

Wat gaat er mis in de hersenen van psychisch zieke mensen? Spectaculaire hersenscans ten spijt weten onderzoekers daar weinig van. De Nederlandse Hersenbank-Psy probeert daarom hersendonoren te werven onder psychiatrische patiënten, om meer onderzoek in het brein te kunnen doen.

TEKST **Malou van Hintum**

Detectives in het brein

Analist Karianne Schuurman houdt een reageerbuisje tegen het licht. "Het is gelukt!" In de waterige vloeistof zijn twee ringen zichtbaar. Een bestaat uit hersenvet, de andere uit 2,85 miljoen hersencellen – smaller dan een pinknagel, en geïsoleerd uit drie gram vers humaan hersenweefsel. "Die cellen zijn hard nodig om te begrijpen waarom de hersenen van mensen met een psychiatrische aandoening anders functioneren dan die van gezonde mensen", zegt Inge Huitinga, directeur van de Nederlandse Hersenbank (NHB). Ondanks alle spectaculaire MRI-hersenscans, en heel veel genetisch en dierexperimenteel onderzoek, hebben wetenschappers geen idee van wat er misgaat in de hersenen van psychiatrisch zieke mensen, legt Huitinga uit. "En dus hebben we ook geen idee waarop we moeten aangrijpen. Dat is toch te zot voor woorden?"

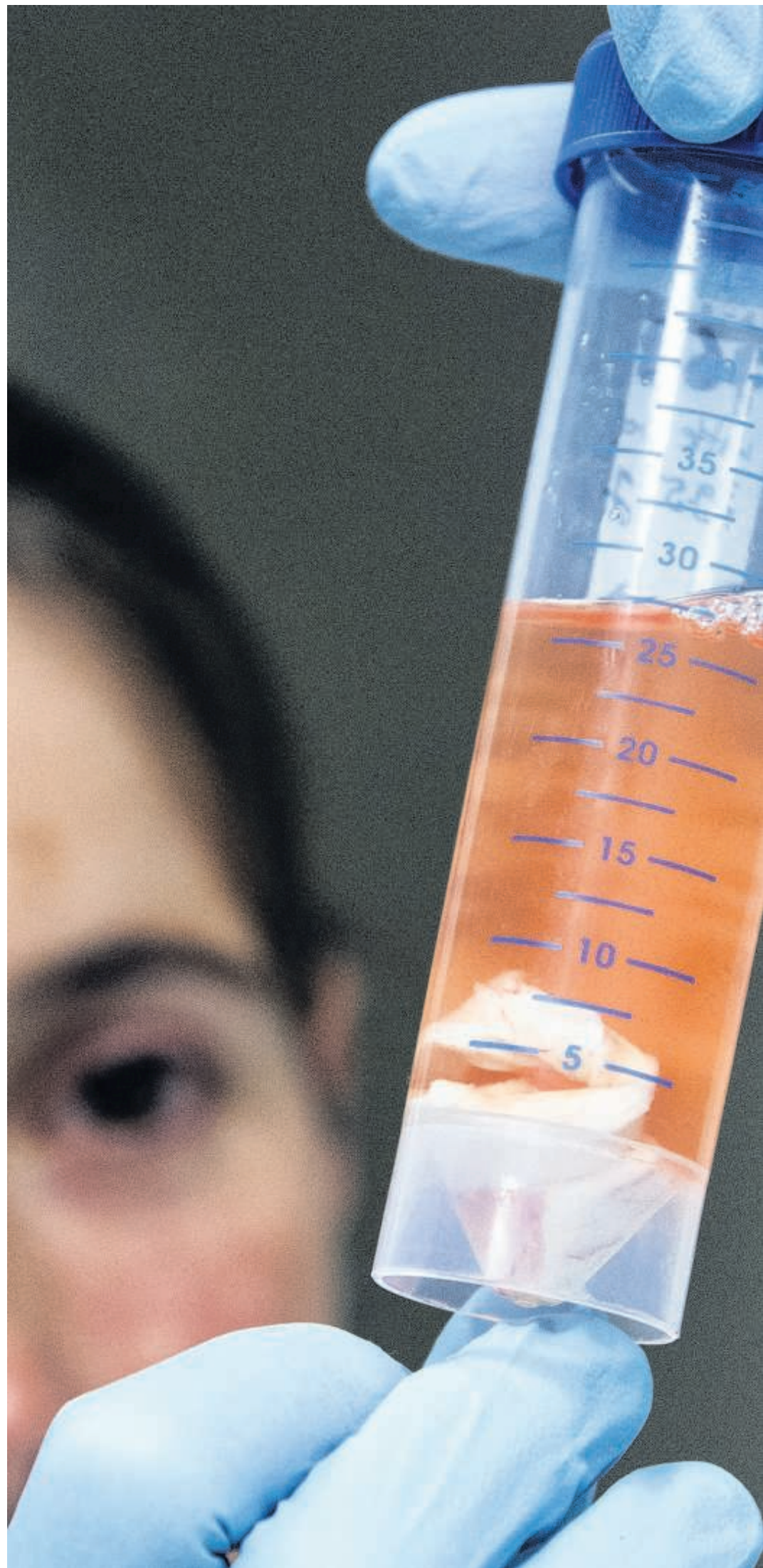
De NHB gaf afgelopen donderdag in het Amsterdamse debatcentrum de Rode Hoed de aftrap voor de Nederlandse Hersenbank voor Psychiatrie, kortweg NHB-Psy. De NHB, zelf een afdeling van het Nederlands Herseninstituut, kan dankzij een obductieteam dat 365 dagen per jaar, 24 uur per dag beschikbaar is, binnen enkele uren na het overlijden van een hersendor het brein uitnemen. Dat weefsel wordt, onmiddellijk nadat het door een neuropatholoog van VUmc volgens een specifiek protocol is uitgesneden, deels in stikstof gekoeld – hoe sneller het bevriest, hoe minder schade eraan ontstaat – , gefixeerd met formaline, of in een reageerbuis met kweekmedium gedaan. Vervolgens verdwijnt het in piepschuimen dozen die per busje worden vervoerd van het VUmc-mortuarium naar het lab van de NHB.

Daar vandaan vindt het weefsel zijn weg over de hele wereld; uit alle windstreken vragen wetenschappers specifieke stukjes weefsel aan voor hun onderzoek. De NHB deed in zijn ruim 25-jarige bestaan ruim 3700 obducties. Het weefsel is zo gewild omdat de NHB wereldwijd de enige hersenbank is die binnen 2 tot 8 uur na iemands overlijden kan obduceren en het weefsel dus 'vers' kan houden. Ook NHB-Psy gaat het 'psychiatrisch hersenweefsel' wereldwijd uitgeven, voor allerlei soorten onderzoek. De methoden om humaan hersenweefsel te on-

Zoektocht naar zeven psychische stoornissen

De nieuwe Nederlandse Hersenbank voor Psychiatrie, kortweg NHB-Psy, krijgt 3,45 miljoen euro subsidie van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). Er werken vijf academische centra aan mee: VUmc, AMC, UMC Utrecht Hersencentrum, Radboud UMC en Erasmus MC. NHB-Psy richt zich op zeven psychische aandoeningen: schizofrenie, bipolaire stoornis, ernstige depressie, obsessief-compulsieve stoornis, autisme-spectrumstoornissen, ADHD en PTSS (posttraumatische stressstoornis). Dat heeft twee redenen. Deze stoornissen hangen samen met een sterk genetisch bepaalde kwetsbaarheid, en er zijn in Nederland goed gedocumenteerde cohorten van: groepen patiënten die aan onderzoek meedoen en over wie veel bekend is. In hun dossiers zitten MRI-scans, informatie over symptomen, medicatiegebruik, terugval, IQ, levensgebeurtenissen, enzovoorts. Deze informatie, die binnen NHB-Psy jaarlijks een update krijgt, wordt gebruikt om na donatie zo homogeen mogelijke subgroepen te kunnen samenstellen. "Anders gaan onderzoekers appels met peren vergelijken, en daar hebben we niets aan", zegt NHB-directeur Inge Huitinga.

derzoeken zijn in de loop van de tijd uitgebreid en verfijnd. Het wordt nog steeds in plakjes van vier micrometer gesneden en onder de microscoop gelegd om meer te weten te komen over één kenmerk. Maar dankzij nieuwe technieken kunnen wetenschappers nu ook tien tot vijftien eigenschappen tegelijk bestuderen.



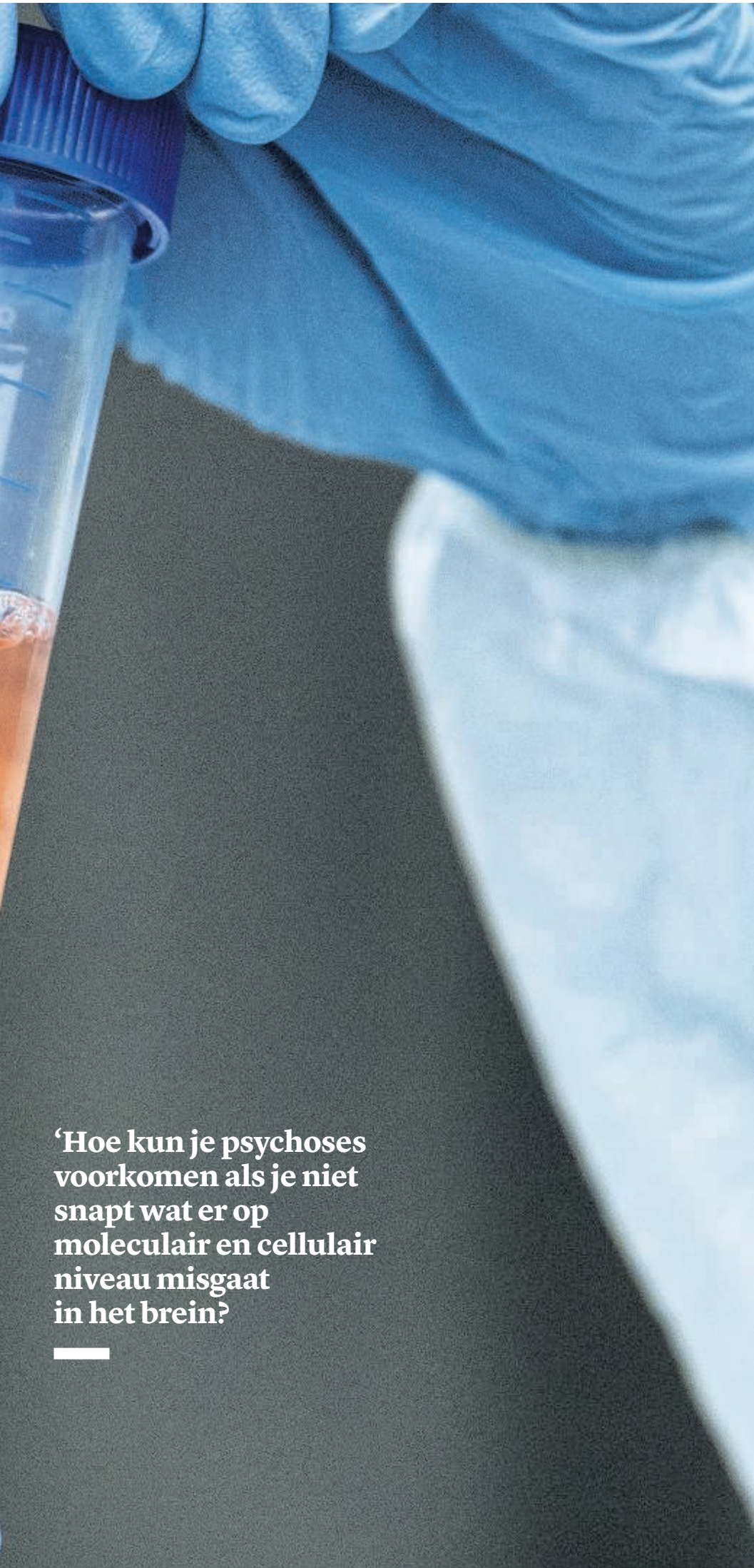
Methoden om humaan hersenweefsel te onderzoeken zijn in de loop van de tijd uitgebreid en verfijnd.

Daarvoor moeten ze wel zo snel mogelijk na de obductie uit het weefsel worden losgemaakt: een proces van schudden, zeven, pipetteren, in de stoof zetten, koelen en centrifugeren. Er zit zo'n vijf uur tussen het tijdstip waarop analist Schuurman drie gram hersenweefsel in een steriele kast voorzichtig op een petri-

schaaltje laat glijden, en het moment waarop ze de afzonderlijke cellen heeft geïsoleerd (zie kader 'Van intact brein tot individuele cel').

Veranderingen in hersenen van mensen met een psychiatrische ziekte zijn minder duidelijk dan bij aandoeningen als Alzheimer, MS of Parkinson. Sterker nog, zelfs onder de microscoop

‘Dat we vers hersenweefsel op deze manier gaan onderzoeken, is uniek in de wereld’



‘Hoe kun je psychoses voorkomen als je niet snapt wat er op moleculair en cellulair niveau misgaat in het brein?’

FOTO PATRICK POST

zie je nauwelijks waar en hoe de hersenen verschillen van gezonde breinen. Ook MRI-scans geven weinig uitsluitsel over wat er in ‘psychiatrische hersenen’ aan de hand is, zegt de klinisch coördinator van NHB-Psy, psychiater Saskia Palmen (UMC Utrecht). “Hersenscans kunnen bijvoorbeeld laten zien dat meer of minder

grijze stof aanwezig is, maar wat betekent dat? Betekent meer grijze stof dat er meer zenuwcellen zijn, zijn de cellen groter, zit er meer ruimte tussen, zijn er meer synapsen (contactpunten tussen zenuwcellen – red.)? We hebben geen flauw idee. Zolang dat zo is, kunnen we wel over preventie praten, maar hoe kun je

Van intact brein tot losse hersencel

Krap anderhalf uur nadat het obductieteam het mortuarium van VUmc is binnengestapt, worden piepschuimen dozen met hersenweefsel van de overleden donor in de bus gezet. Van daaruit is het een kwartier rijden naar de Hersenbank. Daar pakt analist Karianne Schuurman – witte jas, blauwe plastic handschoenen – een reageerbuis aan waarin een bleek sliertje hersenweefsel zit.

Ze giet het in een steriele kast op een petrischaal, en haalt met een pincet de bloedvaten eruit. Daarna voegt ze een bufferende vloeistof toe die, licht ze toe, ‘er voor zorgt dat het weefsel zich prettig blijft voelen en blijft leven’. Vervolgens pakt ze een metalen zeefje waar ze het weefsel doorheen drukt. De dikke massa zuigt ze op met een grote pipet en verdeelt ze over twee plastic buisjes die de centrifuge ingaan. Dit ‘afdraaien’, met 1500 rondjes per minuut, duurt zeven minuten. Daarna ligt het weefsel op de bodem van de buisjes. Nu kan ze de oude vloeistof eraf gieten, het weefsel in één buisje samenvoegen en er een nieuwe vloeistof bij doen: een ‘chemische schaar’, die de cellen uit het weefsel losknijpt. Deze oplossing gaat, op een schuddend platform om klonters te voorkomen, een stoof in op een temperatuur van 37 graden. Ruim een half uur later komt het er weer uit, zonder de brokjes die er eerst nog wel in zaten.

Hierna worden de cellen ‘gewassen’ met verschillende vloeistoffen die zowel het agressieve knip-enzym als de paar overgebleven rode bloedcellen moeten verwijderen. Uiteindelijk blijft er een schone oplossing over met alleen losse cellen. Die wordt op een zogeheten gradiënt gebracht, die cellen van verschillende dichtheden kan scheiden, en gaat weer de centrifuge in. Daarna zijn in het buisje twee ringen zichtbaar: een dikke van hersenvet, en een nageldun ander dat bestaat uit losse hersencellen.

Schuurman pipetteert de dunne band eraf en legt dit op een glasplaatje. Met een microscoop berekent ze dat het 2,85 miljoen hersencellen zijn. Die gaan een kwartier een koelkast van vier graden in. Zo kunnen de microgliacellen die ze apart wil hebben, zich binden aan de met ijzerbolletjes behangen antilichamen die ze eraan toevoegt. Vervolgens worden de microgliacellen in een magnetisch veld gescheiden van de andere cellen. Ze zijn nu, vijf uur nadat ze als een stukje weefsel het lab binnenkwamen, klaar om op kweek te zetten of door een machine te halen met een laser die grootte en eigenschappen aangeeft.

voorkomen dat iemand psychoses krijgt als je niet snapt wat er op moleculair en cellulair niveau misgaat in zijn brein?”

Om dat te weten te komen, zijn verse hersenen nodig en de allernieuwste, zeer gevoelige technieken om die te onderzoeken. Vers weefsel is belangrijk, omdat tien uur na overlijden

‘Er zijn minimaal tien psychiatrische hersendonoren nodig om goede vergelijkingen met gezond weefsel te kunnen maken’

allerlei stoffen vrijkomen die het hersenweefsel veranderen. Je kunt dan niet meer zien hoe de hersenen bij leven functioneerden. Wanneer cellen in speciaal samengestelde vloeistoffen worden bewaard, kan dat wel.

Gevoelige technieken zijn nodig omdat informatie op moleculair- en celniveau de ‘missing link’ is in het onderzoek naar psychische ziekten met een sterke genetische component, legt onderzoekscoördinator Helena Cousijn uit. Omdat psychische ziekten in verband worden gebracht met de werking van het afweersysteem in het brein, zijn de neurowetenschappers van NHB-Psy vooral geïnteresseerd in eigenschappen van de individuele microgliacellen, de immuuncellen in het brein. Om die eigenschappen te achterhalen, gaan ze als ware breindetectives te werk.

Met behulp van antilichamen koppelen ze aan de immuuncellen minuscule ijzerbolletjes, die zich aan één bepaald molecuul aan de buitenkant van de cellen hechten. Deze cellen vissen ze daarna met een magneet tussen de andere cellen vandaan. Vervolgens gebruiken ze een lasertechniek om van elke individuele cel eigenschappen te bekijken zoals grootte, activiteit, complexiteit en de aanwezigheid van verschillende moleculen op het oppervlak en binnenin de cel. Deze informatie combineren en analyseren ze, zodat er per patiënt een profiel van deze celkarakteristieken ontstaat. Zijn er voldoende van zulke profielen, dan kunnen ze die vergelijken met gezonde breinen en stukje bij beetje de biologische risicofactoren voor een psychische aandoening aanwijzen.

“Dat we vers humaan hersenweefsel op deze manier gaan onderzoeken, is uniek in de wereld”, zegt Huitinga, die onlangs het eerste onderzoek publiceerde naar MS-patiënten dat volgens deze methode is gedaan. “Zulk onderzoek kunnen we bij psychiatrische breinen pas doen als we ook voldoende vers hersenweefsel hebben. Er zijn minimaal tien psychiatrische hersendonoren nodig om goede vergelijkingen met gezond weefsel te kunnen maken.”

Psychiater Saskia Palmen en projectcoördinator Marleen Rademaker gaan dezer dagen alle familie- en patiëntenverenigingen af om uitleg te geven over het NHB-Psy-project. “Niet om te rekruteren, maar om te informeren”, zegt Palmen. “Het is aan de verenigingen om te bepalen hoe ze willen dat wij hun leden informeren. Daarnaast willen we dat psychiaters op de hoogte zijn en goed antwoord kunnen geven als mensen vragen over hersendonatie hebben.”

De komende jaren worden 70.000 patiënten benaderd. NHB-Psy hoopt dat tien procent van hen zich opgeeft als hersendonor, en dat er de komende tien jaar vijfhonderd obducties van psychiatrische breinen kunnen worden gedaan. Tot dusver beschikt NHB-Psy over 58 geobduceerde ‘psychiatrische breinen’. Bijna 300 mensen met een psychische aandoening hebben zich als hersendonor geregistreerd. “Mijn stip op de horizon?” zegt Palmen. “Dat ik over een x-aantal jaren tegen een patiënt kan zeggen: ik weet wat jij hebt, en ik weet wat we eraan kunnen doen. We kunnen het genezen, en het komt nooit meer terug.”