



Zoektocht naar medicatie voor de ziekte van Pick

Jong en dement

Dagenlang dezelfde tekeningen maken. Niet weten wat een giraf is. De ziekte van Pick is een dementievorm die zich al kan manifesteren vanaf het 45e levensjaar. Nationaal expert John van Swieten streeft naar medicatie.

Compassie. Maar vooral verbazing. Hij heeft meer dan 400 patiënten met de zeldzame aandoening gezien, maar bij elke patiënt met de ziekte van Pick verwondert neuroloog John van Swieten zich opnieuw. "Je staat er telkens weer van te kijken hoe iemand met een specifieke persoonlijkheid terugvalt tot het stereotype gedrag dat bij deze aandoening hoort", zegt hij. Stereotype gedrag? "Ja," zegt de wetenschapper en clinicus, "elke patiënt vertoont ernstige gedragsveranderingen, vaak zelfs met een dwangmatig karakter, en er is vroeg of laat ook altijd sprake van taalproblemen (zie kader-tekst 'Hoe heet dat dier?' red.)." Verklaart zich nader: "De gedragsveranderingen zijn steeds weer indrukwekkend. Hoe bijvoorbeeld iemand die tot voor kort een hoge maatschappelijke positie had opeens

ernstig ontremd of juist heel passief is en dus niet of nauwelijks meer kan functioneren in de samenleving."

Zonder schaamtegevoel

"Wat ik bedoel met ernstig ontremd? Ik geef een voorbeeld. Wij vragen altijd aan de partner van de patiënt: wanneer merkte u voor het eerst dat er iets aan de hand is? Dan krijg je bijvoorbeeld als antwoord: toen mijn echtgenoot tijdens een verjaardagsvisite zonder schaamtegevoel het gebakje van zijn buurvrouw opat. Of je hebt een patiënt van in de vijftig die hier tijdens het spreekuur aan een jonge verpleegkundige blijft vragen, of zij vrijgezel is."

"Een voorbeeld van apathie is de meneer die een leidinggevende functie had op kantoor, maar als gevolg van zijn ziekte op een bepaald moment alleen nog maar faxberichten mocht versturen. *Vroeger was ik de baas en nu fax ik slechts*, vertelde hij me. Hij was zich dus goed bewust van zijn degradatie. Waarop ik vroeg, of dat hem niet boos maakte. Maar nee, de man accepteerde het. Die berusting is onderdeel van zijn ziekte. Stel nu, dat je als vakman



Een vrouw wordt onderzocht op haar cognitief functioneren; haar vermogen om te leren en te begrijpen. Kaartjes met voorwerpen uit het dagelijks leven worden gebruikt om te bepalen of zij deze objecten herkent en ook kan benoemen.

opeens maar één handeling mag verrichten die ver beneden jouw kennis en kunde ligt. Dan ga je er toch minstens een keer over praten met je leidinggevende.”

Lift

Soms leidt het gedrag van een patiënt dus tot verbazing bij partner en behandelaar. Van Swieten: “Dat gebeurt dan doorgaans wanneer het gedrag dwangmatig is. Neem die mevrouw die de hele dag met de lift in het verpleeghuis op en neer ging. Rond etenstijd keerde ze terug naar de eetzaal, om vervolgens de rest van de dag weer in de lift te staan. We hebben hier soms patiënten op het spreekuur die niet in de spreekkamer kunnen blijven zitten. Terwijl je met de partner over de ziekte spreekt, lopen zij zonder aankondiging de kamer uit om even later doodleuk weer terug te keren.”

Zeldzaam

Dementie geldt als ouderdomsaandoening. De ziekte van Pick, genoemd naar de Tsjechische neuroloog die in 1892 voor het eerst een patiënt beschreef, treedt in driekwart van de gevallen juist al op tussen het 45e en 65e levensjaar. Gelukkig is het een zeldzame ziekte. Ze komt voor bij ongeveer tien op de 100.000 personen boven de vijftig jaar. In Nederland zijn naar schatting 400 tot 800 mensen getroffen door wat ook wel Frontotemporale Dementie (FTD) wordt genoemd. Behalve de kenmerkende gedragsveranderingen kan de ervaren neuropsycholoog een typisch profiel van functiestoornissen vaststellen van de voorste delen van de hersenen. De patiënt heeft er moeite mee woorden te

vinden en er zijn ook problemen met planning en organisatie in denkopdrachten. De neuroradioloog vindt bij MRI-onderzoek verschrompeling van de grijze stof in de voorste hersengebieden, het deel waar informatie uit de rest van het lichaam wordt ontvangen, geanalyseerd en geïnterpreteerd. De nucleair geneeskundige kan zelfs bij een normale MRI-scan een verminderde doorbloeding vaststellen in dezelfde regio.

Progressief

De ziekte verloopt langzaam progressief: ze wordt steeds erger. De patiënt gaat slechter spreken en begrijpt steeds minder wat woorden en zinnen betekenen. Uiteindelijk houden nagenoeg alle patiënten binnen enkele jaren op te spreken. Mensen uit het hele land worden verwezen naar het Erasmus MC. Dat geldt ook voor degenen die zijn getroffen door een aandoening die verwant is aan de ziekte van Pick. Bijvoorbeeld een Progressieve Supranucleaire Verlamming (PSP), een ziekte die overeen-

‘Vroeger was ik de baas en nu mag ik slechts faxberichten versturen’

komsten vertoont met Parkinson. Kenmerken: een balansstoornis, met bijvoorbeeld valpartijen als gevolg, en verder problemen met denken, spraak, slikken en bewegingen van de ogen. Bij sommige patiënten is er een duidelijke overlap tussen PSP en Pick. Het ziekteverloop van de aandoeningen vertoont veel overeenkomsten. Van Swieten verricht onderzoek op beide terreinen.

Stambomen

Aan het begin van de jaren negentig was de oorzaak van de ziekte van Pick nog onbekend. De zoektocht werd bemoeilijkt, omdat bij meer dan de helft van de patiënten de

‘Hoe heet dat dier met die lange nek?’

“Er lijkt in de hersenen geen verbinding meer te bestaan tussen beeld en betekenis.” Zo omschrijft neuroloog John van Swieten de taalproblemen waarmee patiënten met de ziekte van Pick kampen.

“Ik vroeg bijvoorbeeld eens aan iemand *Weet u wat een giraf is?*, waarna de persoon het antwoord schuldig bleef. Vervolgens zei ik *Hoe heet ook alweer dat dier met die heel lange nek?*, maar de man kwam niet verder dan de mededeling dat hij het weliswaar ooit had geweten, maar er nu niet op kon komen.”

Ziekte van Pick

aandoening verder niet voorkomt in de familie. Dat maakte het lastig erfelijke verbanden bloot te leggen.

Van Swieten over zijn kennismaking met de aandoening: "Een van mijn voorgangers had een grote familie met een erfelijke vorm van de ziekte in kaart gebracht. Het was al snel duidelijk dat de afdeling Klinische Genetica geen genetisch onderzoek kon uitvoeren: DNA van slechts enkele levende patiënten uit deze familie was eenvoudigweg onvoldoende."

'De belangrijkste genetische defecten die leiden tot Pick zijn achterhaald'

Van Swieten en de zijnen besloten daarop alle patiënten in Nederland op te sporen en daar een onderzoek op te baseren. Hij vertelt: "Wij hebben in ons onderzoek diverse grote families betrokken waarin dementie zowel bij mannen als vrouwen in opeenvolgende generaties overerft. Dit laat zich het beste weergeven in stambomen waarin voor gezonde familieleden en familieleden met de ziekte verschillende symbolen worden gebruikt. De angst voor de ziekte is groot bij nog gezonde familieleden."

Hij gaat door: "In 1998 hebben de afdelingen Klinische Genetica en Neurologie samen met een Amerikaanse onderzoeksgroep een genetisch defect in het zogeheten *tau gen* ont-

dekt. Dat defect bleek verantwoordelijk te zijn voor FTD in sommige, maar niet alle families met die ziekte. Door het DNA te bestuderen van een groot aantal familieleden met Pick, hadden wij twee jaar eerder al vastgesteld dat de genetische eigenschap op het zeventiende chromosoom moest liggen. Het tau gen op dit chromosoom was achteraf gezien een sterk *kandidaatgen*, aangezien bij microscopisch onderzoek van de hersenen bij deze patiënten neerslagen van het tau eiwit worden gevonden. In 2006 heeft een andere onderzoeksgroep, in de Mayo clinic in Amerika, een tweede genetisch defect achterhaald."

Toch is daarmee niet de hele lading gedekt. Van Swieten: "Er blijft ongeveer dertig procent aan kleinere families over waar de genetische oorzaak nog moet worden geïdentificeerd in de komende jaren."

Diversiteit

Niet alleen is er verscheidenheid in genetische oorzaken. Van Swieten: "Ook tonen de veranderingen in zenuwcellen diversiteit in het type neergeslagen eiwit."

In samenwerking met de Nederlandse Hersenbank in Amsterdam kon het Erasmus MC de hersenen onderzoeken van ruim tachtig overleden mensen met de ziekte van Pick. Van Swieten: "De ziekte blijkt uiteen te vallen in diverse pathologische subtypes, waarbij verlies van de grijze stof gepaard gaat met neerslag van een specifiek eiwit in resterende zenuwcellen. De precieze rol van deze eiwitten is niet of slechts gedeeltelijk bekend."

Testen

Soms vraagt een gezond familielid, of hij zich kan laten testen op aanleg voor de ziekte. Een moeilijke beslissing voor het Erasmus MC, stelt Van Swieten. Waarom? "Omdat er geen behandeling bestaat om de ziekte te voorkomen. Een heel vervelend gegeven voor degene die aanleg voor de ziekte blijkt te hebben. Tegelijkertijd kan de kennis over een mogelijke aanleg van belang zijn bij gezin- of toekomstplanning of wanneer bij iemand ondragelijke onzekerheid bestaat over zijn toekomst. Wij verwijzen voor genetische counseling naar dr. Anneke Maat-Kievit van de afdeling Klinische Genetica."

Nieuwe methode

De onderzoeksfocus ligt nu op kleinere families met een nog onbekende genetische eigenschap. Van Swieten: "Met een nieuwe genetische methode, *whole exome sequencing*, willen we gaan kijken naar alle genetische variaties binnen dat deel van het erfelijk materiaal dat wordt afgelezen voor de vertaling naar eiwitten. Door variaties van patiënten onderling te vergelijken én ze naast variaties van gezonde personen uit een database te leggen, kun je gericht naar de

ziektmakende variatie kijken. Op deze manier hopen wij in de toekomst de genetische factor te achterhalen."

"Verder gaan we met een speciaal MRI-onderzoek, *resting-state functionele MRI*, kijken naar de rustactiviteit van specifieke netwerken in de hersenen bij personen in de vroegste fase van de ziekte. Dit is een nieuwe vorm van functioneel MRI-onderzoek, waarin de proefpersonen tijdens het onderzoek juist geen geheugen- of andere denктаak moeten verrichten. De belangrijkste vraag bij dit onderzoek? Zijn er veranderingen in de hersenen detecteerbaar voordat de eerste symptomen optreden? Die kennis draagt er aan bij dat je in de toekomst het juiste tijdstip van behandeling kunt bepalen in een grootschalig therapeutisch onderzoek."

Expertise

Op welke manier hebben patiënten voordeel bij de expertise in het Erasmus MC? Kunnen zij bijvoorbeeld op de een of andere manier worden behandeld?

'Het kan tien, dertig of veertig jaar duren, maar dementie is een oplosbaar probleem'

"Nee, we hebben nog geen oorzakelijke behandeling," zegt Van Swieten, "maar als je de bepalende erfelijke eigenschappen niet kent, kun je niet eens denken aan therapieën. Met die genetische defecten hebben we dus de eerste stap gezet. Het kan tien, dertig of veertig jaar duren, maar ik ben ervan overtuigd dat dementie en dus ook de ziekte van Pick een oplosbaar probleem is. We moeten af van het fatalistische idee dat we een behandeling om dementie te voorkomen of af te remmen niet te ontwikkelen is. Er is alleen nog wel heel veel onderzoek voor nodig."

Wat er al wel is? Van Swieten: "Wij hebben medicatie om gedrag te beïnvloeden dat storend is voor de patiënt en zijn omgeving. Denk aan ontremming, dwangmatig gedrag of ongedurigheid, zoals voortdurend heen en weer lopen. De patiënt en zijn familieleden kunnen veel baat ondervinden van deze medicatie. Het doel is om de relatie tussen patiënt en zijn partner zo optimaal mogelijk te houden, zodat de patiënt zolang mogelijk in de thuissituatie kan blijven." ■

Gemiste diagnoses

Probleem met de ziekte van Pick is, dat het soms lang duurt voordat de juiste diagnose wordt gesteld. De aandoening begint sluipend, aanvankelijk wordt nogal eens gedacht aan overspannenheid of de ziekte van Alzheimer.

Neuroloog John van Swieten: "Pick en een aanverwante ziekte als Progressieve Supranucleaire Verlamming zijn zeldzame aandoeningen. Pick heeft bovendien veel overeenkomsten met de ziekte van Alzheimer. Niet verwonderlijk dus, dat menige huisarts de aandoening niet herkent en wij uiteindelijk de patiënt niet te zien krijgen. Wil je de zorg voor de patiënt volhouden, dan is het vooral voor de partner van belang dat die veel over de ziekte weet en ook specifiek wordt ondersteund door een zorgconsulent die bekend is met de gedragsproblematiek."