

Brein vormt weerbarstige materie

Hersenziekten stellen de mens nog altijd voor grote raadsels. Bij een op de vijf Nederlanders raakt vroeg of laat een steekje los. Chemische boodschappers kunnen paniek of depressie veroorzaken, bij multipale sclerose verwart het immuunsysteem vriend met vijand, en Korsakov-patiënten lossen hun grijze massa in alcohol op.

Door Edith Das

HERSENZIEKTEN zijn vaak angstaanjagend, en ze kunnen onnoemelijk veel leed tweebrengen. Mensen hallucineren, wanen zich God of de paus, raken hun geheugen kwijt of veranderen geheel van persoonlijkheid. Het leven van de patiënten en hun omgeving raakt daardoor totaal ontregeld.

De oorzaken van hersenaandoeningen zijn lang niet altijd duidelijk. Tot voor kort ging men ervan uit dat geestelijk lijden niets met lichamelijke defecten te maken heeft, maar daar denken we nu anders over. De ommekeer kwam met de opkomst van de biologische psychiatrie, zo'n vijftig jaar geleden. Onderzoek toonde bij heel uiteenlopende ziekten, zoals dementie en schizofrenie, definitief afwijkingen in de hersenen aan. De laatste jaren neemt de belangstelling voor de bouw en de werking van de hersenen explosief toe. Dat is deels geïnspireerd door de Verenigde Staten, waar de jaren negentig tot *Decade of the brain* werden uitgeroepen. In 1992 sloegen ook Nederlandse wetenschappers de handen ineen om in tien jaar tijd de kennis over de hersenen op een hoger niveau te brengen. Vorige week hielden zij een 'publieksdag' om hun vorderingen bredere bekendheid te geven.

Hersenen zijn weerbarstig onderzoeksmateriaal. Ze geven hun mysterie niet zonder meer prijs. Zoals de Utrechtse hersenonderzoeker prof. dr A. H. Gispen het zegt: "Als het menselijk brein zo simpel was dat we het konden begrijpen, zouden we zo simpel zijn dat we daartoe niet toe in staat waren."

Gelukkig is de mens niet zo simpel. Gispen signaleert vooruitgang op drie gebieden. In de eerste plaats weten we nu dat herstel van beschadigde hersencellen mogelijk is, afhankelijk van de plaats van de cellen. Verder is er de technische ontwikkeling op het gebied van de hersenscan-apparatuur (zoals PET en MRI), waarmee we in de schedel kunnen kijken zonder hem te lichten. Dat kon al jaren, maar de beelden worden steeds nauwkeuriger door de ultramoderne technieken. Dat betekent bijvoorbeeld een grote vooruitgang bij operaties van tumoren en epilepsie, waarbij het nodig is om heel precies te weten welk weefsel gespaard kan blijven. Ook het opsporen van defecte genen voor verschillende hersenziekten is een belangrijke mogelijkheid die twintig jaar geleden nog niet aan de orde was.

Hersenaandoeningen komen vaker voor dan je zou denken. Bij een op de vijf Nederlanders gaat er vroeg of laat iets mis. Een hersenkwaal kan aangeboren zijn (zwakzinnigheid), een kwestie van 'aanleg' (epilepsie) of erfelijkheid (spier- en

zenuwziekten), maar ook verworven, door een ongeval.

Ook jonge kinderen kunnen het slachtoffer zijn. Onlangs nog werd geopperd dat baby's die aan wiegedood waren overleden, een afwijkend groepje cellen in de hersenstam hadden. Het lijkt erop dat ze een ontwikkelingsachterstand hadden in de controle van hartslag en ademhaling. Hoewel hiermee nog niet vast staat dat dit de oorzaak is van wiegedood, kan het toch wijzen op een lichamelijke factor als verklaringsmogelijkheid bij het onverwacht overlijden van slapende baby's.

Met de leeftijd neemt de kans op bepaalde aandoeningen aanmerkelijk toe. Dat geldt voor een herseninfarct, een tumor of voor achteruitgang van het centrale zenuwstelsel, zoals bij de ziekte van Alzheimer.

ALZHEIMER-dementie, een typische ouderdomsziekte, vormt naast kanker en hart- en vaatziekten zelfs een van de belangrijkste doodsoorzaken. Neurologische aandoeningen, door schade aan het zenuwstelsel of de spieren, verklaren zeventig procent van de opnamen in een verpleegtehuis.

Voor de ziekte van Alzheimer bestaat geen therapie. Het onderzoek naar deze aandoening vordert slechts traag, ondanks geweldige inspanningen.

Onderzoek van hersenen na de dood heeft een aantal gegevens opgeleverd. Het brein van de Alzheimerpatiënt blijkt langzaam te verschrompelen. Het kan uiteindelijk wel een kwart aan gewicht verliezen. En de ziekte bestaat in vele soorten. Hij kan vroeg, zo tussen de veertig en vijftig jaar, of op latere leeftijd beginnen. Bij de vroege variant blijken de verbindingen tussen de cellen weg te kwijnen. Verder treden er bij Alzheimer altijd veranderingen aan de hersenschors op, met *plaques*, een soort littekenweefsel, en *tangles*, fijne eiwitdraden die de cel verstikken.

Erfelijkheid, leeftijd en omgeving lijken hierin samen een rol te spelen. In de moleculaire genetica probeert men gendefecten op te sporen die met Alzheimer samenhangen. Een gen bevat de code voor de bouw van een eiwit, en men blijft hopen dat kennis over de functie van dat eiwit tot een therapie leidt.

Ook is bekend dat kinderen van een Alzheimer-patiënt vijftig procent kans lopen de ziekte te krijgen. De leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert is ongeveer gelijk aan de leeftijd waarop de ouder het kreeg. Deze leeftijd lijkt afhankelijk te zijn van het chromosoom dat de ziekte overbrengt.

Bij een andere hersenaandoening, de ziekte van Huntington, is twee jaar geleden zo'n defect gen gelokaliseerd, maar de verwachting dat hiermee ook een therapie was gevonden, is niet bewaarheid. De fout in het gen heeft tot gevolg dat de boodschap van dat gen niet goed overkomt. Er gaat dan iets mis met de opbouw van het bijbehorende eiwit. De onderzoeksvraag is hier: wat is de functie van het intacte gen, welke stof moet dat aanmaken?

OOK VOOR andere hersenziekten speuren onderzoekers naarstig naar defecte genen. Een intrigerende vraag hierbij is of genterapie in het verschiet ligt. Zal het in de toekomst mogelijk zijn om bijvoorbeeld via infectie met een onschadelijk virus met een gezond gen, dat gezonde gen aan het werk te krijgen in de zieke zenuwcel, om zo een erfelijke ziekte te bestrijden? Onderzoek vindt momenteel plaats naar de beste manier om een gen een cel binnen te sluisen. Verpakt in een virus, bijvoorbeeld, kan een gen in een cel worden gebracht. Maar dat virus moet dan eerst geheel onschadelijk worden gemaakt, zodat het zich niet meer deelt in de cellen. Daarnaast moeten natuurlijk ook immuunreacties tegen het virus worden voorkomen - dat is al een stuk moeilijker.

Voor een ziekte als Huntington lijkt dit allemaal voorlopig nog te ingewikkeld; taaislijmziekte, retinitis pigmentosa (degeneratie van het netvlies) en amyotrofische lateraal-sclerose (degeneratie van ruggemergzenuwcellen, met ernstige spierverlamming), lijken eerder in aanmerking te komen voor deze behandelmethode. Bij de ziekte van Parkinson, waaraan een tekort aan de stof dopamine ten grondslag ligt, vindt al voorzichtige toepassing plaats via implantatie van dopamine-producerende cellen uit de hersenen van een foetus. Dergelijke operaties berusten op moeilijke afwegingen, want er zijn nog veel risico's aan verbonden, zoals bloedingen, infecties of tumor-vorming in het geïmplanteerde weefsel. Een groot probleem bij implantatie van lichaamsvreemde hersencellen is natuurlijk ook de ethische kwestie: wie beslist of en in welke gevallen dat mag?

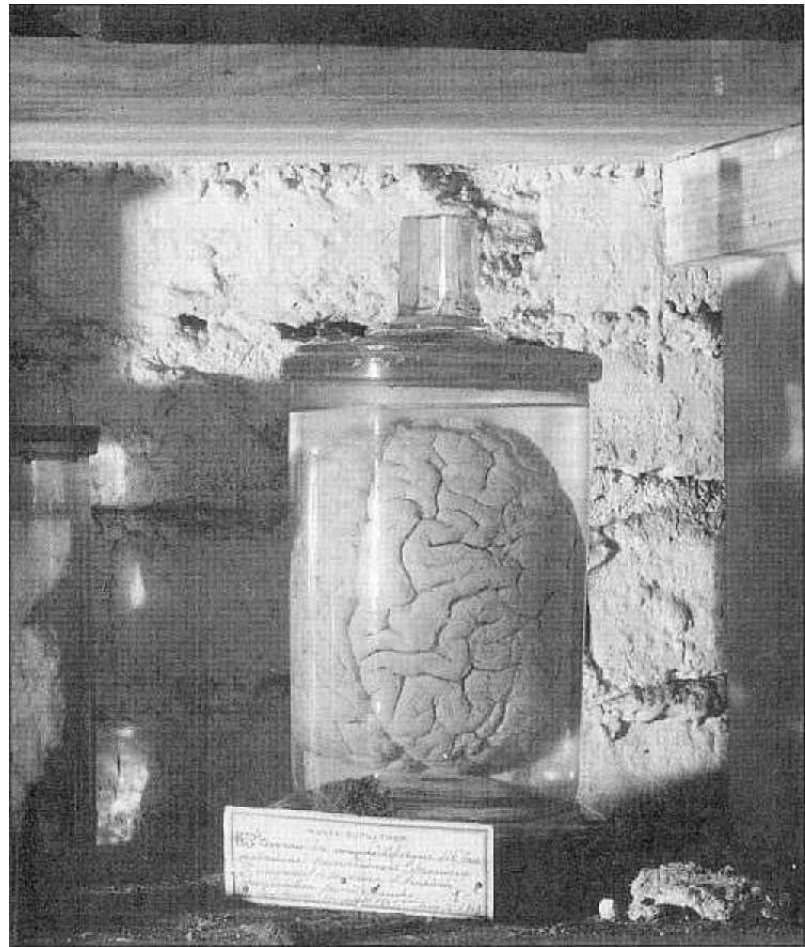


FOTO UIT HET MENSELIJK BREIN'

Goed geconserveerde hersenen uit de vorige eeuw

HET toedienen van psychofarmaca, middelen om symptomen van psychiatrische ziekten te bestrijden, is tientallen jaren geleden begonnen. Een Franse chirurg, Henri Laborit, ontdekte bij toeval dat de stof chloorpromazine opmerkelijk kalmerend werkte. Nieuwsgierig geworden psychiaters testten het middel bij hun patiënten. Tot hun verrassing bleek dat de stof therapeutisch werkte bij schizofrenie, een vorm van waanzin waarvan beweerd wordt dat het één op de honderd mensen treft. Andere middelen volgden, maar het bleef een kwestie van blind uitproberen. Psychiaters hadden nog geen flauw benul van wat de werkzaamheid bepaalde. Het was al geweldig dat er stoffen waren die het leed konden verzachten, al waren er vaak onaangename en zelfs schadelijke bijwerkingen.

Nu pas, als resultaat van tientallen jaren onderzoek, begint zich een vaag idee af te tekenen van waar en hoe deze middelen op de hersenen inwerken. Zo ontstaan er langzamerhand meer mogelijkheden om hersenstructuren specifiek te beïnvloeden, met zo min mogelijk bijwerkingen. Nog lang niet alle patiënten zijn zo behandelbaar. Bij psychosen zoals schizofrenie

wordt dergelijke medicatie het vaakst toegepast.

Bijwerkingen daarbij hadden overigens nog een verrassend positief staartje. Antipsychotica blokkeren de invloed van het al genoemde dopamine, een stof die in de hersenen voor signaaloverdracht zorgt. Ze verminderen de symptomen van schizofrenie, maar de bijwerking bleek te bestaan uit beven van de ledematen en spierstijfheid, precies zoals je dat bij een Parkinsonpatiënt ziet. Hinderlijk voor schizofrenen, maar een flinke stap voorwaarts in de behandeling van Parkinson. Zo ontstond het idee dat de ziekte van Parkinson verband houdt met een stoornis in de dopaminestofwisseling in de hersenen, omgekeerd aan de stoornis die men bij schizofrenie vermoedt. Parkinsonpatiënten worden nu met L-dopa behandeld, waardoor de symptomen opvallend verminderen.

EEN gloednieuwe ontdekking in dit verband is die van de rol van de D1-receptor voor dopamine. Dopamine brengt een signaal over van de ene zenuwcel op de receptor van een aangrenzende cel. Voor dopamine bestaan er een paar verschillende receptoren, die elk tot een ander vervolgsignaal leiden. Recent onderzoek laat zien dat de D1-receptor waarschijnlijk betrokken is bij de aandacht- en geheugenstoornissen bij schizofrenie en Parkinson. Het meest kenmerkende symptoom van schizofrenie, ongeordend denken, hangt daar vermoedelijk mee samen. Tot nu toe was medicatie vooral op een andere receptor gericht, de D2-receptor. In de toekomst kan misschien ook de D1-receptor in de behandeling worden betrokken.

BIJ al deze aandacht voor de biologische basis blijft voorzichtigheid geboden. Omgevingsinvloeden moeten niet over het hoofd worden gezien. Vaak is er sprake van een wisselwerking tussen biologische en psychosociale factoren. Dat blijkt bij vrouwenziekten als het premenstrueel syndroom en anorexia nervosa.

Bij het premenstrueel syndroom is aangetoond dat psychische stress en hormonale cyclusveranderingen samen van invloed zijn op de serotonine-activiteit in de hersenen, en die beïnvloedt de stemming. Bij anorexie lijkt de sociale factor van het slankheidsideaal in het spel. Nastreven daarvan kan via extreme vermagering tot tekort aan geslachtshormonen leiden, waardoor niet alleen de menstruatie uitblijft maar ook de seksuele interesse tot een nulpunt daalt.

EDITH DAS