

Spinozapremiewinnaar Marjo van der Knaap droomt over MRI's

# Wijs in wittestofziekten

Lucas Mevius,  
journalist

In juni werd bekend dat hoogleraar kinderneurologie aan het VUmc Marjo van der Knaap de NWO-Spinozapremie 2008 krijgt. Ze ontvangt de prijs, anderhalf miljoen euro, voor haar onderzoek naar wittestofziekten bij kinderen. De meeste daarvan zijn nog niet te behandelen.



**O**p de vraag waarom zij twintig jaar geleden met onderzoek naar wittestofziekten begon, antwoordt Van der Knaap (50) dat zij daarvoor geen speciale reden had. 'Ik was in opleiding tot neuroloog en hield erg van morfologie, van vormen, kijken en MRI. Toen ik in 1987 in het VUmc kwam voor een stage MRI-hersenen, vroeg professor Valk mij of ik aan wittestofziekten wilde werken. Dat leek me interessant. Zo ben ik er ingerold.'

## Onopgelost

Van der Knaap maakte in de jaren tachtig de introductie van MRI mee. 'Wittestofziekten zijn goed aantoonbaar met MRI. Alleen bestond het idee dat afwijkingen in de hersenen niet specifiek waren. Onze eerste grote bijdrage is dat we aantoonde dat de diagnostische specificiteit van MRI hoog is. Patiënten met dezelfde ziekte hebben ook hetzelfde MRI-patroon. We kijken naar de locatie van afwijkingen in de hersenen, hoe deze eruitzien en hoe ze zich op verschillende MRI-pulssequenties gedragen. Vervolgens is gecomputeriseerde MRI-patroonherkenning ontwikkeld, waardoor het nu ook mogelijk is om met MRI het type wittestofziekte vast te stellen.'

Marjo van der Knaap: 'Kennelijk heb ik een knobbel voor patroonherkenning.'

beeld: De Beeldredactie, Marco Okhuizen

Van der Knaap is sneller in het stellen van de diagnose dan de computer. 'Soms hoef ik de MRI maar half uit de map te halen om te weten wat er speelt. Sinds 1987 heb ik misschien wel 100.000 MRI's gezien. Ik droom over MRI's. Bij het invoeren in de computer beoordelen we de MRI op zestig punten. Dat heb ik zoveel gedaan, dat ik er goed in ben getraind. De basis van mijn werk is MRI - altijd geweest ook.' Het nieuwe onderzoeksveld maakte veel los, vertelt Van der Knaap. 'Begin jaren negentig stuurde de hele wereld ons MRI's van onopgeloste gevallen, die wij vervolgens ook niet konden oplossen. Daarop zijn we patroonherkenning gaan toepassen. Als bekende ziekten zich presenteren met homogene en kenmerkende MRI-patronen, moet het mogelijk zijn om nieuwe ziekten te vinden aan de hand van andere homogene en kenmerkende MRI-patronen. Dat werd onze succesformule.'

#### Niet ijdel

'Kennelijk heb ik een knobbel voor patroonherkenning. Soms zie ik patronen die zo kenmerkend zijn, dat ik maar twee patiënten nodig heb om zeker te weten dat het een nieuwe ziekte is. Dan is het wachten op meerdere patiënten.' Actief op zoek gaan doet Van der Knaap niet; ze heeft het al druk genoeg met haar werk als kinderneuroloog. 'Onderzoek is ook werk, maar de patiëntenzorg gaat voor. Als een moeder belt omdat het niet goed gaat met haar kind, is dat altijd belangrijker dan een artikel schrijven.' Haar afdeling ontvangt jaarlijks ongeveer 650 aanvragen voor second opinions vanuit de hele wereld.

Van der Knaap werkt hard, standaard zes dagen per week, tussen zestig en zeventig uur. 'Ik ben in geen jaren op vakantie geweest. Als ik drie weken wegga en niet naar mijn e-mail kijk, moet ik er daarna meer dan 750 lezen. Dat doe ik dus niet. Ik zit er ook niet mee.'

De laatste jaren zijn er veel publicaties waaraan Van der Knaap verbonden is. 'Ik was de enige drijvende kracht achter die publicaties. Ik heb lang gedacht dat dat niet erg was. Als het onderzoek aan het VUmc naar wittestofziekten bij kinderen na mij zou instorten, had ik fundamenteel bijgedragen aan het kennisniveau in de wereld. Van die gedachte ben ik teruggekomen. Er is nu een nieuwe kinderneuroloog aangenomen, Nicole Wolf uit Heidelberg. Zij is ook veel bezig met wittestofziekten. Voor het

eerst heb ik iemand naast me die een deel van het werk draagt.'

Megalencefale leuko-encefalopathie met subcorticale cysten (MLC) wordt inmiddels ook wel de 'Van der Knaap-ziekte' genoemd. Van haar hoeft dat niet zo. 'Als je meerdere ziekten als eerste beschrijft, gaan mensen denken dat alles wat je beschrijft één ziekte is. Ik kreeg ooit een artikel ter beoordeling waarin de ziekten *vanishing white matter* (VWM) en MLC door elkaar werden gebruikt als Van der Knaap-ziekte. Toen heb ik een brief geschreven: *'forget about Van der Knaap Syndrome'*. Ik ben niet ijdel. Laten we de ziekten gewone namen geven.'

#### Rampzalig

Een andere belangrijke bijdrage van Van der Knaap is het identificeren van meerdere genen die verantwoordelijk zijn voor de door haar ontdekte ziekten. 'In het AMC zijn we begonnen met DNA verzamelen. Na mijn benoeming als hoogleraar aan de VU, ben ik met geneticus Jan Pronk gaan praten. Hij werd enthousiast toen hij zag hoe wij patiënten diagnosticeren. Samen zijn we verdergegaan met koppelingsonderzoek. Dat is sterk afhankelijk van fenotypedefiniëring. Als dat niet goed doet, werk je aan verschillende ziekten en vind je nooit de betreffende genen. Ik ben daar erg streng in. Mijn ingangscriterium is altijd MRI. Aan de buitenkant kan een patiënt hetzelfde fenotype hebben, maar als de MRI niet gelijkend is, sluit ik de patiënt uit van het onderzoek.'

Genetische ontdekkingen leiden niet direct tot nieuwe behandelingen, maar dragen wel bij aan de diagnostiek. 'Als een kind progressief achteruitgaat, dreigt te overlijden en niemand weet waardoor, dan is dat een rampzalige situatie. Heb je de ziekte gedefinieerd, dan kun je tegen de ouders zeggen hoe die heet en wat het beloop is. Als je ook het gen vindt, kun je prenatale diagnostiek en dragerschaponderzoek bieden en de ouders vertellen hoe de erfmodus en de herhalingskans is. Maar het kind overlijdt nog steeds.'

Genetische ontdekkingen geven ook inzicht in ziekten als VWM. 'Het was ongehoord dat het defect bij VWM in een huishouden zit dat eiwitsynthese initieert. Eerst dachten we dat dit gen onmogelijk verantwoordelijk kon zijn voor een hersenziekte, omdat het gen een voorwaarde is voor leven. Zonder eiwitsynthese leef je niet. Patiënten met VWM hebben kleine mutaties waardoor er één verkeerd aminozuur in het initiatie-eiwit terecht komt. We weten niet waarom dat tot hersenafwijkingen leidt.'

***'Ik was de enige drijvende kracht achter onze publicaties'***

Het vinden van verantwoordelijke genen is voor Van der Knaap een bevestiging van haar eerdere werk. 'Men geloofde me aanvankelijk niet. Als ik een nieuwe ziekte ontdekte, was het moeilijk een artikel gepubliceerd te krijgen als de genen niet bekend waren. Nu is het logisch om aan de hand van MRI-opnamen nieuwe ziekten te definiëren.'

#### Rolstoel

Het merendeel van de wittestofziekten is niet te behandelen. Bij sommige is een beenmergtransplantatie in een vroeg stadium een optie, maar bij de meeste wittestofziekten is geen behandeling mogelijk. Ziekten als X-gebonden adrenoleukodystrofie en metachromatische leukodystrofie zijn te behandelen met beenmergtransplantaties, maar het eerste kind in een gezin is in principe altijd verloren. Omdat de diagnose laat wordt gesteld, is de ziekte meestal al vergevorderd.

Bij X-gebonden adrenoleukodystrofie kan transplantatie in een vroeg stadium succesvol zijn. Afwijkingen kunnen zelfs verdwijnen. Bij metachromatische dystrofie varieert het beloop na behandeling. 'Het IQ van een succesvol getransplanteerd kind kan zakken van 120 naar onder de 50. Het kind kan in een rolstoel

terechtkomen. Het beloop is gemodificeerd en langzamer, maar de vraag is wat je ermee wint. Maar we starten wel allerlei behandelingen zodat het kind een goede kwaliteit van leven heeft, in een goede conditie blijft en geen pijn heeft.'

Voor de behandeling voor de wittestofziekte VWM denkt Van der Knaap aan gliavorloperceltransplantatie. Het idee hiervoor ontstond bij onderzoek naar de hersenen van overleden patiënten. 'In de witte stof waren vooral de glia aangedaan; de zenuwcellen zelf waren intact. Bij muizen met VWM wil ik transplantatie testen, en dan niet bij knock-outmuizen, want die zijn niet levensvatbaar omdat bij hen geen eiwitsynthese mogelijk is. Het is nog niet gelukt chimaere muizen met kiemcelmutaties te ontwikkelen. De volgende generatie zou dan volledig drager zijn. Als je die met elkaar kruist, krijg je zieke muizen.' Hoe lang zoiets duurt, durft Van der Knaap niet met zekerheid te zeggen. 'De ervaring is dat onderzoek altijd langer duurt dan gepland.'

#### Geen geld

Soms ziet Van der Knaap een patiënt laat door dat een specialist deze te lang bij zich houdt. 'Als ik dan na twee jaar de MRI zie en meteen

Van der Knaap: 'Soms hoef ik de MRI maar half uit de map te halen om te weten wat er speelt.'



## BOB en de patiënt

Twee jaar geleden is onze naam veranderd. We heten nu Tergooizekenhuizen. Overal waar wij dat konden, hebben we de naam veranderd. Maar niet op de snelweg A1, want daar gaat Rijkswaterstaat over. En Rijkswaterstaat wil 'Gooi-Noord' niet vervangen door 'Tergooi'. Het liefst zouden ze helemaal geen ziekenhuisverwijzingen langs de snelweg willen. Patiënten moeten eerst de wegenkaart maar raadplegen, vindt Rijkswaterstaat, dan vinden ze Blaricum vanzelf wel. 'En bij spoed dan, of bij paniek?', riepen wij nog. Tevergeefs. Eigenlijk wil de rijksdienst sowieso minder borden langs de snelweg. Minder borden? En al die verwijzingen naar attractieparken dan? En het bord Berlijn en Kopenhagen (773 km!) op diezelfde A1 bij Amsterdam? Of de oplichtende tekst 'BOB jij of BOB ik?' boven de snelweg? Zou een buitenlander die deze gele letters ziet oplichten niet denken dat er een ernstig ongeluk is gebeurd? Die vraagt geschrokken aan zijn medereiziger om vlug in het reiswoordenboek op te zoeken wat 'BOB' betekent. En daar zal hij niet wijzer van worden. Met Rijkswaterstaat komen we er niet uit. De rechtbank stelde ons in hoger beroep in het gelijk, maar ook dat kan Rijkswaterstaat nog niet overtuigen. Waarschijnlijk moeten we binnenkort weer in beroep. Er zijn zelfs Kamervragen over gesteld. De overheid wil de patiënt centraal stellen. Het kabinet zal hier zelfs een nieuwe patiëntenwet aan wijden. Misschien moeten we eens simpel beginnen. We wilden toch minder bureaucratie? De patiënt is meer gebaat bij een ziekenhuisbord dan bij wie er BOBt. En het risico dat een automobilist met spoed naar een ziekenhuis moet, is vele malen groter dan dat hij op weg is naar Kopenhagen.

Claudia Zuiderwijk,  
ziekenhuisbestuurder

de diagnose weet, dan vind ik dat vervelend. Het is ook niet nodig. Artsen die een patiënt met een wittestofziekte tegenkomen, kunnen de MRI direct opsturen. Dat scheelt patiënt en familie veel tijd en spanning. Ik vraag er geen geld voor en ben ook niet uit op het "krijgen" van de patiënt. Hooguit zou ik vragen of ik hem mag zien. Maar als een arts dat niet wil, dan hoeft dat niet. Ik zal wel altijd zeggen wat ik denk dat het is.'

Maar hoe is het om een dokter te zijn die patiënten zo weinig te bieden heeft? 'Ik zit er niet zo mee; ik ben niet schuldig en ook niet nalatig. Daarnaast vind ik mijn werk heel motiverend, mijn hart gaat ervan open. Ik word erdoor aangetrokken. Als ik geen kinderneuroloog was geworden, was ik demente bejaarden gaan helpen. Die worden door iedereen uitgespuugd. Ik ben nooit dokter geworden om mensen beter te maken. Iedereen heeft narigheid in zijn leven. Patiënten die bij mij langskomen, hebben veel serieuzere problemen, over leven en dood.'

### Duchenne-gen

Met de Spinozapremie wil Van der Knaap de focus van het onderzoek verschuiven naar de behandeling van wittestofziekten. 'In de geneeskunde zit een groot gat tussen het vinden van een gen en behandeling. Het Duchenne-gen is bijvoorbeeld al twintig jaar bekend. Mogelijk is er nu een idee hoe we de ziekte milder kunnen maken. Intussen zijn er alweer drie nieuwe wittestofziekten waarvoor de genen nog moeten worden gevonden.'

In de jaren negentig was er over de helft van de wittestofziekten veel onduidelijkheid, ongeveer een derde daarvan is opgelost. Van der Knaap: 'Zo voelt het in de praktijk niet. Mensen blijven MRI's van onoplosbare gevallen sturen.' Wat doet de anderhalf miljoen euro van de Spinozapremie op het budget? 'Het is niet veel, maar wel een prachtige hefboom om dingen voor elkaar te krijgen. We starten nu met onderzoek dat daarna met ander geld overeen moet worden gehouden. Ik heb nooit op de Spinozapremie gehoopt. Zo zit ik niet in elkaar. Ik ben niet erg positiegevoelig en focus vooral op mijn werk. Ook voor andere prijzen die ik ontving, heb ik niets gedaan. Behalve goed werk leveren dan.'



*'Ik ben nooit dokter geworden om mensen beter te maken'*