wat betreft hun geestelijke vermogens achteruit gingen. Er was sprake van een conceptueel Pangea. Vervolgens is het begrip dementie als diagnose steeds meer op de achtergrond geraakt en we beschouwen het tegenwoordig als een symptomencomplex, een syndroom. Maar uit dat conceptuele Pangea hebben de afzonderlijke ziektebeelden, zoals de ziekte van Alzheimer, de ziekte

van Pick en de Fronto-Temporale Dementieën, en de Lewy Body Dementie, zich ontwikkeld. Ook het begrip OPCA, of Olivo-Ponto-Cerebellaire Atrofie, een term die gebruikt werd voor schrompeling van de kleine hersenen met als resultaat ataxie of coördinatiestoornissen, is aan zo'n conceptuele drift onderhevig geweest. Tegenwoordig spreken wij nauwelijks meer van OPCA, doch onderscheiden we de Autosomaal Dominante Cerebellaire Ataxieën of ADCA's, de recessieve ataxieën en de sporadische ataxie, waarvan de Multipelle Systeem Atrofie waarschijnlijk de belangrijkste is. Inmiddels heeft genetisch onderzoek ons geleerd dat er binnen de ADCA's tenminste 12 verschillende moleculaire subvormen moeten zijn, ieder veroorzaakt door mutaties in een ander gen. En ook binnen de recessieve ataxieën onderscheiden we een aantal subtypes, bijvoorbeeld de ataxie van Friedreich, of de Early Onset Cerebellar Ataxia. Tot zover conceptuele drift en fragmentatie: geen destructief proces in dit geval, maar een zeer constructieve ontwikkeling die onze kennis van neurodegeneratieve aandoeningen naar nieuwe hoogtes geleid heeft.

Maar continentale drift kan ook gebruikt worden als een metafoor voor de manier waarop vakken zoals Neurologie, Neuropathologie, Genetica, en Moleculaire Biologie in de afgelopen decennia met elkaar geïnteracteerde hebben.

Cellen, schollen, slierten en knollen.

Dit brengt me bij het derde deel van de titel van mijn rede. Ik ga u laten zien, door de ogen van de neuropatholoog, wat er zich afspeelt in de hersenen van patiënten met neurodegeneratieve aandoeningen. Neurologen behoren nog steeds geïnteresseerd te zijn in neuropathologie, maar zoals indertijd een van mijn collega's in Leiden opmerkte: het vak leeft niet zo, althans niet voor de meeste klinische neurologen. Binnen de opleiding tot neuroloog heeft het dan ook nog maar een bescheiden plaats. Jammer eigenlijk, want wie de moeite neemt om toch eens achter een microscoop plaats te nemen om een blik te werpen op de microstructuur van de hersenen en speciaal van hersenen met neurodegeneratieve veranderingen, ziet een wereld opengaan.

Wanneer wij kijken naar hersencellen, neuronen, van patiënten met de ziekte van Alzheimer, zien wij in sommige van die cellen vreemde structuren liggen, *neurofibrillaire tangles* genaamd. En verder zien we tussen de cellen een soort schollen, die *seniele plaques* genoemd worden. Deze plaques bestaan voor een belangrijk deel uit een eiwit, A4 genaamd, dat neerslaat in een onoplosbare vorm die we *amyloid* noemen. Terug naar de cellen zelf: met speciale kleuringsmethoden kunnen we de neurofibrillaire tangles vervolgen in de vele centimeters lange uitlopers van de cellen, als een soort slierten. Het gaat bij zowel plaques als tangles om abnormale ophopingen van eiwitten.

Ook bij de ziekte van Parkinson vinden we in de cellen abnormale eiwitklonten of knollen: bij deze ziekte Lewy lichaampjes genoemd. Wanneer je met speciale kleurtechnieken naar deze Lewy lichaampjes kijkt, blijken ze een abnormaal neergeslagen eiwit te bevatten, genaamd α -synucleïne. En wanneer je tenslotte gaat kijken naar neuronen bij patiënten met een Fronto-Temporale Dementie blijken er in een aantal gevallen abnormale neerslagen van zogenaamde tau-eiwitten te bestaan.

Dit nu is één van de oprijzende thema's in het onderzoek naar neurodegeneratieve aandoeningen. In alle gevallen, niet alleen in de hierboven geschetste ziekten, maar ook bij de ziekte van Huntington, of bij de ADCA's, is er sprake van abnormale neerslagen van vaak abnormaal eiwit.

Ik wil u nu iets laten zien van de resultaten van genetisch onderzoek. Een heel belangrijk werktuig in het wetenschappelijk onderzoek is geweest de zorgvuldige analyse van families waarin een neurodegeneratieve aandoening voorkwam. Het principe van dit zogenaamde koppelingsonderzoek is eenvoudig, maar de uitwerking was zowel technisch als statistisch complex. Toch heeft deze methode ons, als geen andere, nieuwe inzichten opgeleverd. De ziekte van Huntington was in 1983 de eerste menselijke aandoening waarbij met behulp van geavanceerde koppelingstechnieken aangetoond kon worden dat het ziek makende gen op chromosoom 4 moest liggen. Inmiddels weten we wat er bij de ziekte aan de hand is. Zoals u weet ligt erfelijke informatie over de vele tienduizenden eiwitten die

samen de moleculaire machinerie van ons lichaam vormen, op het DNA. Vandaar wordt informatie over één eiwit overgeschreven op een stukje RNA, dat vervolgens vertaald wordt in het benodigde eiwit. In het geval van de ziekte van Huntington heet het aangedane eiwit *Huntingtine*. Het koppelingsonderzoek, en daarna allerhande geavanceerde moleculaire technieken, hebben ons geleerd dat er bij de ziekte van Huntington sprake is van een zogenaamde geëxpandeerde trinucleotide repeat: een verlenging van een herhaalsequentie in het Huntington gen. Dit verlengde stukje DNA, een zogenaamde CAG-repeat, wordt als een verlengde CAG-repeat overgeschreven naar het RNA, en vandaar vertaald als een te lang stukje eiwit, een polyglutamine stretch, in het Huntington eiwit. Hierdoor krijgt dit Huntington eiwit veranderde eigenschappen, en wordt de drager van de mutatie ziek. En hoe langer de CAG repeat, hoe eerder de patiënt ziek wordt. Toen dit mechanisme eenmaal bekend werd, bleken er heel veel andere neurodegeneratieve aandoeningen veroorzaakt te worden door een zelfde soort moleculaire fout. Alle tot nu toe bekende ADCA's worden bijvoorbeeld door zo'n verlengde trinucleotide repeat veroorzaakt.

Naast de resultaten bij de ziekte van Huntington en de ADCA's heeft het moleculair genetisch onderzoek ook opwindende resultaten gebracht in het onderzoek naar bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer en de Fronto-Temporale Dementieën. Alleen de ziekte van Parkinson blijft tamelijk ongrijpbaar. Dit komt omdat de erfelijkheid van deze aandoening nog niet goed bekend is. En als de ziekte niet erfelijk is geven genetici niet thuis – en kunnen neurologen ook niet zoveel!

Op het breukvlak van twee eeuwen: therapie

Wat heeft de conceptuele drift als gevolg waarvan de neurologie, de neuropathologie, de genetica en de moleculaire biologie op elkaar gestoten zijn, ons nu opgeleverd? Onze kennis van neurodegeneratieve ziekten is toegenomen; er zijn nieuwe inzichten ontwikkeld; en we staan op de rand van toepassingen in de zin van therapie. Over therapie wil ik u nu vertellen.

Sprekend over behandeling, moet er onderscheid gemaakt worden tussen symptomatische – symptoom onderdrukkende- therapie, en neuroprotectieve – waarlijk hersenbeschermende - therapie. Waar we uiteindelijk naar streven is neuroprotectie. Bij de ziekte van Alzheimer zou dat bijvoorbeeld kunnen betekenen dat we in staat zijn om de neerslagen van A4 eiwit tot amyloid, de schollen uit een vorig deel van dit verhaal, tegen te gaan. En de concepten over hoe dit gedaan moet worden zijn aanwezig.

Omdat bekend is dat het A4 eiwit een abnormaal afbraakproduct van een groter eiwit, APP, is, zouden wij kunnen proberen om de vorming van het A4 eiwit te remmen. Normaal wordt APP afgebroken door het zogenaamde α -secretase, maar A4 eiwit is het produkt van een gemeenschappelijke actie van β - en γ - secretase. Indien γ - secretase geremd zou kunnen worden, zou A4 niet geproduceerd worden, en zou een individu dus in principe beschermd moeten zijn tegen de ziekte van Alzheimer. Inmiddels kennen wij tal van andere processen die bijdragen aan de vorming van seniele plaques, aan de vorming van neurofibrillaire tangles, en aan het eindresultaat van dit neuropathologisch geweld, namelijk verlies van zenuwcellen en hun schakelingen, de synapsen. Factoren die hierbij een rol spelen zijn bijvoorbeeld een vetstofwisselingseiwit, Apolipoproteïne E genaamd, dat het proces van de ziekte van Alzheimer mogelijk versnelt. We weten dat ontstekings-achtige veranderingen in de hersenen die veroorzaakt worden door de aanwezigheid van de seniele plaques bijdragen aan de schade. Deze ontstekings-achtige veranderingen kunnen we mogelijk heel eenvoudig, met goedkope middelen, remmen. Waarschijnlijk spelen oestrogenen, de vrouwelijke geslachtshormonen, een beschermende rol. We kennen eiwitten, presenilines, die mogelijk als γ - secretase werken. En er is een groep van geneesmiddelen, de cholinesterase remmers, die in staat zijn om enige tijd zo veel mogelijk functie van resterende zenuwuiteinden te stimuleren. Overigens werden verwante cholinesterase remmers in de Eerste Wereldoorlog als zenuwgassen gebruikt! In Nederland is bijvoorbeeld zo'n cholinesterase remmer, rivastigmine (Exelon®) genaamd, geregistreerd voor gebruik bij de ziekte van Alzheimer. Het middel heeft hoogstens bescheiden symptomatische effecten op de cognitieve vermogens van Alzheimer patiënten, maar het lijkt wel een eerste voet tussen de deur die toegang biedt tot een nieuwe wereld van behandeling voor Alzheimer patiënten. De discussie of en hoe dit middel vergoed moet

worden is momenteel in volle gang. Een andere benadering, die wij hier in Nijmegen willen gaan volgen, bestaat uit het geven van ontstekingsremmers aan Alzheimerpatiënten. Deze ontstekingsremmers worden nog al eens gebruikt bij reumapatiënten. Nu bleek uit epidemiologisch onderzoek dat mensen die dit soort medicijnen kregen veel minder vaak de ziekte van Alzheimer leken te ontwikkelen, dan mensen die deze middelen niet gekregen hadden. Er is wel het een en ander op deze studies aan te merken, maar de suggestie is interessant genoeg om verder te vervolgen.

En hoe staat het met de ziekte van Huntington? Momenteel wordt druk nagedacht over medicijnen om de progressie van de ziekte tegen te gaan. Er wordt nagedacht over genterapie, en transplantatie van foetaal hersenweefsel in de aangedane hersengebieden van patiënten met de ziekte van Huntington is een ingreep die reeds bij verscheidene patiënten is uitgevoerd, overigens nog steeds zonder succes. Ik ben zelf betrokken geweest bij een geneesmiddelenonderzoek in Canada, waarbij Huntington patiënten óf de actieve stof lamotrigine, óf een zogenaamd placebo toegediend kregen. Helaas gingen beide groepen Huntington patiënten even snel achteruit in de 30 maanden dat het onderzoek liep. Maar trials zoals deze leren ons ongelooflijk veel over hoe de ziekte verloopt, welke eindpunten gebruikt moeten worden bij geneesmiddelenonderzoek naar neurodegeneratieve aandoeningen, en over hoe je trials moet gaan opzetten wanneer betere medicijnen beschikbaar komen.

Voor geen van de neurodegeneratieve aandoeningen zijn er momenteel reeds oorzakelijke behandelingen bekend, doch de aardbeving van deze nieuwe eeuw zal zijn dat ze beschikbaar komen. Wat hebben we nodig om beschikbaarheid te verzekeren? Allereerst natuurlijk goede concepten over de pathogenese van de ziekte die we willen behandelen. We moeten weten welke moleculaire mechanismen een rol spelen, en met behulp van welke chemische *compounds* we die kunnen beïnvloeden. Ik heb hierboven een glimp laten zien van hoever we zijn in dit opzicht. Misschien zijn we er nog niet helemaal, doch we zijn er bijna! Maar behalve concepten en *compounds* zijn nog andere zaken nodig, zoals een goede methodologie om geneesmiddelenonderzoek te doen bij neurodegeneratieve ziekten. Deze methodologie is overigens niet verschillend van wat elders in de geneeskunde gebruikt wordt, zij is goed ontwikkeld, en er zijn slimme epidemiologen en statistici die hierbij kunnen adviseren. Hieraan zal het dan ook niet te liggen. Vervolgens moeten we er zeker van zijn dat de ziekte waarin we geïnteresseerd zijn, ook goed gediagnostiseerd kan worden. Wanneer we bijvoorbeeld Autosomaal Dominante Cerebellaire Ataxieën willen gaan behandelen, moeten we in ieder geval weten met welke moleculaire subtypes we van doen hebben, en we moeten weten dat er geen sprake is van een recessieve of sporadische ataxie. Vervolgens moeten we de juiste meetinstrumenten gebruiken, en er zeker van zijn dat de meetpunten die we voor ons onderzoek willen gebruiken ook voor de patiënt relevant zijn. En ten slotte moet de hele organisatie en logistiek zodanig zijn, dat we voldoende patiënten kunnen rekruteren voor ons onderzoek, ze adequaat kunnen vervolgen, en de patiënten langdurig geïnteresseerd kunnen houden in het onderzoek. Overigens is de beste manier om een infrastructuur op te bouwen waarin geneesmiddelenonderzoek verricht kan worden, te gaan beginnen met geneesmiddelenonderzoek.

Conceptuele driften: maatschappelijke implicaties.

Ziektes hebben niet alleen consequenties voor de mensen die ziek zijn, of voor hun familie, maar ook voor de maatschappij als geheel. En neurodegeneratieve ziektes, vanwege hun chronisch beloop, en vanwege de aantallen mensen die er aan lijden, hebben heel grote consequenties voor de maatschappij. Denkt u bijvoorbeeld aan de problemen die er momenteel zijn om patiënten met de ziekte van Alzheimer geplaatst te krijgen in psycho-geriatrie verpleegtehuizen. Welke maatschappelijke impact zullen de hierboven geschetste ontwikkelingen op het gebied van onderzoek naar, diagnostiek van, en behandeling van mensen met neurodegeneratieve aandoeningen hebben?

Een eerste belangrijke consequentie zijn de problemen die gaan ontstaan met de erfelijkheidstesten die wij kunnen doen voor de verschillende ziektes. In dit opzicht heeft de ziekte van Huntington een voortrekkersfunctie vervuld. Koppelsonderzoek, dat beschikbaar was sedert 1983, maar vooral de directe DNA test die in 1993 beschikbaar kwam, heeft het mogelijk gemaakt om zogenaamd

voorspellend onderzoek te doen bij familieleden van Huntington patiënten. Bij een niet aangedaan individu kan nu voorspeld worden of hij of zij de ziekte later in het leven zal gaan krijgen of niet. De beslissing om zo'n test te ondergaan is een hoogst persoonlijke beslissing van het betroffen individu, en de ervaring leert dat in de Westerse wereld heel consistent slechts ongeveer 15% van de individuen die risico lopen op de ziekte van Huntington, doordat een van hun naaste familieleden is aangedaan, zich ook daadwerkelijk laat testen. De andere 85% besluit om dat niet te doen. Wel of niet testen is dan ook geen medische beslissing, doch een hoogst persoonlijke beslissing om wel of niet te willen weten wat de toekomst brengen zal. Redenen voor mensen om zich te laten testen zijn bijvoorbeeld: het willen reduceren van onzekerheid aangaande de toekomst; en kinderwens.

Maar behalve het individu dat zijn of haar belangen afweegt, heeft de maatschappij ook belangen. Denk bijvoorbeeld aan verzekeringsmaatschappijen die graag willen weten of een individu uit een Huntington familie wel of niet drager is van het gen. Verzekeraars betogen dat wanneer een individu een informatievoorsprong heeft aangaande zijn of haar ziekte-aanleg, er geen sprake meer kan zijn van eerlijk delen van risico's. Zoiets als handelen met voorkennis op de beurs. Of denk aan werkgevers die graag geïnformeerd willen worden over de risico's die hun werknemers lopen, omdat zij als werkgever zelf voor een belangrijk deel voor ziektekosten moeten opdraaien.

Nu is de ziekte van Huntington een relatief zeldzame aandoening, en wanneer deze problematiek tot deze ziekte beperkt zou blijven, zou aan één en ander makkelijk een mouw te passen zijn. Voor de toekomst valt echter te verwachten dat er ook testen beschikbaar zullen komen die een verhoging of verlaging van het risico aanduiden op het krijgen van bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer, of misschien zelfs de ziekte van Parkinson. Eén zo'n factor voor de ziekte van Alzheimer kennen wij al: het zogenaamde Apo-E genotype. Er zullen er meer volgen.

Deze overwegingen bieden argumenten voor de momenteel opdoemende discussie over publieke versus private financiering van het ziektekostenstelsel. Stel een hypothetisch toekomstig, super gedifferentieerd, allerindividueelst, ultra privaat verzekeringsstelsel met alle keuzemogelijkheden voor de klant. Alle individualisten die weten dat ze de ziekte van Alzheimer zullen krijgen, zullen zich willen verzekeren van een latere plaats in een op particulier initiatief gebaseerd psycho-geriatriesch verpleegtehuis. Daarentegen willen alle individualisten die weten dat ze de ziekte niet krijgen, maar *at risk* zijn voor hart en vaatziekten, liever hun verzekeringspremie betalen voor verstrekking van cholesterolverlagende middelen, bloeddruk verlagers en aspirine. De biologisch gezonden die geen ziekten zullen krijgen, zullen zich slechts beperkt tegen ongevallen willen verzekeren. Op dat moment valt er niets meer te verzekeren, en moet er door iedereen gewoon fors betaald gaan worden. De allerindividueelste expressie van de allerindividueelste emotie leidt dan tot ineenstorting van het systeem. Misschien is de oplossing van dit vraagstuk wel een volledig publieke ziektekostenverzekering voor iedereen! De NS kan geprivatiseerd worden, misschien de totale verkeers-infrastructuur, en wellicht de krijgsmacht ooit nog eens – denk bijvoorbeeld aan de condottieri uit de Renaissance – maar misschien moeten we gaan aanvaarden dat de ziektekostenverzekering juist wel als een van de absoluut essentiële overheidstaken beschouwd moet worden! Kortom, het zal interessant worden om te zien hoe de maatschappij in de komende decennia met al deze nieuwe wetenschappelijke en diagnostische kennis om zal gaan.

De kosten van therapie voor neurodegeneratieve aandoeningen zullen een maatschappelijk heet hangijzer gaan worden. Niet voor niets hebben de grote farmaceutische industrieën veel geld gestoken in de research naar de ziekte van Alzheimer. Wanneer u bedenkt hoeveel mensen er wereldwijd aan deze ziekte lijden, en hoeveel jaren zij gemiddeld ziek zijn, kunt u zich voorstellen dat één pil per dag per Alzheimer patiënt wereldwijd, indien effect wordt gezien, al gauw een astronomische omzet voor dat bedrijf zal genereren dat in staat is zo'n pil op de markt te brengen. Voor overheden zal het een belangrijke zorg worden om dit soort behandelingen te betalen. De minister komt immers nu al 500 miljoen tekort op haar budget voor geneesmiddelen.

Illustratief voor dit opdoemend probleem is de huidige discussie over de vergoeding van het middel rivastigmine (Exelon®), dat mogelijk een bescheiden effect heeft op de cognitie van Alzheimer

patiënten. De Ziekenfondsraad heeft in 1998 becijferd dat mocht rivastigmine opgenomen worden in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem, dit jaarlijks ongeveer 20 miljoen zal kosten, niet alleen aan directe kosten van geneesmiddelen, maar ook aan kosten van aanvullende diagnostiek. Het middel is inmiddels via een Europese procedure geregistreerd, en opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem, maar er is afgesproken dat slechts artsen die ervaring hebben met de behandeling en diagnostiek van patiënten met de ziekte van Alzheimer het middel mogen voorschrijven. Nu is deze definitie van vermeende expertise zo vaag, dat in principe iedere arts met een schoonmoeder met de ziekte van Alzheimer het middel zou kunnen voorschrijven. De ziektekostenverzekeraars hebben dan ook per regio nogal wat beperkingen opgelegd aan vergoeding. Zo stellen zij eisen aan diagnostische protocollen, follow-up en evaluatie van de toestand van de patiënt. Hierdoor hopen zij in staat te zijn de kosten van het middel onder de duim te houden. Deze voorwaarden zijn per regio verschillend, en uiteindelijk afhankelijk van de ziektekostenverzekeraar.

De interessante situatie doet zich dus voor dat de ziektekostenverzekeraars zich verregaande bezig houden met medische diagnostiek en behandeling, en min of meer kunnen opleggen hoe de dokter moet handelen en behandelen. Dit alles onder de strijdkreet: wie betaalt, bepaalt. Het argument is dat er een rationele en rechtvaardige verdeling van beperkt beschikbare middelen moet zijn, en dat argument lijkt mij terecht. In dit geval zijn de twijfels over de effectiviteit van het geneesmiddel een zekere rechtvaardiging voor het gevoerde beleid. Maar dan wordt het ook interessant om te kijken in hoeverre de balans tussen kosten en effectiviteit van oncologische behandelingen, beenmergtransplantatie, of levertransplantaties, om maar enige voorbeelden te noemen, doorslaat ten gunste van de gekozen behandelingen. En als er keuzes gemaakt moeten worden, wie bepaalt dan of een chemotherapeutische behandeling die een kanker patiënt 3 jaar langer in leven houdt, belangrijker is dan een behandeling die tien patiënten met de ziekte van Alzheimer drie maanden langer uit het verpleeghuis houdt? In laatste instantie wordt zo de strijd om wel of niet vergoeden van geneesmiddelen en behandelingen met beperkte effectiviteit, een politieke strijd.

Het is overigens een illusie om te denken dat er plotseling een middel op de markt zal komen dat de ziekte van Alzheimer in zijn totaliteit tot staan zal brengen, of de cognitie zeer spectaculair zal verbeteren. Iedereen die ooit in de hersenen gekeken heeft van een patiënt met de ziekte van Alzheimer en zich verwonderd heeft over de plaques en tangles, zal dit begrijpen. En er zal voorlopig nog geen middel komen dat gendragers voor de ziekte van Huntington volledig beschermt voor de rest van hun leven tegen de schadelijke effecten van het Huntington gen – maar wel zal er over enige jaren een middel zijn dat het ontstaan van de ziekte, of de aftakeling door de ziekte, vertraagt. Therapie van neurodegeneratieve aandoeningen zal een proces zijn van kleine stapjes, waar iedere individuele stap zorgvuldig en volgens wetenschappelijke methodes geëvalueerd dient te worden. Maar de stappen moeten wel genomen worden, en maatschappij en overheid zullen wel moeten toestaan dat ze genomen worden. En als dan vervolgens de discussie losbarst over wat een zinvol therapeutisch effect is, laat dan ook de patiënt meespreken. Deze bepaalt uiteindelijk, gebaseerd op harde uitkomstgegevens, wat zinvol is. Wat een zinvolle behandeling is, is immers geen medisch, geen politiek, geen maatschappelijk, maar een persoonlijk oordeel.

Wat willen we in Nijmegen met neurodegeneratieve ziekten?

Laten we nog eens samenvatten waar we staan met neurodegeneratieve ziekten. Ze vormen een belangrijk probleem voor de individuele patiënt die er aan lijdt en voor de familie en de naasten die er mee geconfronteerd worden. Ze vormen een belangrijk probleem voor de volksgezondheid vanwege de kosten en lasten die zij met zich meebrengen. Ze zijn wetenschappelijk razend interessant. Het wetenschappelijk onderzoek heeft ons uitzicht gegeven op snelle symptomatische en neuroprotectieve behandelingen, maar dit proces is nog niet af. Om te gaan behandelen moet wel een hele nieuwe organisatie van patiëntenzorg opgezet worden, met de nadruk op diagnostiek, bestudering van het ziektebeloop, en het organiseren van de instroom van patiënten voor trials. Tenslotte moeten de ziekten op de politieke agenda gezet worden – zonder maatschappelijke erkenning zal het hele proces stagneren.

Hoe kan Nijmegen, het nieuwe Universitair Medisch Centrum St. Radboud, in dit proces een rol spelen? Binnen de taken van Faculteit / Ziekenhuis moeten we streven naar: Innoverend onderzoek, Imponerende patiëntenzorg, Inspirerend onderwijs, en Involverende politieke keuzes – dit alles op het gebied van neurodegeneratieve ziekten. Er bestaat reeds een grote expertise op deelgebieden bij verschillende afdelingen en vakgroepen. Maar wat we willen is wederom een samenklonteren van drijvende schollen tot een nieuw supercontinent, met oprijzende pieken en een nieuwe Himalaya. Deze ambities kunnen mijns inziens het best gerealiseerd worden in de context van een op te richten Interdisciplinair Centrum Neurodegeneratieve Aandoeningen – een samenwerkingsverband tussen de verschillende groepen met belangstelling voor neurodegeneratieve ziekten. Ik stel mijzelf ten doel de oprichting van zo'n centrum te katalyseren, om de interesse en expertise van ons Universitair Medisch Centrum op dit gebied expliciet te maken, zowel binnen de organisatie als naar buiten. We moeten binnen Nederland, maar ook internationaal erkend worden als zijnde belangrijk op dit gebied. Voor de politiek herkenbaar worden waarvoor we staan. Onontkoombaar worden. En onmisbaar voor de patiënten om wie het tenslotte allemaal gaat.

Ik heb gezegd.