



THEMADAG HERSENSPINSELS

Marian van Roon
Bas Frielings
Karin van den Oever

namens de commissie Themadagen

Op 11 april is er wederom een themadag georganiseerd, waarin dit keer het brein centraal stond en het Nederlands Herseninstituut als gastheer optrad.

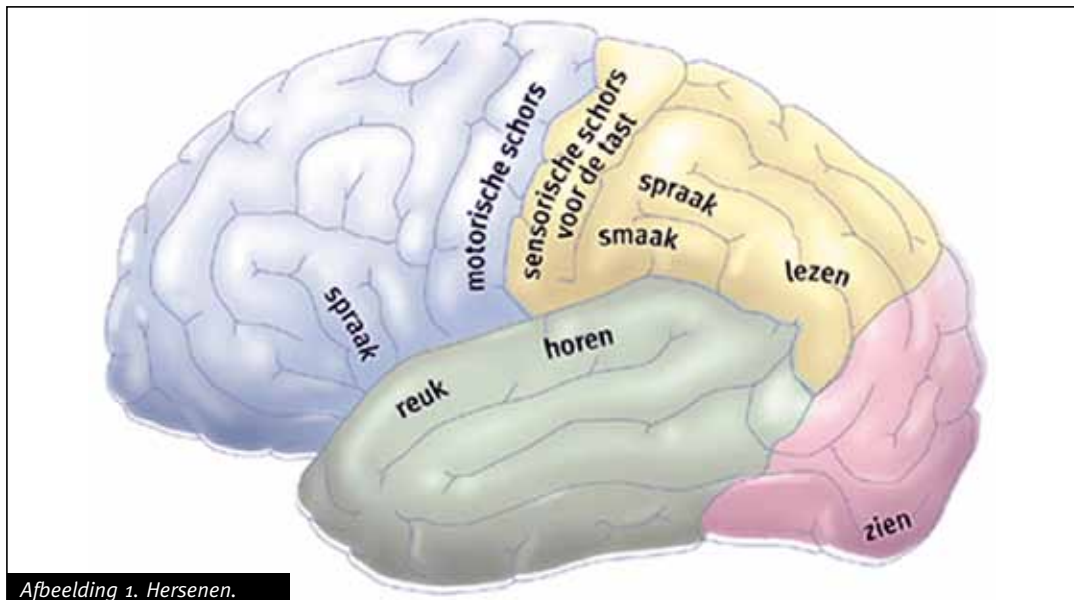
Na de opening en het welkomstwoord door de voorzitter van de commissie, Miranda Cozijnsen, werd de inleiding verzorgd door niemand minder dan Dick Swaab, internationaal bekend als hersenonderzoeker. Dick Swaab stipte alle onderwerpen van de sprekers van deze dag even aan, waarin de verschillende fasen van de ontwikkeling van de hersenen tijdens een mensenleven werden doorgenomen.

Dick Swaab

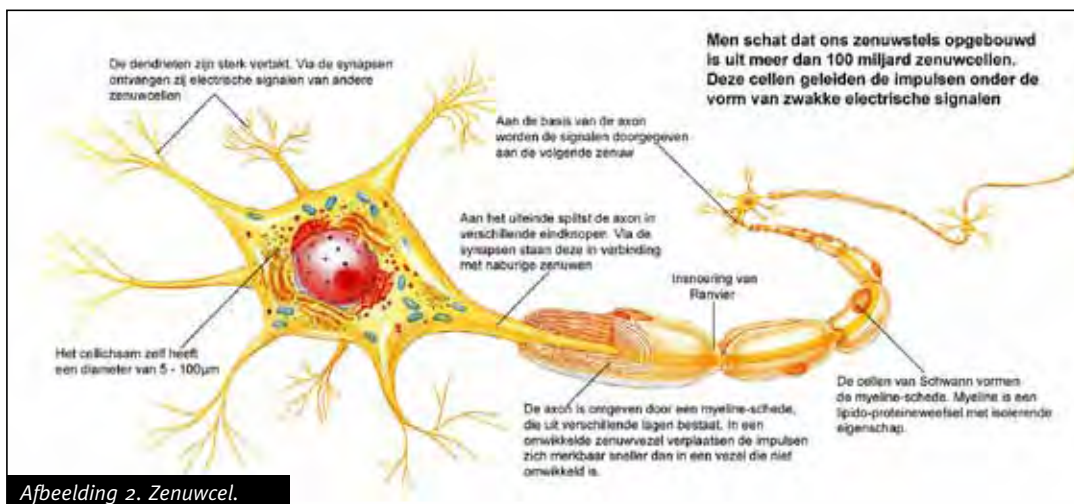
In de eerste vier levensjaren van een mens worden er grote hoeveelheden hersencellen aangemaakt. De hersencellen kunnen in een vroeg stadium aangetast worden, namelijk al in de baarmoeder. Een voorbeeld hiervan is het gebruiken van het middel clonidine tijdens de zwangerschap, dat de droomslaap kan onderdrukken. Hierdoor kunnen de kinderen gedragsstoornissen gaan vertonen. Waarmee ook meteen het belang van slaap op het functioneren van de hersenen wordt aangetoond. Ook na de geboorte kan de ontwikkeling van het brein bij kinderen verstoord worden door bijvoorbeeld het gebruik van medicatie, alcohol, tekort aan voeding, straling etc. Ook door fysieke oorzaken kan schade ontstaan, denk hierbij aan ongelukken en vechten (Mohammed Ali, een bokslegende die rond zijn veertigste levensjaar Parkinson ontwikkelde). Daarnaast zijn genetische afwijkingen bekend die de ontwikkeling van de hersencellen kunnen verstoren. Kortom, niet alleen genetica maar ook de omgeving is belangrijk in het ontwikkelen van de hersenen.

Bij een ziekte als Alzheimer vermindert de hersenfunctie steeds meer door het ontstaan van plaques (eiwitklonten) en krimpt het brein. Je gaat als het ware terug in de ontwikkeling. Het kortetermijngeheugen wordt eerst aangetast, gevolgd door het langetermijngeheugen waarbij de oudste herinneringen als laatste verdwijnen. In het laatste stadium van de ziekte verdwijnt de glimlach, terwijl dat een van de eerste dingen is die een baby ontwikkelt (ongeveer op vier weken).





Afbeelding 1. Hersenen.



Afbeelding 2. Zenuwcel.

- Tussendoor gaf Dick Swaab nog een aantal wijze lessen:
- Krankzinnigheid is erfelijk, je krijgt het van je kinderen.
 - Wees aardig tegen je kinderen, zij zoeken later het verzorgingstehuis voor je uit.

Elly Hol

Elly Hol, hoofd afdeling ‘Astrocyt Biologie & Neurodegeneratie’ bij het Nederlands Herseninstituut hield vervolgens een presentatie over afvalverwerking en de sterren van het brein. Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie, waarvan de oorzaak bij de meeste patiënten nog onbekend is. Wel is er bekend dat er in de hersenen van Alzheimerpatiënten plaques ontstaan. Plaques zijn geklonterde eiwitten die blijven plakken. Proteasoom, een groot eiwitcomplex, heeft als belangrijkste functie andere eiwitten, die overbodig of beschadigd zijn, af te breken (afvalverwerking). Een theorie waarom Alzheimer ontstaat, is dat de afvalverwerking door proteasomen niet goed werkt en er daardoor plaques ontstaan die de hersenfunctie aantasten. Er werd dan ook gedacht dat het activeren van het proteasoom zou kunnen bijdragen

aan het verminderen van de vorming van plaques.

Rondom plaques bevinden zich ook astrocyten (stervormige vertakte gliacellen), de stamcellen in het brein die een belangrijke rol spelen in het goed functioneren van ons brein. Bij het ontstaan van plaques reageren de astrocyten met een ontstekingsreactie. Er wordt nu onderzocht of de ontstekingsreactie door de astrocyten plaquevorming stimuleert of juist afremt. De ontstekingsreactie zou kunnen bijdragen aan de plaquevorming. Om dit te onderzoeken wordt er gebruik gemaakt van een muismodel met een genetische modificatie waarvan bekend is dat de genafwijking Alzheimer bij mensen veroorzaakt. In dit muismodel wordt de activiteit van het proteasoom geremd om zo de ontstekingsreactie te verminderen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of dit effect heeft op de vorming van het aantal plaques.

Ruben Eggers

De volgende spreker was Ruben Eggers, biotechnisch analist bij het Nederlands Herseninstituut, die een voordracht gaf over neuroregeneratie. Neurodegeneratie is het verdwijnen van neuronen, de zenuwcellen, en leidt tot het ontstaan van zenuw schade. Neuroregeneratie is het herstel van zenuwcellen en hopelijk dus ook van herstel van zenuw schade. Zenuw schade kan ontstaan door verkeersongelukken, vallen, steek- en schotwonden, duikongelukken en sport.

Zenuwcellen bevinden zich in het centraal zenuwstelsel (hersenen) en ruggenmerg en hebben lange uitlopers (axonen) die contact hebben met een spier. Bij een blokkade tussen axon en spier kan er geen signaal meer worden doorgegeven, waardoor er verlamningsverschijnselen optreden. Het is heel moeilijk voor zenuwcellen om door littekenweefsel heen te groeien waardoor herstel vaak niet of nauwelijks optreedt. Op de afdeling neuroregeneratie wordt onderzoek gedaan welke factoren een positieve of negatieve invloed hebben op het herstel van beschadigde zenuwen. Hiervoor wordt onder andere gebruik gemaakt van het centrale wortel avulsiemodel bij ratten en muizen, waarbij een zenuw op de verbindingsplaats bij het ruggenmerg wordt afgescheurd en vervolgens behandeld wordt. Daarbij wordt onderzocht in hoeverre herstel optreedt. Momenteel wordt geëxperimenteerd met het toedienen van virale vectoren, die lokaal groeistimulerende eiwitten produceren.

Er zijn verschillende manieren om te testen of de dieren na behandeling herstel van verloren functies hebben. Dit kan bv met behulp van de catwalk gait analyse, waarbij het dier over een glasplaat loopt en ledlampjes laten zien waar de pootjes neergezet worden en met hoeveel druk (Afb. 3). Ook de ankle angle kinematics laat zien hoe het dier loopt. Hierbij worden stipjes op de zijkant van de poot van het dier gezet. Door gebruik te maken van een raster tijdens het filmen kan de hoek waarin de poot zich beweegt berekend worden. Met de footflick-test wordt het gevoel van de zenuwen getest. Er wordt een klein stroompje gegeven, waarbij het dier zijn poot zal optrekken bij goed functionerende zenuwen. Daarnaast worden ook histologische bepalingen gedaan om op zenuwniveau te kijken.



Afbeelding 3. Catwalk gait analyse. »

Het toedienen van groeibevorderende eiwitten door middel van virale vectoren laat groei van axonen zien, het probleem echter is dat de axonen in het behandelde gebied blijven en daar niet aan voorbij groeien. Daarom wordt er onderzocht of dit verbeterd kan worden door het reguleren van het aan- en uitzetten van de genexpressie (activatie van de eiwitten). Deze regulatie van genexpressie wordt mogelijk door de genexpressie te activeren/deactiveren met behulp van doxycycline, een antibioticum dat toegediend kan worden in het drinkwater. Toevoegen van antibiotica stopt de activatie van de toegediende groeibevorderende eiwitten, waarbij men hoopt dat de axonen niet in het behandelde gebied blijven hangen maar doorgroeien naar een plek waar vervolgens de eiwitten tot expressie gebracht worden.

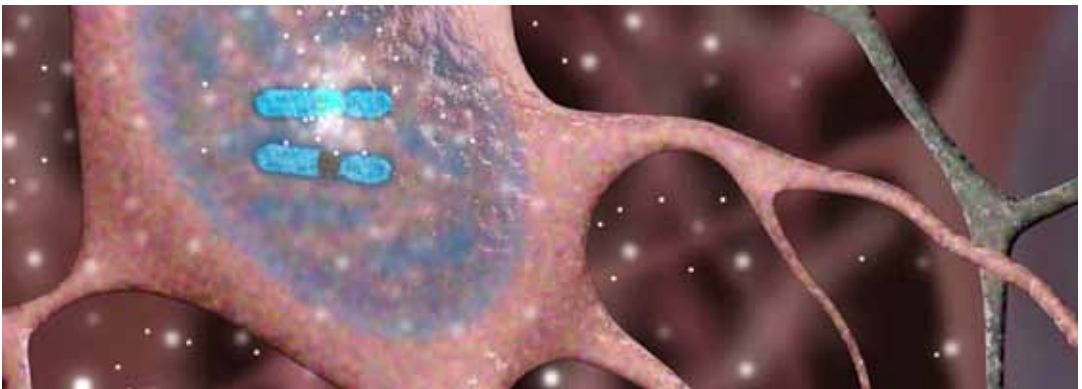
Geeske van Woerden

Vervolgens hield Geeske van Woerden, postdoc bij de afdeling Neurowetenschappen van het Erasmus MC, een lezing over het bestuderen van verstandelijke handicaps in muizen.

De reden dat muizen als proefdiermodel voor verstandelijke handicaps worden gebruikt is omdat door genetische veranderingen in een muis een aangeboren ziekte zeer goed is na te bootsen en de bouw van hersenen in muizen zowel macroscopisch, microscopisch en moleculair lijkt op die van mensen.

Om van een muismodel naar een behandeling in patiënten te gaan zijn de volgende stappen nodig:

- Genereer een mutante muis
- Test of de mutant een goed model is voor de ziekte
- Onderzoek de onderliggende mechanismen
- Test vervolgens of de symptomen reversibel zijn en mocht dit het geval zijn
- Ga dan op zoek naar een behandeling
- Slaat de behandeling aan, dan kan dit getest gaan worden in patiënten.



Afbeelding 4. *Ube3A*-gen.

Er wordt onderzoek gedaan op moleculair niveau, in een enkele zenuwcel, een netwerk van zenuwcellen en op gedragsniveau.

Eén van de aangeboren afwijkingen waar onderzoek naar gedaan wordt is het Angelman syndroom, dat veroorzaakt wordt door een deletie of mutatie van het *Ube3A*-gen. De ziekte wordt gekenmerkt door afwezigheid van spraak, verstandelijke handicap, epilepsie en problemen in de motoriek. De diagnose wordt rond het tweede levensjaar vastgesteld omdat dan de symptomen duidelijk naar voren komen. Uit analyse van muizen met deze mutatie is gebleken dat het CaMK2-enzym (calcium/calmodulin dependent kinase type 2) wel aanwezig is maar niet actief. Dit eiwit speelt een belangrijke rol in het leren en ontwikkelen. De Angelman Syndroom-muizen vertonen obesitas, epilepsie, motor coördinatie problemen en cognitieve problemen. Door

de rem op het CaMK2-gen te verminderen neemt het overgewicht af, vermindert de epilepsie, verbetert de motor coördinatie en is er herstel van de cognitieve problemen.

De cognitieve vaardigheden (het leervermogen) van een muis worden getest door middel van de Morris Water Maze. Hierbij zijn platforms verstopt onder water, waarbij gekeken wordt of en hoe snel de dieren leren waar de platforms zich bevinden.

Verder wordt onderzocht wat de relatie is tussen het Ube3A-gen en het eiwit CaMK2 en moet bekeken worden of de symptomen van Angel-syndroom reversibel zijn, of dat het snel na de geboorte behandeld moet worden (de diagnose kan immers pas op twee jaar worden gesteld). Verder zal er een vertaalslag van een behandeling van muis naar mens gemaakt moeten worden. Een muis is namelijk genetisch wel aan te passen maar een mens niet. Voor sommige ziekten kan het tien jaar duren voor een behandeling ontwikkeld is, bij andere tientallen jaren en wellicht wordt er voor sommige aandoeningen nooit een oplossing gevonden.

Anouk Schrantee

De volgende lezing werd gehouden door Anouk Schrantee, AIO bij de afdeling radiologie van het AMC, die het onderwerp 'effect van psychofarmaca op hersenen in ontwikkeling' besprak. Er is een stijging te zien van het gebruik van antidepressiva onder kinderen. Deze antidepressiva zijn echter niet getest op kinderen. Prozac, een serotonineheropnameremmer, wordt gegeven op basis van het gewicht. Daarom wordt er onderzoek gedaan naar het effect en bijwerkingen van psychotrope medicatie op de hersenen en hersenontwikkeling.

Een tekort aan serotonine heeft een negatieve invloed op de stemming, zelfvertrouwen, slaap, emotie, seksuele activiteit en eetlust.

Om te onderzoeken wat antidepressiva doen met het serotonine systeem van hersenen in de groei bij mensen, kan gebruik gemaakt worden van post-mortem, bloed en hersenvocht onderzoek en beeldvorming door middel van PET en MRI. Beeldvorming ligt moeilijk bij kinderen: bij PET-scans in verband met de blootstelling aan straling en bij MRI omdat kinderen het ondergaan van een MRI als vervelend kunnen ervaren.

Naast hierboven beschreven onderzoek wordt ook gebruik gemaakt van een muismodel waarbij serotonine transporters onderzocht worden. Een maat om de depressiviteit van een muis te bepalen is door gebruik te maken van een geforceerde zwemtest, waarbij het dier in een waterbadje wordt geplaatst waaruit geen ontsnappen mogelijk is en er ook geen rustplek is. Gemeten wordt hoe lang het duurt voordat het dier opgeeft. Hierbij wordt verondersteld dat de tijd die het duurt voordat het dier stopt met zwemmen een maat is voor depressiviteit. Hoe sneller de muis opgeeft, hoe depressiever. De stof fluoxetine heeft gunstige effecten laten zien bij dieronderzoek en momenteel is er een trial met fluoxetine aan de gang bij depressieve meisjes en vrouwen, waarbij ook gekeken wordt naar chemical imprinting (effect op activiteit als medicatie niet meer aanwezig is).

Peter Meerlo

Peter Meerlo, universitair docent bij het Centre for Behaviour and Neurosciences in Groningen, hield een allesbehalve slaapverwekkend verhaal over slaaptkort en de hersenen.

Ongeveer een derde van ons leven brengen we door in een toestand van immobiliteit waarin we ons nagenoeg onbewust zijn van onze omgeving, oftewel slaap. Maar waar dient slaap voor? Vermoedelijk voor het onderhouden en reguleren van contacten tussen zenuwcellen. Slaaptkort verstoort de communicatie tussen zenuwcellen en hersengebieden en resulteert in verstoorde hersenfuncties. Als slaapgebrek chronisch wordt, wat steeds vaker voorkomt in de huidige maatschappij (denk aan factoren als stress, werkdruk, ploegendienst, ouderschap, tv en internet, tot laat uitgaan) kan het een risicofactor zijn voor onder andere immuundepressie, overgewicht, diabetes, verhoogde bloeddruk en stemmingsstoornissen.

»



Afbeelding 5. Chronisch slaap tekort.

Chronisch verstoorde slaap brengt geleidelijke veranderingen in het brein teweeg, wat leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor depressie.

Onderzoek naar chronisch slaap tekort is niet ethisch verantwoord om bij mensen uit te voeren. Er wordt een muismodel gebruikt waarbij de dieren per dag 20 uur worden blootgesteld aan slaapdeprivatie door middel van een langzaam ronddraaiende kooi, waarna ze vier uur rust krijgen. Na acht dagen is er een verlaging te zien in de gevoeligheid van het serotonine 1A-receptorsysteem (deze receptor bindt serotonine). Het duurt ongeveer een week voordat dit weer hersteld is. Even uitslapen in het weekend lijkt dus niet voldoende om van een chronisch slaapgebrek bij te komen.

Verder is uit onderzoek ook gebleken dat de hippocampus krimpt, een gebied in de hersenen dat een belangrijke rol speelt voor leer- en geheugen processen en emoties. Chronisch slaap tekort leidt tot neurobiologische en neuroendocriene veranderingen die overeenkomen met een depressie.

Inge Huitinga

De laatste spreker van de dag was Inge Huitinga, afdelingshoofd van de Nederlandse Hersenbank.

Ongeveer een derde van de Europeanen hebben een hersenziekte. Denk hierbij niet alleen aan hersenletsel, multiple sclerose, Parkinson, Alzheimer maar ook angststoornissen, depressie, ADHD, verslaving etc.

Omdat van veel ziektes de oorzaak nog niet bekend is, is het moeilijk om een geneesmiddel te ontwikkelen. Er kunnen voor veel onderzoeken diermodellen gebruikt worden maar niet alles is na te bootsen. Hoe maak je bijvoorbeeld een muis depressief? Om toch onderzoek te kunnen doen naar hersenziekten is in 1985 de hersenbank opgericht. Personen laten zich bij leven registreren bij de Nederlandse Hersenbank (NHB). Dit zijn zowel patiënten met een hersenziekte die hersenweefsel beschikbaar willen stellen voor wetenschappelijk onderzoek, als ook controle donoren (mensen zonder hersenziekte). Na overlijden van een donor wordt de NHB gewaarschuwd en wordt de donor binnen enkele uren naar het VUmc gebracht, waar de NHB een nauwe samenwerking mee heeft, alwaar de hersenen worden uitgeprepareerd. Een deel van de hersenen wordt gebruikt om een definitieve diagnose te stellen. Dit wordt teruggekoppeld naar de arts(en) van de donor die dit vervolgens bespreken met de familie van de donor. Een neuropathologische diagnose is zeer moeilijk te stellen. Het stellen van de juiste diagnose

is heel belangrijk om er zeker van te zijn dat het juiste hersenweefsel op de juiste hersenziekte wordt onderzocht.

Sinds de oprichting van de NHB zijn er ruim 3100 obducties verricht, waarbij het merendeel van het hersenweefsel wordt uitgegeven voor wetenschappelijk onderzoek. Aan meer dan 600 onderzoeksprojecten in 30 landen is reeds weefsel opgestuurd om onderzoek te doen aan hersenziekten.

Na de lezingen volgde het interactieve middagprogramma dat uit verschillende onderdelen bestond.

Elektrofysiologie

Zo werd een bezoek gebracht aan het lab van dr. Maarten Kole, van de afdeling elektrofysiologie. Daar wordt onderzoek gedaan in hersencellen. Op dit moment is er nog weinig kennis van de precieze elektrische eigenschappen in hersencellen. Het ene neuron stuurt het andere aan via axonen die de bedrading vormen tussen de neuronen. Met behulp van elektrofysiologische methoden, hoge resoluties beeldvorming en computationele methoden, wordt de geleiding gemeten. Het doel van dit onderzoek is om te ontdekken hoe de geleiding is in de voltagegated kanalen en in het bijzonder om hun rol te begrijpen in de neuron-glia gemedieerde myelinisatie. Onder de microscoop lag een rattenhersencel die ongeveer twaalf uur blijft leven om bovenstaande onderzoeken uit te voeren. Met behulp van de patch-clamptechniek werd de hersencel in beeld gebracht, waarbij men stroomstootjes kan geven om zo het actiepotentiaal te volgen. Af en toe was een synaps zichtbaar op het beeldscherm. Hersenen verbruiken ongeveer 20% van onze energie.

Nederlandse Hersenbank

Ook is het laboratorium bezocht waar de gedoneerde hersenen van de NHB worden verwerkt. Zo was er te zien hoe stukjes hersenen die ingebed zijn in paraffine blokjes met behulp van een microtoom in hele dunne plakjes werden gesneden voor histologisch en microscopisch onderzoek. Vanuit de hele wereld komen er aanvragen voor bepaalde delen van hersenen met een bepaald ziektebeeld. De hersenbank heeft een database met alle gegevens van de gedoneerde hersenen en stuurt de gevraagde stukjes hersenweefsel op als het aan het verzoek kan voldoen. De Nederlandse Hersenbank is toonaangevend in de wereld door haar snelle manier van werken, de goede documentatie van het hersenweefsel en de (geanonimiseerde) samenvatting van de klinische gegevens van de donor.

Beeldverwerking

Een ander interactief onderdeel was een bezoekje aan de afdeling beeldverwerking van het Herseninstituut. Er zaten twee onderzoekers klaar om ons te laten meekijken met één van hun experimentele opstellingen.

De eerste onderzoekster probeerde in beeld te brengen hoe macrofagen (betrokken bij afweerreacties van het lichaam) myeline opnemen gedurende een bepaald tijdsinterval. Een kweekbakje met daarin macrofagen wordt onder de microscoop gepositioneerd en gedurende een periode van ongeveer 12-15 uur wordt er met regelmaat een opname gemaakt van de macrofagen. De opnamen worden achter elkaar geplaatst, zodat een soort van film ontstaat waarin te volgen is hoe de macrofagen in de tijd het myeline opnemen. De opname van myeline door macrofagen is een auto-immunreactie van ons lichaam bij de ziekte multiple sclerose (MS). Normaal gesproken worden onze zenuwcellen omgeven door een soort van isolatielaag: de myelineschede. Taak van de myeline is ondermeer om te zorgen dat de signaaloverdracht vanuit onze hersenen naar onze ledematen goed verloopt. In MS-patiënten is deze myelineschede aangetast en verloopt de signaaloverdracht niet goed meer, waardoor patiënten niet goed meer kunnen functio- »

neren. Door te bestuderen hoe de macrofagen afgaan op de myeline en de myeline opnemen en daarmee de isolatielaag aantasten hopen de onderzoekers een beter begrip te krijgen van deze auto-immunreactie en misschien een therapie te kunnen ontwikkelen.

Een tweede onderzoeker liet ons opnamen zien van astrocyten (specifieke hersencellen), met een confocale microscoop. Dit type microscoop is in staat om op verschillende microniveaus in de z-richting opnamen te maken van één cel. Stapeling van die beelden geeft dan een 3-dimensionale weergave van het gekozen object, zonder dat je zoals vroeger, eindeloos coupes moet snijden en bewerken. Bovendien heeft de confocal een veel grotere resolutie dan je ooit met coupes zou kunnen bereiken. Deze middag werden de astrocyten gekleurd op twee eiwitten die je vindt in het celmembran: vimentine en glial fibrillary acidic protein (GFAP). Dit laatste eiwit is specifiek voor astrocyten maar de daadwerkelijke functie van dit eiwit is nog onbekend. Om de productie van het eiwit tijdelijk te verlagen werd in de cellen een siRNA tot expressie gebracht, het siRNA bindt aan het complementaire RNA en de hybride wordt door de cel afgebroken voordat het in eiwit vertaald kan worden: er ontstaat een zogenaamde knock down van het GFAP. Zo is er in de cellen minder van het eiwit GFAP aanwezig en kun je bestuderen wat voor functioneel en/of structureel effect dit heeft op de cellen. Dat effect is in het geval van GFAP in astrocyten niet gigantisch groot, want de cellen functioneren nog prima, terwijl er significant minder GFAP aanwezig is. Een tipje van de sluier?: de expressie van het vimentine ging in de astrocyten omhoog.

Mooie plaatjes die in een museum voor moderne kunst niet zouden misstaan.

Optische illusies

Tot slot was er een presentatie over optische illusies, waarin voorbeelden werden gegeven van hoe onze hersenen ons voor de gek kunnen houden. Wat we zien komt niet altijd overeen met de werkelijkheid. Dit wordt veroorzaakt door eigenschappen van het menselijk oog (bv. afgeleid contrast, na-effect van kleur) of waarbij signalen verkeerd door de hersenen worden geïnterpreteerd (bv. patroonherkenning en suggestie van beweging).



*Afbeelding 6.
Optische illusie.
Wat ziet u hier, een
eend of een konijn?*

Op de volgende websites zijn optische illusies te vinden, waarbij je ook kan testen of voornamelijk je linker- of rechterhersenhelft actief is.

<http://www.michaelbach.de/ot/index.html>

<http://www.gissenenmissen.nl/index.php?page=1#URI=%3Fpage%3D2>

De dag werd traditioneel afgesloten met de uitreiking van de certificaten onder het genot van een hapje en een drankje.

De commissie Themadagen wil graag het Nederlands Herseninstituut, alle sprekers en medewerkers voor het middagprogramma bedanken voor hun gastvrijheid en enthousiaste inzet.

De commissie is alweer aan de gang met een nieuw onderwerp voor een volgende themadag en we hopen jullie daar weer te zien. «