

# WETENSCHAP

**HERSENONDERZOEK** Neuropatholoog is een uitstervend beroep. Terwijl het werk – onderzoek van de hersenen van overledenen – vaak een onbekende doodsoorzaak aan het licht brengt. ‘Je ziet iets pas als je weet wat je moet zien.’

tekst **Malou van Hintum**

## Het laatste consult

Het is zeker géén Alzheimer”, zegt neuropatholoog Annemieke Rozemuller, meteen nadat ze het digitale aanwijsstokje van neuroloog Femke Bouwman heeft overgenomen. De neuropsycholoog, de neuroradioloog, de klinisch geneticus, de neuropsychiater, de directeur van het Alzheimercentrum en talloze promovendi, artsen en studenten die dit driemaandelijkse multidisciplinair overleg bijwonen, zijn een en al oor. Want de artsen die de 48-jarige mijnheer X hebben onderzocht, kwamen allemaal tot dezelfde conclusie: de ziekte van Alzheimer. Die conclusie hebben ze zojuist een voor een toegelicht. Maar nu blijkt uit het onderzoek dat Rozemuller naar zijn hersenweefsel deed, dat X slachtoffer was van iets anders: een zeldzame erfelijke wittestofziekte.

Obductiepathologie – onderzoek naar dode mensen – is belangrijk voor de wetenschap, maar minstens zo belangrijk voor de diagnostiek en behandeling van levende mensen. Tijdens ‘het laatste consult’ worden in ongeveer een derde van de gevallen nieuwe bevindingen gedaan. In ongeveer een op de vijf gevallen moet de oorspronkelijk vastgestelde doodsoorzaak worden bijgesteld. In een op de tien gevallen wordt een diagnose gesteld die belangrijke consequenties had kunnen hebben voor iemands behandeling. “Obductiepathologie is per definitie postmortale diagnostiek en heel belangrijk voor de kwaliteit van onze gezondheidszorg”, zegt patholoog Hans de Boer (UvA/AMC), mede-initiatiefnemer van de Hartenbank (zie kader).

Toch betaalt geen enkele zorgverzekeraar obducties, want die vallen buiten de Zorgverzekeringswet die zij moeten uitvoeren. “Je zorgverzekering eindigt automatisch als je overlijdt”, zegt Zorgverzekeraars Nederland. “En of iets in het basispakket zit, bepaalt Zorginstituut Nederland.”

Het Zorginstituut laat weten dat pathologisch onderzoek niet is gericht op genezing. Bovendien: “Het Zorginstituut heeft nooit over dit onderwerp geadviseerd, omdat het buiten onze aandacht en taken ligt.” De woordvoerder verwijst naar het ministerie van VWS. Uiteindelijk is het aan de politiek om de Zorgverzekeringswet zo te veranderen dat het laatste consult wel wordt betaald.

### Hersenplakjes

Een neuropatholoog bestudeert plakjes hersenweefsel (coupes) onder de microscoop. Het is een klassieke manier om hersenziekten op te sporen. Rozemuller is de enige neuropatholoog in Nederland die zich fulltime bezighoudt met neuro-degeneratieve ziekten. Ze doet voor de Nederlandse Hersenbank (NHB) jaarlijks ongeveer honderdvijftig obducties, voor het VUmc honderd. Daarnaast doet ze consul-



Annemieke Rozemuller.

ten voor anderen die haar hersenweefsel toesturen.

Er zijn naar schatting ongeveer zeventien neuropathologen in Nederland actief. Hun aantal is onduidelijk omdat ze nergens als zodanig staan geregistreerd. Dat komt doordat de meesten het er een beetje bij doen – ze zijn neuropatholoog en ‘gewoon’ patholoog – juist omdat ze voor hun neuropathologisch werk niet worden betaald. Rozemuller wordt gefinancierd vanuit de NHB, maar die heeft geen budget om haar opvolgers op te leiden. Vijf staan er in de startblokken. Maar het is de vraag of de neuropatholoog een opvolger heeft als ze over vijf jaar met pensioen gaat.

### Promovenda

Ze zal wel node worden gemist. Neuroloog Bouwman (VUmc en Alzheimercentrum): “Doordat we in gesprek zijn met de neuropatholoog kunnen we onze diagnosestelling verbeteren. Ook kunnen we nabestaanden vertellen wat hun naaste mankeerde. De neuropatholoog geeft het laatste consult en dat is klinisch heel relevant.”

Neuropsychiater Yolande Pijnenburg (VUmc): “Als neuropathologen niet eerder gevonden hersenafwijkingen beschrijven, kunnen we patiënten beter classificeren. Dat is belangrijk als je medicatie gaat testen, want dan wil je graag dat alle proefpersonen dezelfde pathologische achtergrond hebben. Als we zuivere medicijntrials kunnen doen, kunnen we ook vooruitgang boeken met het zoeken naar ziektemechanismen en het ontwikkelen van behandelingen.”

Rozemuller ontdekt bovendien soms nog niet beschreven hersenziekten, zoals neurocoeliakie: een samenhang tussen de auto-immuunziekte coeliakie (glutenintolerantie) en hersenafwijkingen. Die kwam ze op het spoor doordat ze na het overlijden van een patiënt met de arts belde en hoorde dat de vrouw behalve coeliakie ook sterke bewegingsstoornissen had en een afwijkend elektro-encefalo-

gram (EEG), dat de hersenactiviteit laat zien. Onder de microscoop zag ze welke immuuncellen sommige hersencellen hadden aangevallen die daarbij het loodje hadden gelegd, met de bovengenoemde klinische verschijnselen als resultaat.

Inmiddels is een promovenda aan het werk om de ziekte helemaal goed in beeld te krijgen. Doel is dat coeliakiepatiënten met veel pijn en evenwichtstoornissen in de toekomst niet meer naar huis worden gestuurd omdat artsen niets kunnen vinden en om die reden denken dat er niets aan de hand is. “Het is een heel onbekend ziektebeeld, zowel onder neurologen als onder andere neuropathologen. Terwijl deze mevrouw met ernstige zenuwpijnen is overleden”, zegt Rozemuller.

Zijn zulke ziekten dan zelfs met de geavanceerde scan-technologie van tegenwoordig niet in beeld te brengen? Nee, zegt hoogleraar neuroradiologie Frederik Barkhof (VUmc, University College London): “De neuropatholoog is nog steeds hard nodig.” Barkhof is bekend van de door hem ontwikkelde Barkhofcriteria, MRI-criteria om de diagnose MS te kunnen stellen. Hij werkte voor het eerst samen met een neuropatholoog tijdens zijn promotie, in de jaren negentig van de vorige eeuw.

“Wat ik deed was alle aan de NHB gedoneerde MS-hersenen meteen na het uitsnijden scannen, in plakken snijden en er MRI-opnamen van maken. Daarna ging ik terug naar de snijkamer om de stukjes uit te nemen die we op de scans zagen, en die vervolgens onder de microscoop te leggen. Zo leerden we te begrijpen wat we op een scan wel en niet kunnen zien.”

Neuroradiologen kunnen de complete hersenen van iemand (ook) bij leven zien; ze hebben overzicht. De neuropatholoog kijkt heel gedetailleerd, op het niveau van cellen of eiwitten naar een beperkt aantal hersencoupees van een overleden hersendonor. “Scans hebben een resolutie van 1 millimeter, door de microscoop kun je kijken naar een duizendste daarvan”, licht Barkhof toe. Is dat echt nodig? Ja, zegt hij: “Voor ons is dat essentieel. Als we die feedback niet meer hebben, kan dat leiden tot diagnoses die niet kloppen en behandelingen die niet gerechtvaardigd zijn.” De neuropatholoog en de neuroradioloog leren van elkaar en hebben elkaar nodig. De een kan voor een goede diagnostiek en behandeling net zo min worden gemist als de ander.

### Mijnheer X

Rozemuller kon mijnheer X onderzoeken omdat hij hersendonor was: na zijn overlijden gingen zijn hersenen naar de NHB. Dat de artsen de zeldzame ziekte waaraan hij leed niet op hun netvlies kregen, kwam om te beginnen doordat de symptomen van deze ziekte erg lijken op die van de ziekte van Alzheimer. Rozemuller loopt het rijtje langs: gedragsstoornissen, dementie, depressie, epilepsie, suïcidale neigingen, agitatie, agressie en verlies van



Een onderzoeker toont menselijke hersenen.

## Rozemuller ontdekt soms nog niet eerder beschreven hersenziekten

spraak. Vergelijk dat met X's klachten: hij had onder meer woordvindingsproblemen die leidden tot boosheid en frustratie, hij voerde dwanghandelingen uit, maakte kwetsende opmerkingen tegen zijn naasten, was impulsief. Hij kon niet plannen, was gestopt met autorijden, had moeite met de bediening van apparaten en het smeren van een boterham. Hij had geheugenproblemen en was trager gaan lopen.

Daarnaast leken zowel het neuropsychologische als het neuroradiologische onderzoek te wijzen op de ziekte van Alzheimer. De neuropsycholoog zag geheugenproblemen en cognitieve beperkingen, en constateerde taalproblemen. De neuroradioloog zag afgestorven zenuwcellen in het hersengebied dat verantwoordelijk is voor de integratie van onder meer ruimtelijke, auditieve en visuele informatie en het aansturen van bewegingen van handen en armen. Ook waren er op de scans enkele specifieke witte stof-afwijkingen te zien (door witte stof-verbindingen kunnen hersengebieden met elkaar communiceren).



FOTO FRANK MULLER, HH

Veranderingen in witte stof komen voor bij verschillende neurodegeneratieve aandoeningen, ook bij de ziekte van Alzheimer.

Omdat Rozemuller veel gedetailleerder naar het weefsel kijkt, ontdekte ze dat de afgestorven zenuwcellen in werkelijkheid een vermindering van de witte stof waren. Toen ze daarop inzoomde, zag ze zwellingen in axonen (uitlopers van zenuwcellen die elektrische impulsen geleiden) die maar bij één, zeer zeldzame ziekte voorkomen. Neuropathologisch onderzoek kan dus aantonen dat onder klinisch sterk op elkaar lijkende symptomen heel verschillende hersenprocessen kunnen schuilgaan, en dus andere ziekten. Mijnheer X is er een voorbeeld van.

De artsen trekken tijdens het multidisciplinair overleg ten minste twee conclusies op basis van Rozemullers verhaal: vaker genetische screening doen omdat ze deze ziekte klinisch kennelijk niet kunnen herkennen, en nog preciezer naar witte stof-afwijkingen op scans kijken. "Als je de MRI's steeds terugkoppelt met wat je post mortem vindt, kan de MRI zich verbeteren. Andersom kunnen een scan en een clinicus mij weer op het goede spoor zetten, doordat ik beter weet hoe ik moet kijken en waar ik moet zoeken", zegt Rozemuller.

Die voortdurende kennisuitwisseling verbetert de diagnostiek en daar profiteren patiënten van. Neuroloog Bouwman wil Rozemuller dan ook niet kwijt: "Je ziet iets pas als je weet wat je moet zien, en daarvoor is de neuropathologie hard nodig. Dan kunnen we echt zien wat er in het weefsel gebeurt."

## Hartenbank kan plotse hartdood voorkomen

In Nederland sterven jaarlijks ruim negenhonderd mensen jonger dan 45 jaar aan een plotselinge hartstilstand. Wat was er met deze mensen aan de hand? "Dat weten we meestal niet",

zegt patholoog Hans de Boer (UvA/AMC). "Om zo'n acuut overlijden te kunnen begrijpen, moeten we een obductie verrichten en het hart op weefselniveau onderzoeken. Scans geven hierover onvoldoende informatie." Daarom pleit De Boer – samen met Nederlandse cardiologen, cardiovasculair pathologen en het Durrer Centre for Cardiovasculair Research van het Netherlands Heart Institute – voor het opzetten van een Hartenbank. Want net zoals bij de hersenen het geval is, kun je ook een ziek hart pas na iemands overlijden (post mortem) echt goed onderzoeken.

Post mortem onderzoek van het hart kan bijvoorbeeld erfelijke hartspierziekten of zogeheten geleidingsstoornissen aan het licht brengen. Dat zijn aangeboren ziekten die het functioneren van de hartspier aantasten. Van deze aandoeningen kun je drager zijn zonder het te weten. Ze hoeven geen merkbare klachten te veroorzaken, maar op een dag val je wel

ineens dood neer. De Boer: "Post mortem diagnostiek bij plotselinge hartdood van jonge mensen is niet alleen zinvol voor het stellen van een diagnose, maar ook voor de familieleden van de patiënt, want een deel van hen heeft dezelfde aandoening. Daarbij gaat het vaak om

*De familie weet vaak niet hoe waardevol obductie is of moet die zelf betalen*

goed behandelbare ziekten." Deze ziekten kun je alleen met een obductie vaststellen, maar die vindt vaak niet plaats. "De familie krijgt meestal niet te horen hoe waardevol die is, of moet deze deels zelf betalen", zegt De Boer. "Terwijl obductie heel belangrijk is voor de nabestaanden, want zij zijn mogelijk drager

van een potentieel dodelijke aandoening die we kunnen behandelen."

Postmortale diagnostiek is daarnaast belangrijk voor het beter begrijpen van bepaalde hartafwijkingen, zoals een slecht aangelegde hartspier. De Boer: "Van veel van zulke ziekten kennen we de onderliggende mechanismen onvoldoende. We willen daarom graag post mortem harten onderzoeken, zodat we op basis van onze bevindingen behandelingen en screeningsinstrumenten kunnen ontwikkelen. Ook daar profiteren nog levende patiënten van."

Om postmortale diagnostiek binnen de Hersen- en (toekomstige) Hartenbank vergoed te krijgen, wordt er door de initiatiefnemers van de Hartenbank samen met de directeur van de Nederlandse Hersenbank Inge Huitinga gewerkt aan een zogeheten Health Deal. Health Deals zijn bedoeld om belangrijke vernieuwingen in de zorg verder op weg te helpen door verschillende betrokken partijen samen te brengen. Zij moeten met financiering over de brug komen, want ook dit initiatief valt buiten het takenpakket van de zorgverzekeraars en van Zorginstituut Nederland.