



Post-mortem hersenonderzoek binnen de psychiatrie

Het doel van het project 'de Nederlandse Hersenbank voor Psychiatrie' (NHB-Psy) is om meer mensen met psychiatrische aandoeningen te informeren over hersendonatie. Op deze manier kan het beschikbare hersenweefsel voor post-mortem onderzoek, oftewel onderzoek naar de hersenen van overleden mensen, vergroot worden. Hieronder volgt een aantal voorbeelden van resultaten van post-mortem onderzoek naar verschillende psychiatrische aandoeningen dat reeds uitgevoerd is.

Schizofrenie

Er zijn veel genetische risicofactoren beschreven voor het ontwikkelen van schizofrenie, maar we weten nog maar weinig van het mechanisme waarin deze genen een rol spelen. Recentelijk publiceerde een grote groep van de Harvard universiteit een mogelijk mechanisme waarbij zenuwcellen van schizofrenie patiënten te veel "eet mij" signalen afgeven aan de afweercellen van de hersenen, de microglia. Hierdoor worden meer contactpunten tussen zenuwcellen verwijderd dan bij gezonde mensen, wat een deel van de symptomen kan verklaren. Hersenweefsel van schizofrenie patiënten was bij dit onderzoek de enige manier om genetische informatie om te kunnen zetten in een mogelijk mechanisme.

Zenuwcellen van schizofrenie patiënten geven verkeerde opruim instructies en hebben daardoor minder mogelijkheden voor communicatie in de hersenen. (Sekar et al., 2016)

5 jaar geleden werd voor het eerst gebruik gemaakt van patiënt afkomstige stamcellen om schizofrenie te bestuderen in een kwekschaal. Vanuit huidcellen werden stamcellen gemaakt, die vervolgens uitgroeiden tot zenuwcellen. Uit de vergelijking met dezelfde cellen afkomstig uit gezonde donoren bleek dat bepaalde zenuwcellen van schizofrenie patiënten minder verbindingen met elkaar aangingen dan de cellen van gezonde donoren. Ook liet deze publicatie zien dat het antipsychoticum Loxapine een verhogend effect had op het aantal verbindingen tussen deze cellen, een tot dat moment onbekend effect van dit medicijn. Deze stamcel techniek wordt nu steeds meer gebruikt om psychiatrische aandoeningen te onderzoeken in menselijke cellen.

Zenuwcellen in een kweekbakje, gemaakt vanuit huidcellen van schizofrenie patiënten, laten zien dat ze minder met elkaar communiceren dan cellen van niet-schizofrenie donoren. (Brennand et al., 2011)

Autisme

Hoewel we met MRI tegenwoordig een zeer gedetailleerd beeld kunnen krijgen van structurele en functionele veranderingen in de hersenen van mensen met een psychiatrische aandoening, is het nog niet mogelijk om te kijken naar individuele zenuwcellen. Dit onderzoek laat zien dat hersengebieden van mensen met autisme, waarin geen afwijking te ontdekken is met MRI, op celniveau wel degelijk verschillen van gezonde donoren. Door het gebruik van post-mortem hersenweefsel van donoren met en zonder autisme werd aangetoond dat in een 3D model van de organisatie van de hersenschors kleine, maar belangrijke afwijkingen te vinden zijn. Het aantal zenuwcellen op deze plekken was onveranderd, maar de manier waarop de zenuwcellen waren georganiseerd bleek af te wijken, wat grote gevolgen kan hebben voor de functie van dat gebied.

Niet het aantal zenuwcellen, maar de organisatie van die cellen in de hersenschors van donoren met autisme is op sommige plekken verstoord, met mogelijk grote gevolgen. (Stoner et al., 2014)

Depressie

Door gebruik te maken van een microscoop uitgerust met een laser zijn onderzoekers in staat om specifieke gebieden of cellen te isoleren uit post-mortem hersenweefsel. Met deze techniek is in het Nederlands Herseninstituut onderzoek gedaan naar de frontale hersenschors en amygdala van donoren met ernstige depressie of manische depressie. Hieruit kwam naar voren dat bij mensen met een ernstige depressie veel stimulatie terug te vinden is van de HPA-as (ons stress systeem) in de hypothalamus. Dit was ook terug te vinden in de amygdala (het angstcentrum), waar een verhoogde activatie van de stress-as te meten was. Een vervolgstudie bracht daarnaast aan het licht dat binnen dit systeem verschil te vinden is tussen depressie donoren overleden aan suïcide, en depressie donoren die zijn overleden door andere oorzaken. Dit kan betekenen dat een zware depressie met suïcidaliteit een andere behandeling vereist dan dezelfde aandoening in afwezigheid van suïcidaliteit. Uitgebreide klinische informatie gekoppeld aan post-mortem weefsel is dus van groot belang.

In verschillende hersengebieden van donoren met een zware depressie is een over activatie van het stress-systeem te zien.

Binnen een groep donoren met een depressie is een duidelijk verschil aanwezig in de hersenschors van donoren met en zonder suïcidaliteit, dit kan in de toekomst belangrijk zijn bij het kiezen van een behandeling. (Wang et al., 2014, 2008; Zhao et al., 2015)

Dwangstoornis (OCD)

De behandeling van patiënten met dwangstoornissen die niet reageren op medicatie kan tegenwoordig bestaan uit elektroden in de hersenen. Deze behandeltechniek, deep brain stimulation, bestaat al langer voor de ziekte van Parkinson, en komt langzaam ook in beeld voor andere psychiatrische aandoeningen. We weten echter nog niet wat er precies veranderd op de plek van de elektrode in de hersenen. Aangezien deze behandeling steeds vaker zal worden toegepast, is het van belang om zo goed mogelijk te kijken naar deze veranderingen in post-mortem hersenweefsel.

Stimulatie van de hersenen met elektrodes is een behandeling die gebruikt wordt voor dwangstoornissen. Post-mortem onderzoek is onmisbaar om te achterhalen waarom deze techniek zo goed werkt.

Post-traumatische stress stoornis (PTSS)

Vanwege de lage beschikbaarheid van hersendonoren met PTSS is er nog weinig bekend over de veranderingen in de hersenen van PTSS patiënten. Een recente studie laat zien dat dit wel erg belangrijk is. De onderzoekers hebben gekeken naar een gen dat al eerder in verband was gebracht met gevoeligheid voor PTSS. De hogere activiteit van dit gen in het schakelcentrum tussen het angstcentrum en het stress centrum zorgde in hersenen van PTSS donoren voor vermindering van mogelijke contactpunten tussen zenuwcellen. Dit schakelcentrum verwerkt informatie van een aantal hersengebieden tegelijk waardoor de mogelijkheid tot communiceren tussen cellen (plasticiteit) erg belangrijk is. De verminderde plasticiteit kan een mogelijke verklaring zijn waarom bij mensen met PTSS de stress knop in de "aan" stand blijft staan. Er zijn wel veel meer donoren nodig om dit kleine onderzoek te bevestigen.

Een gen dat in verband is gebracht met PTSS-gevoeligheid zorgt wellicht voor minder zenuwcel verbindingen in een specifiek hersengebied, hierdoor blijft de stress-knop te lang aan staan na angst. (Boscarino et al., 2011; Young et al., 2015)

Bipolaire stoornis

Voor zowel schizofrenie als bipolaire stoornis is bekend dat er een verband is met de aanwezigheid van (milde) ontsteking in de frontale hersenen. In een recent onderzoek is gekeken naar de prefrontale cortex, een gebied dat belangrijk is voor onze persoonlijkheid en sociaal functioneren, van donoren met een bipolaire stoornis, schizofrenie, of zonder hersenaandoening. Zowel voor schizofrenie als bipolaire stoornis werd aangetoond dat er milde hersenontsteking aanwezig is in de prefrontale cortex. Echter, alleen voor donoren met een bipolaire stoornis lijkt dit verklaard te kunnen worden door het niet goed functioneren van mitochondriën, de energiecentrales van al onze cellen, waardoor er te veel zuurstof radicalen vrij komen. De verschillende oorzaken van de aanwezigheid van ontstekingsfactoren in dit gebied zouden dus kunnen leiden tot verschillende symptomen bij bipolaire stoornis en schizofrenie, een gegeven dat ook erg belangrijk kan zijn bij de zoektocht naar nieuwe behandelingen.

In de prefrontaal cortex van donoren met een bipolaire stoornis vinden we milde ontstekingen terug, wat veroorzaakt kan worden door het niet goed functioneren van de energiecentrales van hersencellen. (Kim et al., 2016)

Het Big Brain Project

BigBrain is de naam van het project waarbij een brein in zijn geheel in microscopisch dunne plakjes is gesneden en gefotografeerd met een hoge resolutie. Hiervan is een vrij toegankelijke driedimensionale atlas van het menselijke brein gemaakt, waarin men kan inzoomen naar afzonderlijke hersencellen. Dit project was een onderdeel van het overkoepelende Human Brain Project, dat zich richt op een beter begrip van de opbouw en het functioneren van het menselijke brein. Website: bigbrain.loris.ca

MRI en post-mortem hersenen

De MRI techniek blijft onmisbaar om tijdens leven in de hersenen van patiënten te kunnen kijken, maar is beperkt in de conclusies die we aan MRI scans kunnen verbinden. Wanneer we MRI techniek gaan combineren met post-mortem hersenonderzoek zullen we steeds meer te weten komen over wat MRI scans ons kunnen vertellen over veranderingen op celniveau. Een voorbeeld hiervan is een recent onderzoek naar multiple sclerose (MS) dat liet zien dat het krimpen van de hersenschors in MS patiënten komt door het verlies van zenuwcellen en hun uitlopers. Het is belangrijk om dit ook voor andere ziektebeelden uit te zoeken, zodat MRI scans ons meer kunnen vertellen over het verloop van de ziekte. (Popescu et al., 2015)



Referenties

- Boscarino, J.A., Erlich, P.M., Hoffman, S.N., Rukstalis, M., Stewart, W.F., 2011. Association of FKBP5, COMT and CHRNA5 polymorphisms with PTSD among outpatients at risk for PTSD. *Psychiatry Res.* 188, 173–4. doi:10.1016/j.psychres.2011.03.002
- Brennand, K.J., Simone, A., Jou, J., Gelboin-Burkhardt, C., Tran, N., Sangar, S., Li, Y., Mu, Y., Chen, G., Yu, D., McCarthy, S., Sebat, J., Gage, F.H., 2011. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 473, 221–225. doi:10.1038/nature09915
- Kim, H.K., Andreazza, A.C., Elmi, N., Chen, W., Young, L.T., 2016. Nod-like receptor pyrin containing 3 (NLRP3) in the post-mortem frontal cortex from patients with bipolar disorder: A potential mediator between mitochondria and immune-activation. *J. Psychiatr. Res.* 72, 43–50. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.10.015
- Popescu, V., Klaver, R., Voorn, P., Galis-de Graaf, Y., Knol, D.L., Twisk, J.W.R., Versteeg, A., Schenk, G.J., Van der Valk, P., Barkhof, F., De Vries, H.E., Vrenken, H., Geurts, J.J.G., 2015. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult. Scler.* 21, 1280–90. doi:10.1177/1352458514562440
- Sekar, A., Bialas, A.R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T.R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S.A., Handsaker, R.E., Daly, M.J., Carroll, M.C., Stevens, B., McCarroll, S.A., 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. doi:10.1038/nature16549
- Stoner, R., Chow, M.L., Boyle, M.P., Sunkin, S.M., Mouton, P.R., Roy, S., Wynshaw-Boris, A., Colamarino, S.A., Lein, E.S., Courchesne, E., 2014. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N. Engl. J. Med.* 370, 1209–19. doi:10.1056/NEJMoa1307491
- Wang, Q., Verweij, E.W.E., Krugers, H.J., Joels, M., Swaab, D.F., Lucassen, P.J., 2014. Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. *Brain Struct. Funct.* 219, 1615–26. doi:10.1007/s00429-013-0589-4
- Wang, S.-S., Kamphuis, W., Huitinga, I., Zhou, J.-N., Swaab, D.F., 2008. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol. Psychiatry* 13, 786–99, 741. doi:10.1038/mp.2008.38
- Young, K.A., Thompson, P.M., Cruz, D.A., Williamson, D.E., Selemon, L.D., 2015. BA11 FKBP5 expression levels correlate with dendritic spine density in postmortem PTSD and controls. *Neurobiol. Stress* 2, 67–72. doi:10.1016/j.ynstr.2015.07.002
- Zhao, J., Qi, X.-R., Gao, S.-F., Lu, J., van Wamelen, D.J., Kamphuis, W., Bao, A.-M., Swaab, D.F., 2015. Different stress-related gene expression in depression and suicide. *J. Psychiatr. Res.* 68, 176–85. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.06.010