

Het gelijk van Dr. Alois Alzheimer

Citation for published version (APA):

Verhey, F. (2022). *Het gelijk van Dr. Alois Alzheimer: Afscheidsrede uitgesproken door prof Frans RJ Verhey, bij zijn emeritaat op 13 mei 2022*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20220513fv>

Document status and date:

Published: 13/05/2022

DOI:

[10.26481/spe.20220513fv](https://doi.org/10.26481/spe.20220513fv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Prof. dr. Frans R.J. Verhey

Faculty of Health, Medicine and Life
Sciences

Het gelijk van Dr. Alois Alzheimer

Het Gelijk van dr Alois Alzheimer

Afscheidsrede uitgesproken door prof Frans RJ Verhey, bij zijn emeritaat op 13 mei 2022.

Geachte prorector,
Geachte raad van bestuur van het Maastricht UMC+
Beste collegae, vrienden en familie

Allemaal van harte welkom

Ik ben blij dat ik jullie, in zo grote getale, kan toespreken, niet alleen omdat we even van de corona regels af zijn, maar ook vanwege de prachtige entourage van deze Sint Janskerk. Mijn voormalige ouderlijke huis in de Heggenstraat staat nog op minder afstand dan de Minderbroedersberg waar we net vandaan komen, dagelijks fietste ik langs deze kerk op weg naar de middelbare school.

Inleiding

Veertig jaar geleden, in het voorjaar van 1982, begon ik met mijn assistentschap neurologie in het toenmalige ziekenhuis Sint Annadal hier in Maastricht. Op deze afdeling kwam ik vaak ouderen tegen die de weg kwijt waren. Ik herinner mij een 75-jarige vrouw die in de garage de hele dag pepermuntjes doorknipte, of een oudere man die voortdurend bezig was zijn gezicht te wassen. Ik had toen werkelijk geen idee wat met deze mensen aan de hand was. Ik begreep ergens wel dat hun problemen vielen onder het hoofdstuk Dementie van Oosterhuis' leerboek Neurologie, maar dat hoofdstuk besloeg maar een paar bladzijden, en ging vooral over de classificatie. Het hielp mij toen niet verder voor een verklaring van hun gedrag, laat staan hoe we deze mensen beter konden helpen, en wat we er aan konden doen. Niettemin was de consternatie rond deze patiënten meestal groot, en wisten huisartsen vaak ook niet veel raad. Als het thuis niet meer ging stuurden zij de patiënt vaak met een smoes in, naar de Eerste Hulp: "*Altijd goed gefunctioneerd, maar nu ineens knik in functioneren*" stond dan op het verwijsbriefje. Vanuit de staf neurologie werd je getraind in een afhoudende benadering: niet, of hooguit zo kort mogelijk opnemen, want voordat je het wist bleef je er vaak maanden op de afdeling mee zitten. "Verkeerde bedden" heette dat.

Kennis ontbrak, voorzieningen waren er amper, de organisatie van zorg schoot duidelijk tekort.

In 1986 ging aan onze universiteit het wetenschappelijk programma Veroudering van start, onder de bezielende leiding van professor Jelle

Jolles. Hij vroeg mij mee vanuit het academisch ziekenhuis Utrecht, waar ik toen werkte als assistent-psychiatrie, om naar Maastricht mee te komen en daar de klinische poot van dat programma op te zetten. Als zenuwarts voor mij een unieke kans me bezig te houden met de neuropsychiatrische stoornissen bij uitstek: dementie, Alzheimer en aanverwante stoornissen. Ik ben in april 1986 hier in Maastricht begonnen, en sindsdien nooit meer weggegaan. Vandaag heb ik dus mijn eerste afscheid. 36 jaar op dezelfde plek, ik hoor u denken: tjonge, ... klinkt niet erg spannend. Maar wees gerust, het tegendeel is het geval. Het waren zeer boeiende jaren met enorme ontwikkelingen in wetenschap en zorg op het gebied van dementie.

Vrij snel na mijn komst in Maastricht richtten Jolles en ik een geheugenpoli op. Dit was letterlijk op een woensdagmiddag gepiept, na een gesprek met de hoofden van de afdelingen neurologie en psychiatrie. Het scheelde weliswaar dat deze laatste mijn eigen vader was, maar het geeft ook aan dat in die tijd nauwelijks belangstelling bestond voor dementie: “prima, we sturen ze wel naar jou, wij doen er toch niets mee”, zo was ongeveer de reactie.

Onze geheugenpoli was toen nieuw en de eerste in Nederland, aanvankelijk gestart vanuit een wetenschappelijke interesse. In korte tijd bleek er een grote behoefte te bestaan aan dit soort voorzieningen en wisten verwijzers ons te vinden. Inmiddels zijn geheugenpoli's een mainstream voorziening geworden: er zijn er nu ongeveer 100 in Nederland, nagenoeg ieder ziekenhuis heeft er een.

In veel landen kwamen de patiëntenverenigingen in opkomst, in Nederland de Stichting Alzheimer Nederland. Pas in 1984 opgericht aan de keukentafel van geriater Henk ter Haar, en nog geen veertig jaar later een miljoenen bedrijf waar zo'n 100 mensen werken.

Ruim twintig jaar geleden kregen wij van Alzheimer Nederland, opnieuw als de eerste van Nederland, het officiële predicaat Alzheimer Centrum, als centrum dat aan de weg timmerde in zowel de zorg als het klinisch wetenschappelijk onderzoek. Inmiddels zijn er vijf Alzheimer Centra verdeeld over Nederland.

Al deze ontwikkelingen illustreren goed hoe sterk de belangstelling voor dementie en voor Alzheimer is toegenomen, wetenschappelijk, wat betreft zorg en ook maatschappelijk. Ik ben altijd blij geweest dat ik me bezig heb kunnen houden met een ziekte waar iedereen wel over mee kan praten. Maar dat was niet altijd het geval. Dat had alles te maken de ontwikkeling van het begrip 'Alzheimer'. Die term is in de loop van de tijd nogal eens veranderd.

Een korte geschiedenis.

Het verhaal begint natuurlijk 115 jaar geleden, in 1907 toen de Duitse dokter Alois Alzheimer een voordracht hield, in een rokerig zaaltje in Tübingen, voor het Genootschap van Zuid-Duitse Zenuwartsen. Hij sprak voor het eerst het beeld: “*Over een opvallende aandoening van de hersenschors*” (1). Voor die tijd was het gangbare idee dat dementie veroorzaakt werd door aderverkalking. Maar in de hersenen van een 55-jarige vrouw met dementie vond hij geen aderverkalking, maar wel klompjes, en draadjes, de plaques en tangles die sindsdien als kenmerkend voor de ziekte worden gezien. Deze klompjes en draadjes waren al eerder beschreven, maar niet eerder bij een zo jonge patiënt. Alzheimer wilde met zijn verhaal erop wijzen dat die zich kennelijk ook op jonge leeftijd konden voordoen.

Minder bekend is dat Alzheimer een paar jaar later nog een tweede geval beschreef van ene mijnheer Johann Feigl (2). (U ziet hier zijn dossier uit die tijd). Hij had ongeveer dezelfde ziekteverschijnselen, en met ook de plaques in zijn hersenen, maar zónder de tangles. Er waren dus niet meer dan twee gevallen nodig om duidelijk te maken dat het hier niet ging om een eenduidige hersenaandoening, alle reden voor Dr Alzheimer om kritisch te blijven en niet meteen te denken dat hij een nieuwe vastomlijnde ziekte te pakken had. Hij schrijft: “*Er is geen enkele houdbare reden om aan te nemen dat het hier om specifieke ziekteprocessen gaat. Dit zijn atypische vormen van ouderdomsdementie.*”

De baas van Alois Alzheimer, de beroemde psychiater Emile Kraepelin, maakte minder voorbehoud, en maakte er vier jaar later wél een ziekte van: “*de ziekte van Alzheimer*”. Dat was dan de dementie op jonge leeftijd, dus voor de leeftijd van 65 jaar, na die leeftijd sprak men van *ouderdomsdementie*. Decennialang was de ziekte van Alzheimer hiermee een erkende maar tegelijk zeldzame, wat obscure ziekte.

Een drastische verandering vond plaats midden in de zeventiger jaren. In Amerika werd het *National Institute of Aging* opgericht, bedoeld om ouderdomsziektes meer aandacht te geven. De nieuwe directeur Robert Butler zon op een strategie om problemen die met veroudering te maken hadden tot nationale prioriteit te maken. Voor dat doel vond hij het woord *ouderdomsdementie* te tam klinken, daar zou hij de handen niet voor op elkaar gaan krijgen. Hij besloot die term te vervangen en alles *ziekte van Alzheimer te noemen*, ook dus bóven de 65 jaar (3). Hiervoor

was een aantal wetenschappelijke argumenten aan te voeren, maar vooral was het een bewuste strategie om ouderdomsziektes als dementie meer te problematiseren en niet te accepteren als vanzelfsprekend gevolg van een hoge leeftijd. Geen veroudering maar een ziekte, en daardoor kon, nee *moest* er meer biomedisch onderzoek komen naar de bestrijding ervan. Een citaat van Butler, daterend uit 1975 (4): "*We mogen niet langer wachten pas de oorlog aan veroudering te verklaren wanneer de eerste baby boomer in 2011 grijs haar zal hebben. Ik besloot dat we het begrip 'Alzheimer' meer bekendheid moesten geven, [...], ik deed dit door een angstpolitiek*".

De aanpak van het NIA werd snel algemeen overgenomen, en hield dus drie belangrijke uitgangspunten in waarmee Alzheimer tot op de dag van vandaag gedefinieerd wordt, of met een modernere term: *'geframed'*:

- 1) Onder of boven de 65 jaar, er is één ziekte van Alzheimer,
- 2) deze ziekte wordt niet meer gezien als het gevolg van veroudering, en
- 3) geen berusting of acceptatie, maar juist problematiseren, en meer angst ervoor inboezemen.

Drie belangrijke strategieën als middel om meer geld en aandacht voor de aandoening te krijgen. Door de verruiming van het begrip waren er ineens twintigmaal zoveel mensen met deze diagnose. Alzheimer was hiermee op slag een bekend woord geworden, vanaf nu kende iedereen kende vanaf nu de naam van dokter Alois.

De ziekte van Alzheimer

De verouderende bevolking kon zich vanaf nu klaar maken voor een van de grootste en dodelijkste epidemieën van die tijd, met Alzheimer als de vijfde doodsoorzaak. Het optimisme voor een oplossing van Alzheimer was aanvankelijk groot. De Amerikanen hadden zojuist mensen op de maan gezet, en alles was maakbaar. De [neoliberale drie-eenheid](#) van wetenschap, biotechnologie-bedrijven en de vrije markt zou hiervoor gaan zorgen (5). Over vijf tot tien jaar zou er een behandeling zijn die Alzheimer zou stoppen, zo werd er voorspeld, een voorspelling die in de loop der jaren nog vele malen herhaald zou worden.

Het waren spannende tijden voor mij als jonge specialist die zich volledig bezig mocht houden met dit ziektebeeld. Vanaf toen hebben de wetenschappelijke ontwikkelingen een enorme vlucht genomen. Voor het eerst kwamen er duidelijke criteria voor de ziekte van

Alzheimer, waardoor wetenschappelijk onderzoek mogelijk werd. Verschillende genen werden geïdentificeerd. Nieuwe biologische veranderingen in het Alzheimerbrein werden ontdekt, zoals een tekort van het stofje acetylcholine. De eerste geneesmiddelenonderzoeken werden opgestart in het begin van de jaren 90, en die resulteerden uiteindelijk in de cholinesterase-remmers, die tot op de dag van vandaag het standaard medicamenteuze arsenaal van de dokter vormen. In die tijd werden ook de neuropsychiatrische verschijnselen bij dementie herontdekt, zoals apathie en de impact op de omgeving, onder meer door ons eigen MAASBED onderzoek, dat we samen met de toenmalige RIAGG afdeling ouderenzorg deden. Het MAASBED heeft een schat aan gegevens opgeleverd en de opzet heeft als mal voor nog veel andere studies gediend.

Ergens in die tijd werden de eiwitten beta-amyloid, of afgekort amyloid, en tau ontdekt als de belangrijke bestanddelen in de plaques en de tangles die dokter Alois eerder had beschreven. Vooral het amyloid werd vanaf begin 90er jaren als de *hoofdverdachte* gezien, als dé oorzaak voor de geestelijke achteruitgang die Alzheimer heette. Volgens de amyloid hypothese slaat dit eiwit neer in de hersenen, waardoor er een kettingreactie van allerlei pathologische processen in gang wordt gezet, met als gevolg de dood van zenuwcellen en uiteindelijk dementie.

Om 'Alzheimer' te genezen was het dus belangrijk dit schadelijke eiwit uit de hersenen weg te nemen. Vanaf 2000 werd dit inderdaad mogelijk met verfijnde immunologische technieken. De opwinding was groot: het idee dat je Alzheimer hiermee kon genezen en zelfs kon voorkómen was ronduit spectaculair. Het amyloid kon zich vanaf die tijd in een enorm groeiende belangstelling verheugen, en gaf het wetenschappelijk onderzoek een geweldige impuls.

Biomarkers werden ontwikkeld om deze eiwitten aan te tonen, in het hersenvocht en later ook met een PET-scan. Deze biomarkers hebben zo'n vijftien jaar geleden in de kliniek een nieuwe fase ingeluid, omdat hiermee een vroege diagnose mogelijk werd. Zij waren het onderwerp van onze eerste grote internationale studie, DESCRIPA, onder leiding van Pieter Jelle Visser. Nu kon ook Alzheimer vastgesteld worden bij mensen met lichte cognitieve achteruitgang (of MCI) die nog *niet* dement waren. Dit impliceerde meer dan een verdubbeling van het aantal mensen met Alzheimer.

Deze lijn van een steeds vroegere diagnose zette verder door, en de begrippen 'Alzheimer' en 'amyloid' werden min of meer synoniem. Een nieuw lexicon deed een paar jaar terug zijn intrede met de ATN

research criteria (6): iedereen die amyloid positief was had volgens deze criteria de ziekte van Alzheimer, dat gezien werd als een continuum: de *preklinische* ziekte van Alzheimer bij mensen *zonder* enige verschijnselen, de *prodromale* vorm bij mensen met lichte geheugenstoornissen, en een derde groep met mensen met Alzheimer dementie.

Uit eigen onderzoek door oa mijn collega's Willemijn Jansen en Pieter-Jelle Visser weten we dat ongeveer 30% van alle gezonde 65-plussers amyloid-positief is (7, 8), In Nederland een dikke miljoen mensen dus. Dezen zouden dan volgens deze nieuwe criteria dus de ziekte van Alzheimer hebben. In een periode van nog geen vijftig jaar tijd nam dus het aantal mensen met Alzheimer in een snelle driestapsprong met een factor 100 toe: van een kleine 10.000 in de jaren 70, naar meer dan *een miljoen* Nederlanders die ziekte van 'Alzheimer' zouden hebben, en dat alleen door verandering van de definitie.

Eerlijk gezegd zijn ze mij toen enigszins kwijtgeraakt. Om ook kerngezonde mensen met een positieve biomarker het predicaat ziekte van Alzheimer mee te geven leidt tot onnodige medicalisering en roept ethische vragen op. Het is verwarrend gezien de grote lading die het label Alzheimer inmiddels had gekregen (9, 10).

Daarnaast kon er ook een aantal wetenschappelijke argumenten ingebracht konden worden die de rol van het amyloid als hoofdverdachte voor Alzheimer wat nuanceren. De precieze rol van amyloid is tot op de dag van vandaag nog niet erg bekend (11). We weten niet goed of het eiwit wel *dé* giftige boosdoener is, of misschien wel juist het gevolg van een *ander* schadelijk proces. Sommige wetenschappers wijzen zelfs op de *beschermende* rol die het amyloid *zou kunnen* hebben (12).

De relatie tussen amyloid en cognitieve achteruitgang is bovendien ook niet erg sterk. Weliswaar is bij amyloid-positieve mensen het risico op dementie na een aantal jaar *gemiddeld* iets verhoogd, maar op individueel niveau is die voorspelling vooral bij ouderen niet goed te doen, en de meesten ontwikkelen in de onderzoeken voornamelijk geen dementie (13). En omgekeerd ontbreekt de amyloid stapeling bij veel mensen die klinisch alzheimer-dementie hebben (14). Daarbij, wat wij aanduiden met 'Alzheimer' is in feite een verzameling is van diverse verschillende processen. Alzheimer op jonge leeftijd is een heel andere ziekte dan op oudere leeftijd. Onze reeds genoemde collega Pieter Jelle Visser liet onlangs met zijn proteomics onderzoek (15) (16) zien dat er sprake kan zijn van minstens vijf verschillende pathologische ontstaansmechanismes, waaronder stoornissen in immuunsysteem,

verhoogde BACE enzym activiteit, hyperplasticiteit en veranderingen in bloed-hersenbarriere. Verder is het amyloid zelden het hele verhaal. 80% van alle mensen met Alzheimer dementie is ouder dan 80 jaar, en bij hen is zelden sprake van een geïsoleerde hersenaandoening, maar doen zich combinaties van allerlei andere met veroudering samenhangende pathologie voor: ontsteking, vasculaire schade, DNA-schade, problemen met stofwisseling en afname van prikkeloverdracht tussen zenuwcellen dragen elk, net als de vorming van plaques en tangles, bij aan het veelkleurige palet van dementie. Hoe ouder, hoe lastiger het daarmee is een duidelijke grens aan te geven tussen *ziekte* en met veroudering samenhangende veranderingen.

Er is dus niet één ziekte van Alzheimer, maar het is een diffuus syndroom met diverse ontstaansmechanismes en waarbij allerlei andere veranderingen ook een rol spelen, en dat meestal sterk verweven is met veroudering. Dat maakt de zoektocht naar één effectief geneesmiddel op voorhand erg problematisch.

Een van de meest gestelde vragen op feestjes, als men hoort dat je 'iets met Alzheimer' doet, is hoever we nog van een medicijn afzitten. Er zijn inmiddels vele geneesmiddelen trials gedaan bij Alzheimer patiënten, en de meeste daarvan zijn de laatste twee decennia gericht op het amyloid, met monoclonale antilichamen, de 'mabs', zoals namen als gantenerumab, solanezumab en aducanumab. Met maandelijkse infusen van deze middelen is het mogelijk de hoeveelheid amyloid in de hersenen te verlagen. Technisch gezien een hoogstandje. Maar all deze trials hebben tot dusver evenwel hoegenaamd geen enkele relevante gezondheidswinst opgeleverd.

De casus Aducanumab

Dat gold ook voor Aducanumab, of Aduhelm, waar afgelopen zomer veel over te doen was. De fabrikant zelf stopte het onderzoek halverwege en verklaarde drie jaar geleden het middel dood, omdat tussentijdse analyse van twee grote onderzoeken verricht met elk ruim 1600 relatief jonge patiënten met Alzheimer dementie of MCI geen enkel verschil liet zien ten opzichte van een placebo. Een half jaar later werd het middel alsnog weer tot leven gewekt. Men had achteraf een nieuwe analyse verricht, nu met iets meer patiënten, en onder een andere CEO en een nieuwe club statistici. In één van de twee onderzoeken werd, bij de groep

met hoogste dosering nu wél een statistisch significant, zij het minimaal verschil gevonden ten opzichte van placebo op schalen voor cognitie en functioneren. Op grond hiervan besloot de fabrikant officieel registratie aan te vragen bij de Amerikaanse registratie-autoriteit FDA.

Voor de kenners onder u: het ging om een verschil van 0,6 punt op de MMSE na anderhalf jaar behandeling. Een uitermate mager resultaat waarvan patiënten in het echte leven niets zullen merken. Daar tegenover stond dat zo'n 40% potentieel schadelijke bijwerkingen had, zoals zwellingen en bloedingen in hun brein. Een commissie van 11 onafhankelijke wetenschappers bestudeerde dit dossier en gaf de FDA nagenoeg unaniem een negatief advies: onvoldoende bewijs van effectiviteit, niet veilig. Toch gaf de FDA afgelopen juni groen licht voor registratie van het middel, met een speciale procedure die tot dusver alleen voor kankermedicatie werd gebruikt. De redenering van de FDA was dat een middel dat amyloid in de hersenen verlaagt op termijn waarschijnlijk wel klinische winst zal opleveren, ook al werd die in deze onderzoeken nog niet aangetoond. De Amyloid hypothese was daarmee 'too big to fail' geworden, en kennelijk belangrijker dan wat de patiënt ervan merkt. Het middel was bovendien onverantwoord duur en dus verre van kosten-effectief: het zou \$56.000 per patiënt per jaar moeten kosten. Na grote ophef werd de prijs na een paar maanden gehalveerd.

Het bericht werd dan ook van meet af aan met grote controverse ontvangen en heeft het Alzheimer veld tot op het bot verdeeld. Sommige aanhangers riepen letterlijk "halleluya", en zagen dit resultaat als een enorme doorbraak, omdat er nu eindelijk een middel werd geregistreerd *'dat de ziekte zelf aanpakte'* en *'de patiënt dan eindelijk hoop geeft dat er iets uit te richten valt tegen hun ongeneeslijke ziekte'* (17).

De meeste anderen, waaronder ik mijzelf schaar, waren evenwel kritischer, en hogelijk verbaasd door deze hele procedure omdat hier vooralsnog alleen maar *valse* hoop gebracht wordt voor de patiënt. Om die reden heeft de Europese EMA inmiddels ook negatief geadviseerd om het middel op de Europese markt te brengen. En ook de Amerikaanse CMS, die in de US verantwoordelijk is voor betaling, heeft aangegeven het in principe niet te gaan vergoeden.

Al met al werd aducanumab een groot debacle. Deze gang van zaken laat niet alleen zien hoe het neoliberale verdienmodel hard schuurt tegen de rest van het veld, maar ook is daardoor een kritische discussie over de amyloid gerichte aanpak van Alzheimer in een stroomversnelling gekomen.

Het gelijk van dokter Alois Alzheimer

De amyloid hypothese wás aantrekkelijk eenvoudig, en het hād misschien ook allemaal *kunnen* werken, maar heeft dat onvoldoende gedaan en inmiddels is er alle reden om deze nog eens goed tegen het licht te houden. We moeten vaststellen dat de twijfel van dokter Alois Alzheimer destijds, over de status van de ziekte met zijn naam gerechtvaardigd was. De dominante, maar in mijn ogen wat verkokerde benadering van de afgelopen decennia van de ziekte van Alzheimer als een strikt gedefinieerde amyloid-ziekte van de hersenen heeft niet alleen vooralsnog weinig vruchten afgeworpen, maar ook het zicht op nieuwe hypothesen onttrokken.

Het wordt tijd voor nieuwe aanpak en nieuwe technieken die meer rechtdoen aan de heterogeniteit en complexiteit van de aandoening. En met ook meer aandacht voor de samenhang met biologische veroudering. Ik mag dan ook hopen dat in een volgende ronde van het Nationale Dementie Strategie een werkpakket ‘Dementie op *oude* leeftijd’ komt. U zult dan óók begrijpen waarom de veldtocht naar een medicijn tegen Alzheimer lang en kronkelig is en vooralsnog met onbestemde bestemming. Ronkende leuzes als “End Alz”, of in Nederland: “*Dementie de wereld uit!*”, een van de hoofdthema’s van het huidige Nationale Dementie Strategie, wekken daarom verkeerde verwachtingen, omdat er geen onderzoeker is die je nu kan vertellen hoe dat dan zou moeten. Niet alle problemen zijn oplosbaar, en misschien is Alzheimer er een van, maar deze opvatting was tot voor kort volstrekt taboe. Geen reden om nu geen hersenonderzoek meer te doen, maar het uitblijven van succes na tientallen jaren falend geneesmiddelenonderzoek noopt op voorhand tot een grotere bescheidenheid over de uitkomsten ervan.

Begrijpt u mij goed, van huis uit ben ik geen pessimist. En twintig jaar geleden was ik zeker optimistischer over een eventuele medische behandeling, maar we moeten vooral realistisch zijn. U zult mij het liedje van “*We zijn er bijna!*” niet gauw meer horen zingen. Daarmee houd ik ook een pleidooi voor een meer evenwichtige verdeling van onderzoeksmiddelen, misschien niet onevenredig veel op de hoog-risico kaart van het biomedisch onderzoek blijven zetten, maar ook investeren in andere takken van sport. Want daar zijn zeker andere ontwikkelingen te melden die tot meer hoop stemmen.

Levensloop model en preventie

Want terwijl miljarden besteed werden aan de 'oorlog tegen Alzheimer' nam ondertussen de kans op dementie in westerse landen af, zonder dat daar ook maar één medicijn aan te pas kwam. Die kans is de afgelopen decennia met 13% voor iedere tien jaar gedaald. Dit verschil heeft waarschijnlijk alles te maken met dat de huidige generatie ouderen gezonder is dan die ervoor: een beter vasculair risico management en een gezondere leefstijl, en ook een hoger opleidingsniveau.

Een recente commissie van de Lancet heeft berekend dat in het totaal wellicht wel veertig procent van alle gevallen van dementie te voorkomen zouden zijn (18) als je al deze factoren aanpakt. Preventie is daarmee op dit moment de beste optie in de strijd tegen dementie.

Hieraan ten grondslag ligt een *levensloop model* waarin verschillende factoren op verschillende momenten in het leven beschermende en schadelijke invloed uit kunnen oefenen op de hersengezondheid. De resultante van de wijze waarop je al dan niet succesvol veroudert bepaalt de kans op dementie. Het is een onderwerp waarmee ons Alzheimer Centrum zich de laatste jaren steeds meer bezig heeft gehouden. Samen met een internationale onderzoeksgroep hebben wij een vragenlijst ontwikkeld, de Lifestyle Index for Brain Health, ofwel LIBRA, waarmee je je eigen individueel risicoprofiel kunt monitoren (19, 20). Onder leiding van (bijna-) professor Sebastian Koehler en samen met collega's Martin van Boxtel en Kay Deckers is hiermee afgelopen jaren veel onderzoek gedaan. De LIBRA is inmiddels in een app opgenomen die iedereen kan gebruiken om te kijken welke factoren je zelf kunt aanpakken. Hiermee laten wij zien dat je zelf best al wat kunt doen om je eigen kans op dementie te verkleinen. Dat vonden wij een belangrijke boodschap (21): Ga niet wachten op een medicijn, je kunt zelf meer doen dat je denkt: "*Wij zijn zelf het medicijn*".

Deze zin werd de slogan van een intensieve campagne in heel Limburg die wij vanuit het Alzheimer Centrum Limburg in 2018 samen met onze Vlaamse collega professor Jan Steyaert organiseerden. Door de enorme inzet van de immer enthousiaste Irene Hegers en Kay Deckers kreeg de campagne een groot maatschappelijk draagvlak: zo'n 130 lokale organisaties sloten zich aan: gemeentes, huisartspraktijken, sportscholen, wijkteams, bibliotheken, musea, Pinkpop en tal van lokale bedrijven. Inmiddels breidt campagne zich nog steeds als een olievlek uit, naar de regio's Haaglanden, West-Brabant, en Zuid-Holland Zuid, en ook in het

buitenland, onder andere de UK, Noorwegen en Denemarken is de campagne overgenomen.

Preventie bij dementie moet overigens niet overschat worden: je moet er vroeg mee beginnen, en het is lastiger dan het lijkt. Het speelt zich niet alleen op individueel niveau af, maar ook ver buiten de spreekkamer van de dokter in het collectief van de hele bevolking. Het is daarom ook wel *'hooghangend fruit'* genoemd (22). Preventie van dementie raakt daarmee vele sectoren van de maatschappij; niet alleen de inzet van de individuele gezondheidszorg, maar ook het milieu, de economie en het bedrijfsleven, en ook de lokale en landelijke politiek. Kijk maar eens hoe taai het preventie akkoord met bijvoorbeeld suikertaks is verlopen. Het vraagt een groot maatschappelijk draagvlak en een hoog ambitieniveau.

Succesvol verouderen om de kans op dementie te verkleinen is niettemin een goed voorbeeld van een andere kijk op dementie dan de strikt biomedische kijk en waarbij voorzichtig positieve resultaten te melden zijn. In de komende Nationale Dementie Strategie wordt gelukkig ruim plaats gemaakt voor preventie. Ons Alzheimer Centrum Limburg zal er waarschijnlijk een prominente plaats in krijgen.

Psychosociale benadering

En nu het uitzicht op een oplossing voor de Alzheimer patiënt van morgen niet zonder meer vanzelfsprekend is, zal ook de patiënt van vandaag toch beter bediend moeten worden.

Ook hier is zonder meer een positieve ontwikkeling te melden. Wetenschappelijk onderzoek naar psychosociale aspecten bij mensen met dementie is erop gericht om de emotionele stress bij patiënt en naasten te verminderen, met behulp van psychologische interventies. De resultaten laten zien dat verbetering van het welzijn en de kwaliteit van leven van mensen met dementie en hun naasten wel degelijk mogelijk is.

Het psychosociale onderzoek heeft inmiddels niet meer de status van het softe ondergeschoven kindje in afwachting van een medicijn, maar is inmiddels een bloeiende onderzoekslijn op zichzelf geworden.

Dat blijkt ook uit het immer uitbreidend Europese netwerk voor psychosociaal onderzoek bij dementie, INTERDEM, waarvan mijn collega mijn gewaardeerde collega en mede-directeur ACL Marjolein de Vugt sinds kort de voorzitter is en het stokje overgenomen heeft van

mijn even gewaardeerde collega Myrra Vernooij die dat jaren daarvoor heeft gedaan. Sinds vele jaren ben ik, met veel plezier, een van de bestuursleden van INTERDEM. Inmiddels zijn ruim 230 senior-onderzoekers uit 20 landen aangesloten, en is ook de INTERDEM Academy met ongeveer even zoveel junior onderzoekers, onder coördinatorschap van onze medewerkster Fania Dassen, een groot succes.

De psychosociale lijn in ons Alzheimer Centrum is onder leiding van Marjolein de Vugt de laatste jaren gestaag uitgebouwd. In deze lijn wordt zorgonderzoek gedaan, en worden de behoeftes van mensen met cognitieve achteruitgang onderzocht, om tot een beter begrip te komen welke aspecten hun welzijn bepalen. Het doel is een beter leven met dementie, door onder andere de ontwikkeling, evaluatie en implementatie van innovatieve technologieën zoals experience sampling en diverse e-health applicaties.

Bijvoorbeeld met de online ondersteuning van het door haar ontwikkelde *Partner in Balans* krijgen mantelzorgers meer zelfvertrouwen en voelen zij zich beter opgewassen tegen de uitdagingen van het mantelzorgerschap.

Komende jaren zal nog meer worden geïnvesteerd in onderzoek gericht op de kwaliteit van leven, en gelukkig wordt in de komende Nationale Dementie Strategie voor de psychosociale tak van sport dit keer meer plaats ingeruimd.

Deze ontwikkelingen passen ook in de moderne opvattingen van *positieve gezondheid* bij chronische ziekte, en die zich kort laat samenvatten met de slogan van het 'Dementieplan Vlaanderen': *Vergeet dementie, ontbouw de mens!* Positieve gezondheid betekent: Minder focus op de ziekte en meer op kwaliteit van leven, met de elementen veerkracht, zingeving en zelfmanagement. Gezond omgaan met je ziekte, door deze te accepteren, en je leven zodanig aan te passen dat je desondanks nog betekenisvolle activiteiten in de maatschappij kunt blijven ondernemen.

Ook hier geldt: "*Wij zijn zelf het medicijn*".

Angstpolitiek

Tenslotte, wijzen op positieve mogelijkheden met dementie om te gaan is delicaat. Ik zal de laatste zijn die zal ontkennen dat leven met dementie voor patiënt of mantelzorger gepaard kan gaan met grote uitdagingen. Dat is vaak al lastig genoeg. Niettemin geloof ik sterk dat het lijden óók

sterk in de hand wordt gewerkt door de beelden die wij zelf scheppen over Alzheimer en dementie.

Ter illustratie en citaat, uit een handleiding voor huis-aan-huis collecteurs:

Dementie is een dodelijke hersenziekte, die steeds meer mensen treft. De kans dat u zelf dementie krijgt is 1 op 5. [...] Mensen met dementie verliezen al snel de controle over hun leven. Alle zekerheden verdwijnen, tot ze uiteindelijk niets en niemand meer herkennen. Hun eigen huis voelt niet meer als thuis, hun geliefden worden onbekenden.

Een ander citaat: "*Dames en heren, als we niets doen, zullen we in de meeste steden mensen met dementie door de straten zien dwalen, omdat we simpelweg geen plek voor hen hebben, en omdat we de dementie niet tegen kunnen houden. Dat zal een gezondheidszorg ramp zijn die zijn weerga niet kent*".

Dit zijn natuurlijk niet mijn eigen woorden maar een citaat van een vertegenwoordiger van de Amerikaanse Alzheimer Association tijdens een congres in 2010. Hier worden mensen met Alzheimer als snel veranderende zombies afgeschilderd. Het woord Alzheimer is daarmee per definitie het schrikbeeld van ontluistering geworden. In enquêtes geeft bijna 30% van de mensen met Alzheimer aan dat ze deze diagnose als groot taboe ervaren en soms zelfs niet aan hun kinderen durven te vertellen. Dit heeft alles te maken met de eerder genoemde aanpak van Alzheimer uit de jaren zeventig: Niet accepteren maar bestrijden, en het inzetten van een bewuste angststrategie om de middelen te verkrijgen.

Zo wordt 'Alzheimer' een averechts werkend label dat voelt als een stigma dat je buiten de maatschappij zet. Dat is spijtig omdat het mensen vaak weerhoudt hulp, advies en ondersteuning te vragen en medische hulp te zoeken.

We kunnen het ook dagelijks merken op onze geheugenpoli: wij hebben de afgelopen jaren duizenden mensen onderzocht met geheugenproblemen, hen een diagnose meegedeeld, en begeleid in het omgaan met hun beperkingen. Het is daarbij telkens opvallend hoe groot de schrik is als wij hen vertelden dat er sprake was van de *ziekte van Alzheimer*.

Hoe anders vatten mensen hun diagnose op als we hen dan vertellen dat 'Alzheimer' staat voor een vorm van dementie die op hogere leeftijd vaak voorkomt en die beperkingen oplegt die je kan en moet accepteren, en waarbij je met de juiste hulp je leven zo kunt aanpassen dat je nog jaren een betekenisvol leven kunt lijden. Op onze geheugenpoli zien we dagelijks dat veel mensen, als ze van de eerste

schrik bekomen zijn, vaak goed in staat zijn hun leven op te pakken en met wat aanpassing en ondersteuning nog vele jaren een goede kwaliteit van leven ervaren, vaak ook met professionele coaching. De inzet van case managers bij iedereen met een diagnose dementie beschouw ik als een van de grootste zorgaanwinsten van de laatste jaren.

Als onderzoekers en zorgprofessionals moeten wij onze taal daarom bijstellen en een ander, meer *menselijk* beeld van Alzheimer meegeven – meer ziekte zien als onderdeel van het leven. Niet als onvermijdelijk het gevolg van veroudering, maar wel vaak voorkomend bij ouderen, zodat zij als mens worden gezien en niet vooral als hun ziekte. Juist met dit principe voor ogen hebben wij afgelopen jaar met onze collega's van het internationale COGNISANCE consortium een site ontwikkeld met meer positieve informatie over hoe verder na een diagnose dementie: Samenvoornuitemdementie.nl.

En ook hier gaat het niet alleen om individuele patiëntenzorg, maar ligt er ook een taak voor de maatschappij als geheel om zich inclusief en dementie vriendelijk op te stellen. Ook op lokaal niveau zijn de laatste jaren goede stappen gezet met de vorming van de dementievriendelijke gemeentes die zich actief inzetten om mensen met dementie en hun mantelzorgers zo lang mogelijk mee te laten doen in de samenleving. Ons Alzheimer Centrum heeft de laatste jaren zich ook hiervoor sterk gemaakt, bijvoorbeeld in ons project Senior Friendly Communities, waarin we met verschillende gemeentes samenwerkten. Vooral de gemeente [Roermond](#) loopt hierin voorop.

Tenslotte

Dames en heren, ik kom aan het eind van mijn verhaal. Al met al zijn er genoeg positieve ontwikkelingen om dankbaar naar het verleden, en dus ook optimistisch naar de toekomst te kijken. Ik begon met een beschrijving van hoe 'Alzheimer' in de jaren zeventig in de markt werd gezet: als een te vrezen omschreven hersenziekte, los van veroudering. Na vijftig jaar is het tijd om dit beeld bij te stellen: als een diffuus complex syndroom van cognitieve beperkingen met veel verschillende ontstaansmechanismes en meestal sterk verweven met veroudering, en waarbij we stigma's en stereotyperingen actief moeten tegengaan om het menselijk te houden.

Wat de toekomst gaat brengen weet niemand. De nodige uitdagingen zullen komende jaren blijven bestaan: door de dubbele vergrijzing zal het aantal mensen met dementie verder toenemen, ook al is dat iets minder dan gedacht. Geschat wordt dat er een half miljoen mensen met dementie zullen zijn over twintig jaar. Misschien ben ik er één van, wie zal het zeggen. En als het moet gebeuren, dan laten we hopen dat het dan pas op hoge leeftijd zal zijn. Maar vooral mag ik hopen dat mijn omgeving mij dan nog goed zal begrijpen en weten wat ik nodig heb *om nog lang mijn eigen medicijn te zijn.*

Het is een troost dat het perspectief voor mensen met dementie nu ongetwijfeld veel beter is dan toen ik mijn loopbaan begon, en straks hopelijk nog beter zal zijn. Ik ben blij hier mijn steentje aan bijgedragen te hebben.

Dankwoord

Aan het einde van mijn verhaal wil ik daarom graag een aantal woorden van dank uitspreken. Geen gemakkelijke taak, want in de loop der tijd heb ik met heel veel mensen samengewerkt en ben ik velen dank verschuldigd. Ik zal onmogelijk volledig kunnen zijn.

- Ik dank het college van bestuur van de universiteit Maastricht, en de raad van bestuur van het Maastricht Universitair Medisch Centrum-plus voor het in mij en mijn leerstoel gestelde vertrouwen.
- Ik ben dank verschuldigd aan onze patiënten, die ons er telkens weer eraan herinneren dat hun praktijk toch telkens weer even anders ligt dan onze theorie.
- Ik dank prof Jelle Jolles voor het feit dat hij 'mij heeft meegenomen' naar Maastricht en het stevig fundament heeft gelegd niet alleen voor ons Alzheimer Centrum Limburg, maar voor de hele onderzoeksschool Hersenen en Gedrag, later Mental Health and Neurosciences.
- Met veel dankbaarheid denk ik ook terug de fijne werkplek die het Alzheimer Centrum Limburg nu al 20 jaar is. Een club van genuanceerd denkende collegae met veel talent en ambitie.
- Grote dank aan prof Marjolein de Vugt met wie ik afgelopen jaren op een plezierige en natuurlijke manier heb samengewerkt, samen waren we de laatste jaren het hoofd van ons centrum. En het klopt Marjolein, we hebben meestal aan een half woord genoeg, en, inderdaad, dat *lijkt*, maar *is* zeker niet vanzelfsprekend. Jij bent een inspirerende en verbindende leider, en daarmee kan het Alzheimer Centrum Limburg de toekomst met vertrouwen tegemoet zien. Ook al doe ik nu een stapje terug, ik hoop dat we onze samenwerking in de die toekomst kunnen blijven voortzetten.
- Ook de andere hoogleraren of de 'bijna-profs'/ UHDs dank ik: de meesten van hen werk ik ook al heel wat jaren samen
- Seb Koehler voor zijn enorme inspanningen om de lijn neuroepidemiologie uit te bouwen tot het geheel dat het nu is.
- Pieter Jelle Visser, mijn eerste promovendus en nu ook bijna hoogleraar, vanwege zijn geweldige kennis van de klinische epidemiologie en biomedische aspecten van Alzheimer.
- Heidi Jacobs voor haar baanbrekend imaging onderzoek o.a. naar de Locus coeruleus

- Martin van Boxtel voor zijn degelijke steun en de verbinder op de achtergrond, en zijn aandacht voor veiligheid, integriteit voor de hele groep.
- Walter Backes en Jaap Janssen dank ik ook voor de plezierige samenwerking in ons MRI onderzoek.
- Ik dank alle promovendi die de basis van ons werk vormen. Onderzoek doen is een kwestie van vele kleine stapjes, en die stapjes worden vooral door jullie gezet. Iedere stapje behelst een periode (meestal) vier jaar tijd keihard werken en ploeteren, maar levert nieuwe kennis op waar het veld weer jaren verder op kan bouwen.
- Ik dank alle postdocs, en de coördinatoren en de andere vaste stafleden van ons centrum, in het bijzonder Dr Inez Ramakers, Lizzy Boots, Ron Handels, Stephanie Vos en Willemijn Jansen: jullie vormen het cement tussen de stenen van het bouwwerk dat ACL heet, en zonder jullie belangrijke bijdragen zouden de promovendi veel minder gefaciliteerd worden.
- Ook dank ik Fania Dassen voor haar grote inzet in alle opleidingsactiviteiten die we samen organiseren, zoals de Interdem Academy en de Summer/ winterschools.
- Alle andere ondersteuners, zoals IT ondersteuning, onderzoeksassistenten, en het secretariaat. Bijzondere dank ook vooral voor 'mijn' secretaresse Els Ketelslegers met wie ik al jaren samenwerk en die mijn werkzaamheden altijd geweldig ondersteunt. Zij is het die deze dag grotendeels heeft georganiseerd, inclusief de flesjes water en het juiste aantal BHVers.
- Ik dank het bestuur van MHeNS, David Linden, Therese van Amelsfoort en Jos Prickaerts, en mijn collega Caroline van Heugten voor de fijne samenwerking. En Tom van den Crommenackker en Ankie Hochstenbach voor hun geweldige ondersteuning.
- Dank ook voor mijn collegae van de afdelingen psychiatrie en psychologie van het MUMC, in het bijzonder mijn clustermaatjes Dymfie in de Brack en Albert Leentjens, en ook afdelingshoofd Bart Rutten. Het was altijd fijn met jullie te werken.
- Ik dank de stichting Alzheimer Nederland, met name Marco Blom en Gerjoke Wilminck voor hun langdurige steun aan ons Alzheimer Centrum.
- De collega's van de andere Alzheimer Centra in den lande dank ik ook. Zeker in het begin hebben we gezamenlijk veel en intensief

gepioneerd, waarmee een stevig fundament voor nieuwe generaties is gelegd.

- Ook dank voor de health Foundation Limburg, en het Alzheimer Onderzoeksfonds Limburg, Paula Sniijders, Ellen van de Ven en Ineke Griede om met ons geld in te zamelen en de vele evenementen te organiseren, zoals het Alzheimer Oratorium, in samenwerking met Jos Frusch, en Teeke zinge met ons aller Beppie Kraft.

- Tenslotte mijn eigen lieve gezin, Brigit, Erik en Angela, Josefiën en Ilja, Louis en Susan. En 'het', van wie dit weekend bekend wordt of het een hij of een zij is.. Ik heb begrepen dat na het bereiken van de pensioenleeftijd *vrije tijd* niet langer meer als een schaars goed gezien hoeft te worden, en ik verheug me erop die samen met jullie door te brengen.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Alzheimer A, Forstl H, Levy R. On certain peculiar diseases of old age. *Hist Psychiatry*. 1991;2(5 Pt 1):71-101.
2. Klunemann HH, Fronhofer W, Wurster H, Fischer W, Ibach B, Klein HE. Alzheimer's second patient: Johann F. and his family. *Ann Neurol*. 2002;52(4):520-3.
3. Butler RN. How Alzheimer's became a public issue. *Generations: Journal of the American Society of Aging*. 1984;9(1):33-5.
4. George D, Whitehouse PJ. *American Dementia. Brain health in an unhealthy society*: John Hopkins University Press; 2021.
5. George DR. The psychopolitics of Alzheimer's: Pharmaceutical marketers and their advocates may be manipulating emotions [Web page]. 2022 [
6. Jack CR, Jr., Thorneau TM, Weigand SD, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, et al. Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Research Framework. *JAMA Neurol*. 2019;76(10):1174-83.
7. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Tijms BM, Fagan AM, Hansson O, Klunk WE, et al. Association of Cerebral Amyloid-beta Aggregation With Cognitive Functioning in Persons Without Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(1):84-95.
8. Janssen O, Jansen WJ, Vos SJB, Boada M, Parnetti L, Gabryelewicz T, et al. Characteristics of subjective cognitive decline associated with amyloid positivity. *Alzheimers Dement*. 2021.
9. Schermer MHN, Richard E. On the reconceptualization of Alzheimer's disease. *Bioethics*. 2019;33(1):138-45.
10. Schneider LS. Organising the language of Alzheimer's disease in light of biomarkers. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1044-5.
11. Khachaturian Z. Will the Last Chapter Spell the End of the 'Amyloid Hypothesis' or Mark a New Beginning?. *J Prev Alzheimer Dis*. 2022;14:24.
12. Avila J, Perry G. A Multilevel View of the Development of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*. 2021;457:283-93.
13. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):957-65.
14. Salloway S, Sperling R, Gregg K, Yu P, Joshi A, Lu M, et al. Incidence and clinical progression of placebo-treated amyloid-negative

subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD): Results from the phase III PET substudies of bapineuzumab and solanezumab. *Alzheimer and Dementia*. 2013;9:414-7.

15. Tijms BM, Gobom J, Teunissen C, Dobricic V, Tsolaki M, Verhey F, et al. CSF Proteomic Alzheimer's Disease-Predictive Subtypes in Cognitively Intact Amyloid Negative Individuals. *Proteomes*. 2021;9(3).

16. Tijms BM, Gobom J, Reus L, Jansen I, Hong S, Dobricic V, et al. Pathophysiological subtypes of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid proteomics. *Brain*. 2020;143(12):3776-92.

17. Schouten J, Woutersen E. Kluwen van belangen. Onderzoek integriteitskwesities rond Alzheimermedicijnen. De Groene Amsterdammer. 2022 20 april 2022.

18. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.

19. Deckers K, Barbera M, Kohler S, Ngandu T, van Boxtel M, Rusanen M, et al. Long-term dementia risk prediction by the LIBRA score: A 30-year follow-up of the CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;35(2):195-203.

20. Deckers K, Kohler S, Ngandu T, Antikainen R, Laatikainen T, Soininen H, et al. Quantifying dementia prevention potential in the FINGER randomized controlled trial using the LIBRA prevention index. *Alzheimers Dement*. 2021;17(7):1205-12.

21. Heger I, Kohler S, van Boxtel M, de Vugt M, Hajema K, Verhey F, et al. Raising awareness for dementia risk reduction through a public health campaign: a pre-post study. *BMJ Open*. 2020;10(11):e041211.

22. Smulders YM. [Lifestyle intervention in the consulting room: high-hanging fruit]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2019;163.