

Verandering in hersenen bij dragers van FTD-gen

In het vierde jaar van haar studie geneeskunde deed Elise Dopper (26) een onderzoekstage op de afdeling neurologie van het Erasmus MC. "Van tevoren trok onderzoek in het algemeen mij helemaal niet, maar het bleek veel leuker dan ik dacht", vertelt Elise. Zo leuk, dat ze haar co-schappen uitstelde om promotieonderzoek te doen naar hersenveranderingen bij frontotemporale dementie (FTD).

FTD is na de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende vorm van dementie bij mensen onder de 65 jaar. In sommige gevallen is de ziekte erfelijk bepaald, waarbij een erfelijke eigenschap die de ziekte veroorzaakt door een ouder kan worden doorgegeven aan het nageslacht. Maar laten dragers van zo'n eigenschap, die nog geen ziekteverschijnselen hebben ontwikkeld, al hersenveranderingen zien?

Erfelijke eigenschap

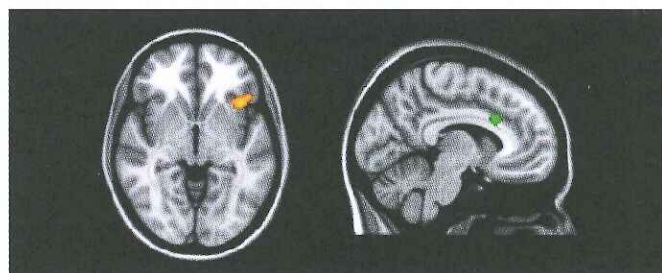
Elise Dopper onderzocht tachtig gezonde familieleden van patiënten met familiale FTD. "Aan de hand van een anonieme DNA-test hebben we de deelnemers verdeeld in twee groepen: een groep met een erfelijke eigenschap die uiteindelijk tot FTD leidt en een groep zonder deze eigenschap", vertelt Elise. Alle deelnemers ondergingen een neuropsychologisch onderzoek en een aantal scans, waaronder een reguliere MRI, een fMRI (scan die de hersenactiviteit meet), een ASL (scan die de doorbloeding van de hersenen in kaart brengt) en een DTI (scan die de verbindingbanen tussen hersenregio's laat zien). Het neuropsychologisch onderzoek en de scans worden na twee jaar en na vier jaar herhaald.

Verschillen

"Op neuropsychologisch vlak, dus op het gebied van onder andere geheugen, taal en planning, was er geen verschil tussen de groep met een erfelijke afwijking en de gezonde controlegroep. Maar er was wél verschil tussen de groepen op de scans die de hersenactiviteit meten en die de verbindingbanen tussen hersenregio's in kaart brengen. Dit betekent dat de communicatie tussen bepaalde hersengebieden al is verstoord voordat iemand ziek wordt", legt Elise uit. Ze is momenteel bezig met de analyse van de follow-up scans na twee jaar. De analyses zijn nog niet afgerond, maar er lijkt een verschil tussen de groepen te zijn in hoe de hersenen zich in die twee jaar tijd hebben ontwikkeld. Dat de hersenen van de dragers veranderen voordat de eerste ziekteverschijnselen optreden is belangrijk om te weten. Elise: "Het betekent dat je wellicht ook gezonde mensen met een verhoogd risico op de ziekte moet behandelen, als er een therapie beschikbaar komt. Met behulp van deze scans kan mogelijk worden bepaald op welk moment een therapie het beste kan worden gestart."

Gemotiveerd

Het onderzoek naar FTD heeft Elise gegrepen. "Het is zo'n apart en ingrijpend ziektebeeld", vertelt ze. "Mensen kunnen hun hele persoonlijkheid kwijtraken, vaak al op jonge leeftijd. Het heeft een enorme impact op de partner, de kinderen en andere naasten. Ik heb inmiddels een goede band gekregen met de families die meedoen aan de studie. Deelnemen aan zo'n onderzoek kan heel erg confronterend zijn, maar eigenlijk is iedereen ontzettend gemotiveerd. Ze zien



de ziekte bij hun familieleden en weten dat ze mogelijk drager zijn van een erfelijke eigenschap, die ze ook weer kunnen doorgeven aan hun eigen kinderen. Bij bewezen erfelijkheid is die kans zelfs vijftig procent.”

Hoopvol

Het onderzoek naar FTD heeft de laatste jaren een enorme vlucht genomen. “Een medicijn vinden dat de ziekte kan voorkomen of genezen is tijdrovend, maar er is een aantal ontwikkelingen die hoopvol stemmen”, aldus Elise. “Zo zijn er inmiddels drie genetische afwijkingen geïdentificeerd die leiden tot de ziekte. Deze ontdekkingen bieden inzicht in het ziekteproces van FTD en dat is belangrijk voor het vinden van een aangrijpingspunt voor medicatie.”



Wat is frontotemporale dementie?

Bij frontotemporale dementie (FTD) zijn de voorste hersengebieden, bestaande uit de frontale en temporale kwabben, aangedaan. De ziekte wordt gekenmerkt door geleidelijk toenemende gedragsveranderingen en problemen met taal en uitvoerende functies. Geheugenproblemen kunnen aanwezig zijn, maar spelen meestal geen prominente rol. Meestal treden de eerste ziekteverschijnselen op wanneer mensen tussen de 40 en 60 jaar zijn, maar er zijn ook enkele zeldzame gevallen bekend waar de patiënt jonger dan 30 jaar was.

FTD kan worden onderverdeeld in een gedragsvariant en een taalvariant. De gedragsvariant van FTD (bvFTD) begint met geleidelijke, maar duidelijke persoonlijkheids- en gedragsveranderingen. Gedragsveranderingen kunnen bijvoorbeeld bestaan uit ontremming, verminderde interesse en initiatiefverlies (apathie) of dwangmatigheid. Mensen met bvFTD hebben vaak geen inzicht in hun ziekte. De taalvariant, ook wel primair progressieve afasie (PPA) genoemd, kent drie subtypes. Bij semantische dementie (SD) staan woordvindproblemen en het vergeten van de betekenis van woorden op de voorgrond. Patiënten hebben vaak nog een vloeiende spraak, maar deze is betekenisarm en bevat veel opvulwoorden, zoals ‘dinges’ en ‘je weet wel’. Progressieve niet-vloeiende afasie (PNFA) wordt gekenmerkt door een niet-vloeiende, hakkende spraak en problemen met grammatica. Bij logopenische progressieve afasie (LPA) hebben mensen een trage spraak met veel pauzes waarin ze zoeken naar het juiste woord, terwijl het taalbegrip meestal intact is.

Erfelijk?

30 tot 50% van de patiënten met FTD hebben één of meer familieleden met dementie of een verwante aandoening. In 10 tot 30% van de gevallen is er sprake van een duidelijk familiair voorkomen van FTD. In een deel van deze families is een erfelijke afwijking in het zogenaamde MAPT, programuline (GRN) of C9orf72-gen aantoonbaar.