Bio-Wetenschappen en Maatschappij



- De scanner die alles ziet
- Rebelse breinen
- Oud en nog steeds flexibel
- Leren in de spiegel
- Voor de goede verstaander
- Onbalans in de hersenen

Brein in Beeld

Beeldvorming bij hersenonderzoek

Redactie:

Dop Bär
Maarten Evenblij (eindredactie)
Jelle Jolles
Klaas Nicolay
Friso van Oranje
Serge Rombouts

Cahier 3 | 2009 - 28e jaargang

Brein in Beeld

Het cahier is een uitgave van Stichting
Bio-Wetenschappen en Maatschappij (BWM)
en verschijnt vier maal per jaar.
Stichting BWM is ondergebracht bij NWO.

Bestuur: prof. dr. E. Schroten *(voorzitter)*,
J.F.B.C.D. van Oranje M.Sc. MBA *(vicevoorzitter)*,
dr. J.J.E. van Everdingen *(penningmeester)*,
prof. dr. W.G. van Aken, prof. dr. J.P.M. Geraedts,
prof. dr. J.M. van den Broek *(lid dagelijks bestuur)*,
prof. dr. P.R. Bär, prof. dr. J.A. Knottnerus,
prof. dr. J.W.M. Osse

Redactie: prof. dr. Dop Bär,
Maarten Evenblij *(eindredactie)*,
prof. dr. Jelle Jolles, prof. dr. Klaas. Nicolay
Friso van Oranje MBA, dr. Serge Rombouts

Bureau: drs. Saskia van Driel
Beeldredactie: Tom Arends M.Sc.
Vormgeving: Vi-taal, Den Haag
Druk: Drukkerij Groen bv, Leiden

Dit Cahier Brein in Beeld is tot stand gekomen door bijdragen van verschillende auteurs en door interviews van de redactie met diverse onderzoekers. In dat laatste geval staat bij de auteursgegevens het woord ‘referentie’ ten teken dat de onderzoeker de tekst wel heeft geautoriseerd, maar niet als de zijne of hare wil beschouwen.

© Stichting BWM
ISBN/EAN 978-90-73196-54-4

Informatie en bestellingen losse nummers:
Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij
Postbus 93402, 2509 AK Den Haag
telefoon: 070 - 34 40 781
e-mail: bwm@nwo.nl
www.biomaatschappij.nl

Abonnementen:
Betapress Abonnementen Services
Postbus 97, 5126 ZH Gilze
telefoon: 0161 - 45 94 67
e-mail: cahier@betapress.audax.nl

Stichting BWM heeft datgene gedaan wat redelijkerwijs van haar kan worden gevergd om de rechten van de auteursrechthebbende op de beelden te regelen volgens de wettelijke bepalingen. Degenen die menen rechten te kunnen doen gelden, kunnen zich alsnog tot Stichting BWM wenden.

Foto omslag: © *Hollandse Hoogte/Flip Franssen*

Cahier 3 | 2009

Brein in Beeld

Beeldvorming bij hersenonderzoek

Vooraf - **3**

Beeld van de hersenen rigoureus gewijzigd - **5**

Beeldvormende technieken - Een blik in het brein - **11**

Over magneten, fotonen en slimme chemicaliën - 13

Wat zit waar in het brein? De belangrijkste structuren - 16

PET: van neurotransmitters tot Alzheimer - 26

Rustend brein flink bezig - 29

Structuur, functie en gedrag - De levensloop van de hersenen - **33**

Het jonge brein: hollen, stilstaan en bijsturen - 35

Het puberbrein: tegendraads en gek op risico's - 41

Het oudere brein: minder snel en efficiënt, wel flexibel - 45

Leren en invoelen: kijken in de spiegel - 50

Taalontwikkeling: meer dan woorden alleen - 53

Ziektebeelden - Even in de hersenen kijken - **58**

Dementie: plaques aantonen - 61

Depressie: onbalans in activiteit van hersengebieden - 65

Beroerte: op zoek naar afgestorven hersenweefsel - 69

ADHD: cortex en cerebellum kleiner - 73

Neuro-navigatie: opereren via een beeldscherm - 76

De toekomst - Gedetailleerder, sneller en vooral meer! - **79**

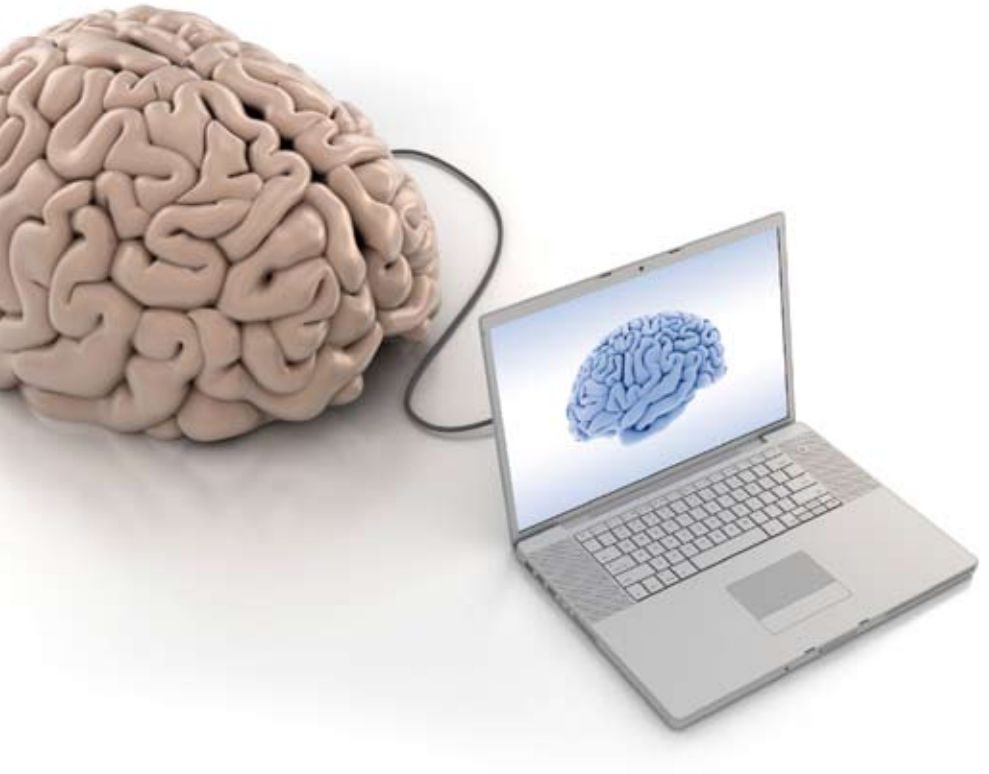
Hoogveld-MRI: meer details - 84

USPECT: snelle processen zichtbaar maken - 88

Begrippenlijst - **90**

Meer informatie - **91**

Bio-Wetenschappen en Maatschappij



Bron: © iStockPhoto.com / Henrik5000

Vooraf

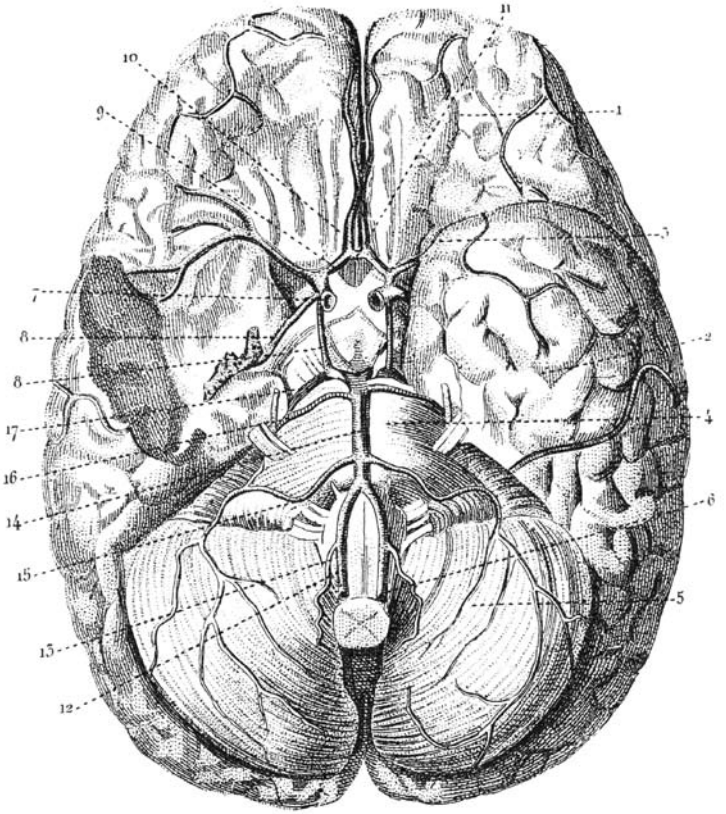
Er is veel bekend over het menselijk lichaam in al zijn onderdelen. Sterker nog, we kunnen nogal wat onderdelen repareren, vernieuwen of vervangen. Ook al zijn de meeste organen enorm complex, in de basis zijn ze eenvoudig. Het hart bijvoorbeeld, is een zelfsturende pomp, de nier een vernuftig filtreer systeem en zelfs ingewikkelder organen als de lever en de longen werken volgens begrijpelijke principes en hebben een beperkt aantal functies. Bijna alle organen kunnen door donororganen worden vervangen. Met de hersenen is dat anders. Afgezien van de ethische vraag rond identiteit, zijn we nog lang niet toe aan hersentransplantaties. Zelfs niet aan een gedeeltelijke transplantatie. De functie van de hersenen is veel uitgebreider en complexer dan van welk ander menselijk orgaan ook. Bovendien liggen de afzonderlijke functies van de hersenen niet eenduidig vast op één plaats, in vervangbare delen van het geheel. De hersenen kenmerken zich juist door een hoge mate van verwevenheid van functies door het hele breinheen en door een hoge mate van samenwerking – 'networking' – tussen allerlei onderdelen en gebieden van het brein.
Ook zijn de hersenen niet zo toegankelijk als veel andere organen: de harde schedel verhindert een gemakkelijke toegang en de nabijheid van allerlei gevoelige systemen – gezichtsvermogen, gehoor, spraak, gevoel – en de gecompliceerde bedrading binnen de schedel en naar het lichaam en ruggenmerg toe, maakt sleutelen aan de hersenen tot een zeer riskante aangelegenheid.
Om inzicht te krijgen in de werking van de hersenen waren onderzoekers lange tijd aangewezen op min of meer indirecte tests. Zoals tests die door psychologen zijn gebruikt om het menselijk gedrag te begrijpen en om functies toe te wijzen aan bepaalde hersengebieden. Voor dat laatste waren, hoe cru dat ook klinkt, mensen met afwijkingen of met vaak bizarre ongelukken waarbij de hersenen beschadigd werden, hard nodig. Zo'n beschadiging kon informatie geven over de invloed van het beschadigde deel van het brein op het gedrag.

Die situatie is radicaal veranderd door de grote vorderingen die recent zijn gemaakt op het terrein van de beeldvorming. Er komen steeds meer technieken beschikbaar waarmee, zonder de schedel te hoeven lichten, beelden gemaakt kunnen worden van functionerende hersenen. Zowel van gezonde als zieke exemplaren. Van hersenen die in rust zijn, bezig zijn met een taak of beïnvloed worden door medicijnen. Zo kunnen beelden worden gemaakt van de doorbloeding in de hersenen, het energiegebruik van afzonderlijke hersendelen of de werking van signaalstoffen en geneesmiddelen in het brein. Door deze zaken te meten onder allerlei omstandigheden – tijdens testjes, puzzelen, slaap, rust, lichamelijke activiteit en zelfs seks – kunnen hersenonderzoekers verbanden leggen tussen gedrag, vaardigheden en de werking en activiteit van specifieke hersengebieden.
Hierover gaat dit cahier *Brein in Beeld*. Over de samenwerking tussen fysici, informatici en technologen die uiterst vooruitstrevende afbeeldingstechnologie ontwikkelen, met psychologen, neurologen, psychiaters, en biomedisch onderzoekers. Een samenwerking die leidt tot een inkijk in de hersenen, tot beelden van het werkende brein.

Namens de redactie,

Friso van Oranje, mede-oprichter van MRI Centrum, Amsterdam
Dop Bär, hoogleraar Biomedische Wetenschappen, Utrecht

In 1977 werd de eerste MRI-opname van een mens gemaakt. Binnen dertig jaar hebben beeldvormende technieken zoals MRI, PET en SPECT onderzoekcentra en klinieken stormenderhand veroverd. Visies op de ontwikkeling en de werking van de hersenen zijn daardoor sterk gewijzigd. En het einde is nog lang niet in zicht.



Gravure van de hersenen uit 1851, afbeelding op basis van histologisch onderzoek.
Bron: © iStockPhoto.com/Grafissimo

Beeld van de hersenen rigoureus gewijzigd

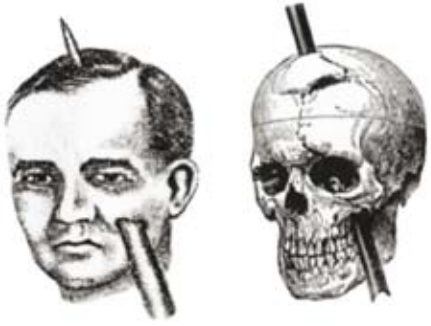
Maarten Evenblij

Maarten Evenblij is freelance wetenschapsjournalist en eindredacteur van dit cahier.

Bioloog en dichter Leo Vroman beschrijft in *Biologie voor de jeugd* op komische wijze de essentie van wat er in de hersenen gebeurt. Duizenden en duizenden hersencellen die, op vernuftige wijze met elkaar samenwerkend, biljoenen taferelen oproepen. Het wegnemen van slechts een klein plukje hersencellen ontrooft het brein van een miljoen gedachten. Vroman adviseert de lezer die ontsteld raakt bij deze gedachte zijn 'schedeldoosje' dicht te houden. De nu bijna 95-jarige Vroman schreef dit gedicht niet lang na de Tweede Wereldoorlog in een tijd dat onderzoekers steeds meer in vervoering raakten over dat complexe mechanisme dat het menselijke brein is. Experimenten met patiënten met bijzondere hersenaandoeningen of van wie het brein door een ongeluk was beschadigd, werden gecombineerd met neuropsychologische tests.

Mensen met een bijzondere aandoening hebben ons veel over het brein geleerd

Al ruim honderd jaar eerder, in 1848, was er een beroemd geworden Amerikaanse spoorwegwerker die bij een explosie een staaf door zijn hoofd kreeg. Phineas Gage, zoals de voorman heette, was toen 25 jaar oud. Als door een wonder genas hij en hij zou nog twaalf jaar leven. Ondanks de fikse beschadiging leek hij normaal te kunnen functioneren en uiteindelijk zou hij een van de beroemdste casussen uit de tekstboeken over hersenen worden. De voorste delen van zijn hersenen waren verwoest, iets wat zijn karakter totaal had veranderd. Hij sprak bijvoorbeeld alleen als iemand iets tegen hem zei en dan nog alleen in woorden met slechts een enkele lettergreep. Het geval van Phineas Gage veranderde het denken over de 'localisatie van hersenfuncties'. Men zag nu in dat bepaalde regio's in het brein verantwoordelijk zijn voor duidelijk omschreven functies, zoals het bewegen van een lichaamsdeel, het zien, horen, begrijpen en gebruiken van taal, en voor emoties als woede en angst – zelfs voor het je 'fatsoenlijk' gedragen.



In 1848 kreeg Phineas Gage door een explosie een staaf door zijn hoofd. Ondanks de verwoesting in het voorste deel van zijn hersenen overleefde hij. Deze casus zou inzicht verschaffen in de functies van bepaalde hersengebieden. *Bron: J. Hist. Neurosci. (2006) 9: 46-66*

Schedeldoosje

Toen Leo Vroman zijn gedicht schreef, was de hersenwetenschap al meer dan een eeuw verder en waren de inzichten over het functioneren van het brein aanzienlijk gedetailleerder geworden. Dat er elektrische stroompjes en prikkeling van hersencellen te pas

Biologie voor de jeugd

Hoofdhaar is een knolgewas.
Jij hebt knolletjes in je huid.
Taai en herfstachtig gras
komt daar geregeld uit.
En ieder knolletje is een knoest
van o wel duizend cellen.
Studeerde je his-to-lo-gie
dan moest je die allemaal tellen.
Ik echter zeg alleen maar dit:
dat onder haar en schedelbeen
een buidel hersencellen zit,
en dat daarvan één cel alleen
wel duizend gedachten wekt.
(Dit Vriend zij U ten teken
dat een en ander wel eens lekt;
wij spreken dan van Spreken.)
Eén haartje uit je wonderhoofd
gerukt, ware zij uit je brein ontsproten,
zou je dus van een knol ter grootte
van een miljoen gedachten
hebben ontroofd;
en kon ik je zachte hersenen strelen
zoals ik je nu je kruintje strijk,
dan stond wat je nu voelt gelijk
aan tien biljoen tafrelen.

Ontstelt U dus zulk vergezicht,
houdt dan Uw schedeldoosjen dicht.

Leo Vroman

Gedicht Biologie voor de jeugd *uit: 'Gedichten 1946-1984', Querido 1985*

kwam aan al dat afwegen, denken en functioneren binnen het brein was wel duidelijk. Reacties van patiënten van wie het schedeldak tijdens hersenchirurgie was geopend op een lichte elektrische prikkeling van bepaalde gebieden, hadden nog meer kennis opgeleverd. Er waren vanaf de jaren '20 van de vorige eeuw experimenten met EEG, de elektro-encefalografie, waarmee elektrische signalen uit het brein kunnen worden opgepikt aan de buitenkant van de schedel. Maar wie iets meer wilde weten over wat er in de levende hersenen gebeurt in relatie tot gedrag, moest, zoals Vroman het stelt, het schedeldoosje openen of wachten tot het brein na de dood beschikbaar kwam.
En er was natuurlijk de röntgenfoto die kon worden gemaakt op basis van de in 1895 ontdekte röntgenstraling en waarmee ook het hoofd kon worden 'doorgelicht'. Het weefsel in de hersenen is echter dermate 'zacht' dat het gemakkelijk röntgenstraling doorlaat. Bovendien zijn de hersenen stevig verpakt in de harde schedel die veel röntgenstraling tegenhoudt. Wie de werking van de hersenen wilde bestuderen, was dus aangewezen op anatomisch en biochemisch onderzoek van de hersenen van overledenen, op experimenten met proefdieren of op experimenteel psychologisch onderzoek. Uit het door gezonde proefpersonen en patiënten laten verrichten van goed uitgekiende proefjes en taken kunnen zo gevolgtrekkingen worden gemaakt over wat er in de hersenen gebeurt als iemand spreekt, leert, zich concentreert of andere activiteiten verricht. Dergelijke experimenten worden nog steeds heel veel uitgevoerd, nu dikwijls in combinatie met een van de vele beeldvormende technieken waarover de moderne hersenonderzoeker vandaag de dag beschikt. De röntgenfoto werd pas rond 1970 duidelijk verbeterd in de vorm van de CT (computerized tomography) scan: een techniek waarbij een groot aantal röntgendeelopnamen met behulp van een computerprogramma gereconstrueerd wordt tot een beeld. De hindernis van de harde en ondoorzichtige schedel werd genomen door dezelfde plek vanuit verschillende richtingen te belichten. De techniek staat beschreven op pagina (pagina 31) en vormde een opmaat naar een volgende technologische ontwikkeling. Deze was niet meer gebaseerd op (schadelijke) röntgenstraling, maar op iets onschuldigs als een magnetisch veld.
Het is bijna niet te geloven dat de eerste opname van een levend mens door middel van magnetische resonantie (MRI) pas in 1977 werd gemaakt. In amper drie decennia heeft de imaging-techniek de wereld veroverd. Niet alleen die van de onderzoekslaboratoria, ook die in ziekenhuizen. MRI-plaatjes van de hersenen zijn gemeengoed geworden. Ze laten met kleurige vlekken zien welke gebieden van het brein meer en minder actief zijn bij het uitvoeren van cognitieve taken (waarbij een beroep wordt gedaan op kennis) en psychologische processen. Met MRI kunnen zowel de structuren in de hersenen in beeld gebracht worden alswel functionele aspecten, zoals doorbloeding en energiehuishouding. Terecht is ook, (pas) in 2003, een Nobelprijs toegekend aan Lauterbur en Mansfield voor de ontwikkeling van de MRI-techniek. Inmiddels heeft MRI broertjes en zusjes gekregen zoals PET (positron emission tomography) en SPECT (single photon emission computed tomography). Die kunnen net weer andere hersenactiviteiten, zoals de aanwezigheid van neurotransmitters, zichtbaar maken en elkaar aanvullen en versterken. Deze beeldvormende technieken hebben de afgelopen twee decennia een revolutie in de bestudering van hersenziekten, de diagnose van aandoeningen en de studie van



Eén van de eerste röntgenfoto's die Wilhelm Röntgen maakte was van de hand van zijn vrouw. Harde weefsels houden röntgenstralen tegen. Duidelijk is de ring om een van de vingers te zien.
Bron: National Library of Medicine

het functioneren van het brein teweeg gebracht. Steeds beter kunnen onderzoekers werkelijk 'zien' wat zich in het brein afspeelt bij het normale en het pathologische functioneren.

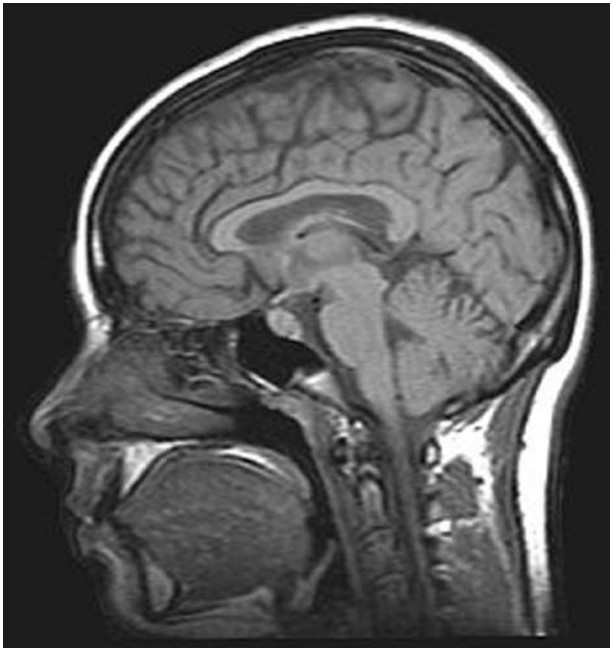
Combineren van verschillende technieken

In dit cahier *Brein in Beeld* staan de resultaten van dat beeldvormende hersenonderzoek centraal. Overal ter wereld buigen zich zoveel onderzoekers over het brein dat er dagelijks meerdere nieuwe wetenschappelijke resultaten worden gepubliceerd. Het hersenonderzoek is mede hierdoor op dit moment waarschijnlijk het snelst groeiende wetenschapsgebied. Dit cahier beperkt zich daarom tot het schetsen van de grote lijn ten aanzien van de meest gebruikte beeldvormende technieken, de rijping en de teloorgang van het brein gedurende jeugd, adolescentie en ouderdom, de diagnose van hersenaandoeningen en het onderzoek naar fenomenen als leren en taalontwikkeling. Door het combineren van verschillende technieken om beelden van de hersenen te maken met het bestuderen van het functioneren van het brein en van gedrag, werpen onderzoekers steeds nieuw licht op de werking van het brein.
Zo wordt steeds duidelijker dat de opbouw van de menselijke hersenen in de eerste vijf levensjaren een enorme sprint trekt en dat daarna diverse gebieden met verschillende

Het menselijke brein is pas af wanneer het 25ste levensjaar is bereikt

snelheden rijpen. Daarbij valt hier en daar af en toe een tussensprintje waar te nemen. Tijdens de puberteit en de adolescentie vinden er nog belangrijke wijzigingen in de hersenen plaats. Deze zijn ook terug te zien in een veranderend gedrag tijdens de puberteit en de jong volwassenheid. Het menselijke brein is pas af tegen de tijd dat het 25ste levensjaar is bereikt en de grote structurele en functionele ontwikkelingen achter de rug zijn. Dat is aanzienlijk later dan werd gedacht. Ook blijken de hersenen bij het klimmen der jaren in te boeten aan omvang en flexibiliteit. Toch zijn ze tot op hoge leeftijd in staat om zich aan te passen, zij het niet meer zo gemakkelijk als het jonge brein. Ze weten dan via slimme compensatiestrategieën en de inzet van andere hersengebieden dan gebruikelijk de efficiëntie van het uitvoeren van veel taken hoog te houden. Ook al is het volume van het bejaarde brein met soms vele procenten afgenomen, oude hersenen zijn beslist geen starre klomp cellen.

vraag 1 Wat waren in de jaren '50 van de vorige eeuw de belangrijkste bronnen van informatie over de hersenen?



MRI maakt de structuur van de hersenen zichtbaar. *Bron: NASA*

vraag 2 Wat is een belangrijk voordeel van MRI bij hersenonderzoek?

Dingen willen zien

Het bizarre ongeluk van Phineas Gage was ooit het begin van een speurtocht naar de gebieden waar verschillende functies en gedrag in het brein zijn gelocaliseerd. Hoewel sommige onderzoekers vraagtekens plaatsten bij de uitkomsten daarvan, is het algemene gevoel lange tijd geweest dat dit verband betrekkelijk eenvoudig is. De vele plaatjes van de hersenen met ingetekende functies als taal, reuk, spraak, geheugen en linkerhand getuigen daarvan. De functionele beelden van de hersenen hebben al snel een einde gemaakt aan die simplistische voorstelling van zaken. Snel werd duidelijk dat het eerder regel dan uitzondering is dat diverse delen van de hersenen gelijktijdig zijn betrokken

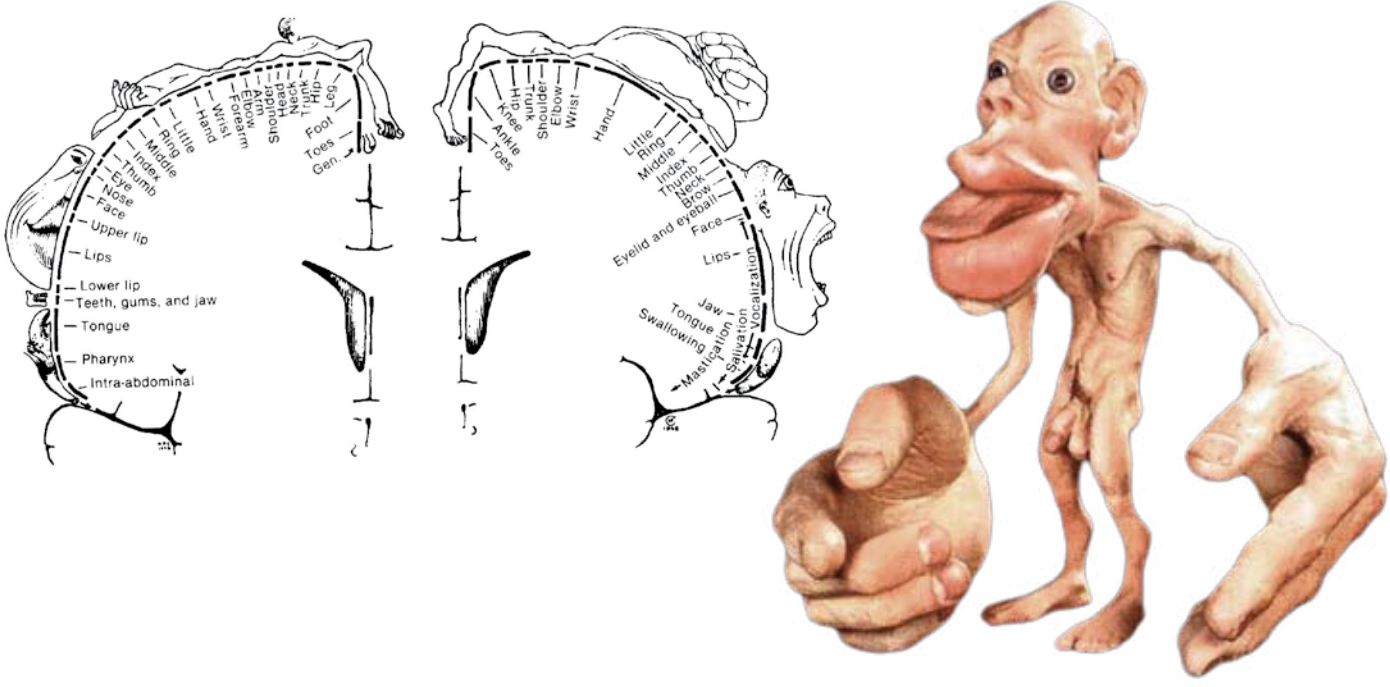
Artsen kunnen steeds beter zien wat zich in het brein van hun patiënten afspeelt

bij cognitieve functies. Een goed functioneren blijkt te vallen of te staan met een subtiele communicatie tussen diverse, soms ver van elkaar verwijderde, hersengebieden. De beeldvorming heeft dus laten zien dat de complexiteit en flexibiliteit van het brein veel groter zijn dan werd aangenomen.

Mensen willen dingen kunnen zien. Voor dokters is dat niet anders. Lang was het brein – bijna letterlijk – een zwarte doos waarvan naar de inhoud slechts kon worden gegist of

waarover op z'n best alleen via indirecte weg informatie was te verkrijgen. Nu kunnen artsen steeds beter zien wat zich in het brein van hun patiënten afspeelt. Zijn er structurele afwijkingen, zoals laesies (beschadigingen en littekens) en volumeveranderingen, te zien? Is er sprake van afwijkingen in de witte stof van de hersenen of juist in de grijze stof (zie pagina 20)? Zijn er wijzigingen in de activiteit van bepaalde hersengebieden of in de aanwezigheid van bepaalde boodschappermoleculen – neurotransmitters? Zulke gegevens dragen bij aan een betere diagnose van aandoeningen als dementie, schizofrenie, de ziekte van Parkinson en aan het vaststellen van de werkzaamheid van medicatie of psychotherapie. Er zal nog heel wat water door de Rijn zijn gestroomd voor veel van deze nieuwste experimentele toepassingen van beeldvormende technieken worden gebruikt ten behoeve van diagnose en behandeling van patiënten in de kliniek. Toch twijfelt geen enkele deskundige eraan dat dit het komende decennium het geval zal zijn.

Het mannetje van Penfield toont de verhouding in omvang van de gebieden in de hersenschors die de verschillende lichaamsdelen aansturen. Hoe groter het lichaamsdeel is afgebeeld, des te meer hersencellen daarbij zijn betrokken. Tegenwoordig is duidelijk dat deze voorstelling van zaken te eenvoudig is. *Bron: Kennislink*



antwoord 1 De elektro-encefalografie werd al gebruikt vanaf de jaren '20. Daarnaast vond er met name hersenonderzoek bij overledenen en experimenteel psychologisch onderzoek plaats.

antwoord 2 MRI maakt het mogelijk om de hersenen van mensen te onderzoeken terwijl ze in leven zijn. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld ziekteprocessen in een vroegtijdig stadium ontdekt worden.

De afgelopen tien jaar is enorme vooruitgang geboekt bij het maken van afbeeldingen van de hersenen. Daardoor is veel kennis verkregen over de opbouw van de hersenen, over de manier waarop ze werken en wat er fout gaat bij hersenaandoeningen. Veel technieken worden inmiddels toegepast in de kliniek.



Bron: © iStockPhoto.com/RapidEye

Beeldvormende technieken

Een blik in het brein

De afgelopen decennia zijn diverse technieken ontwikkeld die een kijkje in het levende brein mogelijk maken. Sommige daarvan leveren grafieken vol pieken en dalen, andere produceren de meest wonderbaarlijke kleurenplaatjes. Een aantal technieken is inmiddels gangbaar en wordt, soms routinematig, toegepast in de kliniek. MRI bijvoorbeeld, is niet meer weg te denken uit de kliniek. De klinische toepassing van deze techniek is sinds haar introductie, begin jaren '80, ook aanmerkelijk goedkoper geworden. Andere technieken verkeren nog in een pioniersfase en worden nog slechts zelden ingezet voor klinische diagnostiek. Het zijn dikwijls prototypen, waarvan de waarde – vaak ook de financiële investeringen – zich nog moet bewijzen voor routinematig gebruik. Ze worden wel toegepast in gespecialiseerde klinieken en laboratoria om onderzoekers inzicht te geven in de oorzaken en het verloop van hersenziekten.

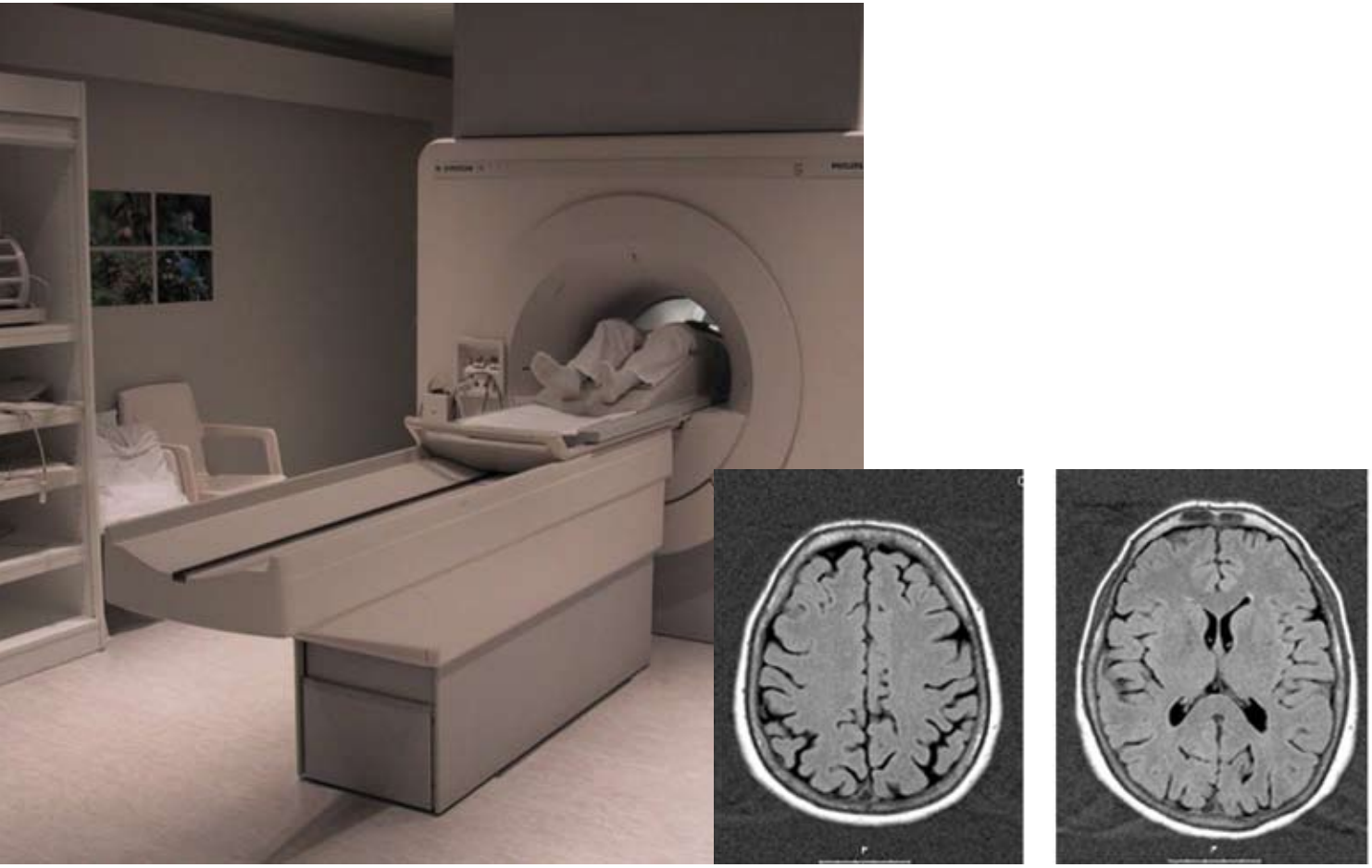
De nieuwste technieken worden ook door wetenschappelijk onderzoekers ingezet om meer te begrijpen van diverse hersenprocessen. Van de werking van het geheugen, het richten van de aandacht tot de mechanismen achter spreken en luisteren of de betrokkenheid van emoties. Slimme experimenten worden opgezet waarbij proefpersonen taken uitvoeren terwijl hun hoofd in een scanner ligt en er opnamen van hun brein worden gemaakt. Of ze krijgen stoffen ingespoten die actief zijn in de hersenen. De diverse nu beschikbare beeldvormende technieken geven verschillende soorten informatie en hebben elk hun specifieke sterke en zwakke kanten. Dikwijls vullen ze elkaar aan. De ene techniek is sterk in het in beeld brengen van zeer kleine structuren in de hersenen, de andere blinkt uit in het zichtbaar maken van biochemische processen in het brein, een derde laat goed zien welke delen van de hersenen actief zijn.

De nadruk van de voor mensen en proefdieren gebruikte beeldvormende technieken ligt op methoden die onschadelijk, en bij voorkeur niet invasief, zijn. Dat wil zeggen: de techniek moet kunnen worden toegepast zonder dat het lichaam met bijvoorbeeld een mes of een naald hoeft te worden binnengedrongen. Dit opdat de techniek zonder probleem vaker achtereen bij eenzelfde patiënt of proefpersoon kan worden gebruikt. Bijvoorbeeld om bij patiënten met een hersenziekte te kijken of een bepaalde behandeling positieve effecten heeft. Ook moet het gebruik van in principe schadelijke ioniserende straling zoveel mogelijk worden vermeden. In dit hoofdstuk passeert een aantal moderne technieken de revue, waarbij de toepassingsmogelijkheden en de sterke en zwakke kanten ervan voor het voetlicht komen. Maar ook wordt stilgestaan bij enkele in ere herstelde oude technieken die nu gebruikt kunnen worden om de levende hersenen in beeld te brengen en meer te leren van het functioneren van het menselijke brein.



Dr. Raymond Damadian (staand) demonstreert in juli 1977 een 'supermagneet' waarmee mogelijk informatie over het binnenste van het menselijk lichaam kan worden verzameld zonder chirurgisch ingrijpen. Damadian is een van de uitvinders van de MRI. *Bron: © Bettmann/Corbis*

vraag 1: Aan welke voorwaarden moet een goede beeldvormende (diagnostische) techniek voor hersenonderzoek voldoen?



Een patiënt in een MRI-scanner.
Bron: Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie

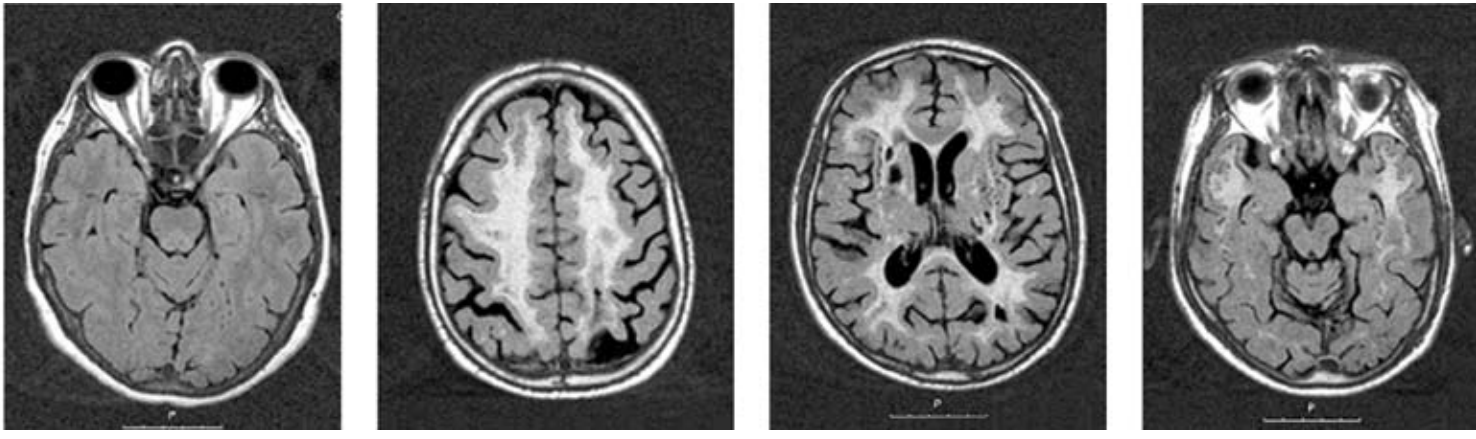
Over magneten, fotonen en slimme chemicaliën

Klaas Nicolay

Prof. dr. Klaas Nicolay is hoogleraar Biomedische NMR aan de faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven.

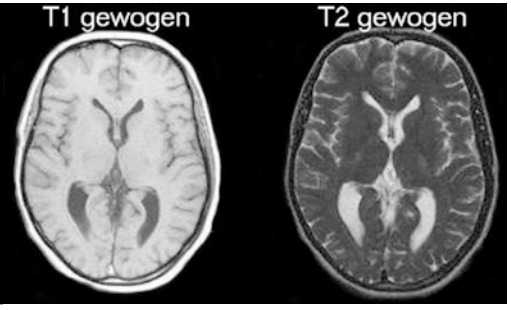
Magnetic Resonance Imaging (MRI)

De imaging techniek die verreweg het belangrijkst is in het onderzoek naar de opbouw en werking van de hersenen is MRI, *Magnetic Resonance Imaging*. Een techniek die in veel ziekenhuizen inmiddels bijna routinematig wordt toegepast. Om zo'n MRI-opname te maken, wordt de patiënt meestal liggend in een scanner geschoven. Het belangrijkste onderdeel van die scanner is een magneet die een heel sterk magneetveld produceert, uitgedrukt in de eenheid Tesla. Die sterke magneet heeft een effect op bepaalde atoomkernen in het lichaamsweefsel. Het gaat om atomen die zelf als het ware ook kleine magneetjes zijn en door het sterke magneetveld worden gericht, zoals een kompas zich richt naar het aard-magnetisch veld. De atoomkernen van waterstof in water zijn bijvoorbeeld zulke magneetjes en worden het meest gebruikt voor MRI. De meeste weefsels en ook de hersenen bevatten van nature veel water, dat twee waterstofkernen per molecuul heeft. Daardoor wordt er een relatief sterk MRI signaal van de hersenen verkregen en dat is belangrijk voor het maken van scherpe beelden. Vanuit de scannertunnel worden radiogolven uitgezonden van een golflengte die de watermagneetjes als het ware doen meetrillen (men noemt dat resoneren) waarbij ze energie uit de radiogolven in zich opnemen. Als de radiogolf wordt gestopt wordt de eerder opgenomen energie weer uitgezonden als een signaal waarin allerlei bijzonderheden van het weefsel zijn vervat. Die signalen



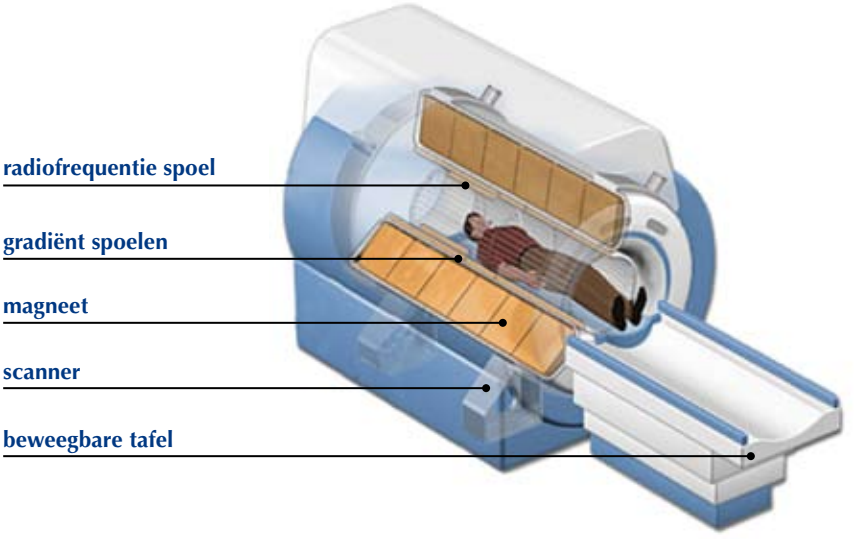
MRI-opnamen van drie doorsneden van de hersenen van een gezond persoon (linker drie foto's) en een persoon met de erfelijke hersenaandoening CADASIL (rechter drie afbeeldingen). De witte plekken zijn afwijkingen in de witte stof. *Bron: Klaas Nicolay*

Zo ziet een MRI-scanner er van binnen uit. De patiënt wordt in de buis geschoven. In de buis zitten sterke magneten die een magnetisch veld creëren. Dankzij het magnetisch veld, een radiofrequent signaal en radioantennes (detectoren) kunnen weefsels binnenin het lichaam zichtbaar worden gemaakt. *Bron: © National High Magnetic Field Laboratory*



Met een MRI-scanner kan men T1-gewogen beelden verkrijgen waarop waterrijke structuren donker gekleurd zijn, of T2-gewogen beelden, waarop waterrijke structuren juist licht gekleurd zijn. Afhankelijk van deze keuze kunnen bepaalde aspecten van de weefsels zichtbaar worden gemaakt. *Bron: Neurochirurgisch Centrum Zwolle*

Doorsnede van MRI-scanner



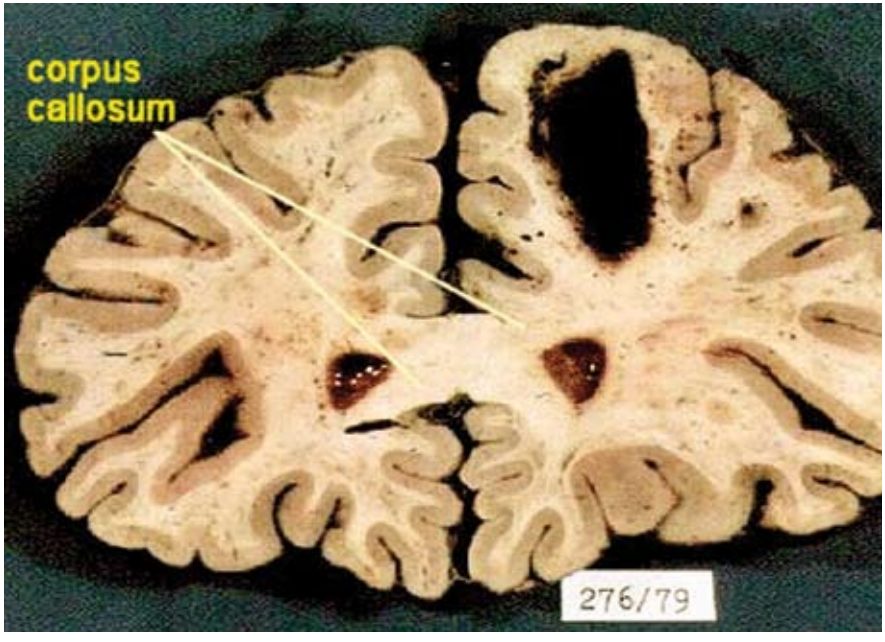
worden opgepikt met spoelvormige antennes en uit deze signalen kan de computer de samenstelling van de verschillende weefsels berekenen en de structuur uittekenen in de vorm van een doorsnede (de MRI-scan). Gebieden waar geen water is, zoals lucht of bot, geven geen signaal en zijn zwart op de scan. Ook hangt het ontvangen signaal af van de frequentie van radiogolven die in het weefsel worden gestuurd. Zo kan men zogenoemde T1-gewogen beelden verkrijgen waarin het hersenvocht en waterrijke structuren donker kleuren. Bij T2-gewogen beelden draait het contrast om en zijn hersenvocht en waterrijke structuren juist licht gekleurd. Door de keuze van de T1- of T2-weging kan men van de weefsels bepaalde aspecten naar keuze zichtbaar maken.

Het succes van de MRI-scanner voor hersenonderzoek is voor een deel te danken aan de hoge ruimtelijke resolutie, het detail dat met de beelden zichtbaar kan worden gemaakt. Voor MRI-opnamen van de hersenen van de mens kunnen daardoor structuren van één tot enkele millimeters groot worden afgebeeld. Door het gebruik van extra sterke magneten kan de resolutie van hersenscans bij MRI onderzoek van kleine proefdieren worden teruggebracht tot enkele tientallen micrometers. Die hoge resolutie van MRI-beelden biedt geweldige mogelijkheden om heel precies, in heel kleine hersengebieden, te kijken naar de opbouw en de functie van het hersenweefsel. Bovendien kunnen verschillende typen MRI opnamen in één scan-sessie worden gecombineerd. Daardoor is de informatiedichtheid van MRI erg hoog. MRI is onschadelijk, omdat er geen gebruik gemaakt wordt van radioactiviteit of ioniserende straling. Bij sommige andere vormen van hersenscans is dat wel het geval, waardoor deze technieken minder geschikt zijn

voor onderzoek bij jonge kinderen, of niet regelmatig herhaald kunnen worden om een ziekteproces een tijd te volgen. MRI is een dure techniek, maar dat wordt ruimschoots goedgemaakt door het grote aantal verschillende processen dat ermee kan worden zichtbaar gemaakt. De op water gebaseerde beelden die met MRI gemaakt worden,

De MRI-scanner maakt hersenen tot in groot detail zichtbaar

geven in de eerste plaats informatie over de anatomische opbouw van de hersenen. Anatomische MRI wordt bijvoorbeeld toegepast in onderzoek bij ouderen die lijden aan dementie en bij het bestuderen van verstoringen in de ontwikkeling van de hersenen bij kinderen met afwijkingen in de witte hersenstof. Het fraaie van MRI is dat de techniek naast beelden ook allerlei andersoortige informatie over hersenweefsel kan geven. Deze andere vormen van MRI maken elk op eigen wijze slim gebruik van het feit dat water zich in biologische weefsels heel dynamisch gedraagt. Zo vertonen watermoleculen wanordelijke (heel kleine) bewegingen ten gevolge van diffusie, de zogenaamde Brownse beweging. Dat is de basis voor diffusie-MRI, waarmee bijvoorbeeld vezelstructuren in de witte stof kunnen worden waargenomen. Water kan ook stromen en het afbeelden van die stroming in het lichaam is de basis voor MR angiografie. Daarmee kunnen de grote bloedvaten prachtig afgebeeld worden. Een paar van deze nieuwe manieren om MRI opnamen van de hersenen te maken zullen hieronder kort worden toegelicht.

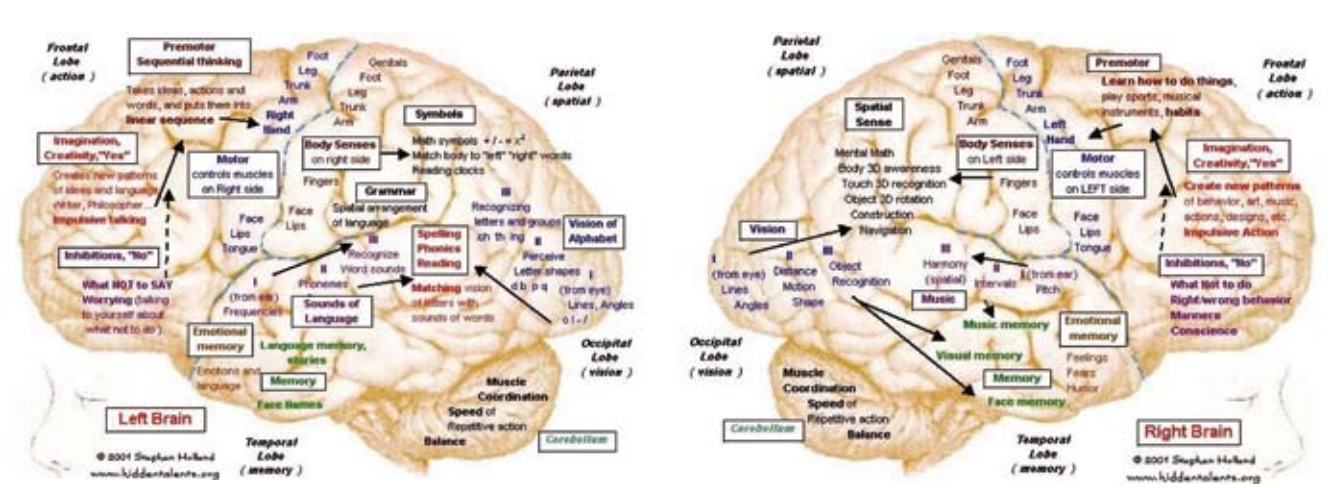


Twee hersenhelften verbonden door het corpus callosum. Overigens is rechtsboven een grote beschadiging zichtbaar.
Bron: Bellarmine University, Louisville

De hersenhelften

De grote hersenen bestaan uit twee helften (hemisferen) die met elkaar verbonden zijn door een structuur die de hersenbalk (corpus callosum) heet en waarin vele vezels linker en rechter gebieden verbinden. De linker hersenhelft controleert de rechterzijde van het lichaam, en de rechter hersenhelft de linkerzijde. Bij rechtshandigen controleert de linkerhelft talige en cognitieve functies, zoals praten, schrijven, lezen en rekenen, en de rechterhelft visueel-ruimtelijke functies, zoals het visueel geheugen, muziek, creativiteit. Bij linkshandigen is dat meestal omgekeerd.

Wat zit waar in het brein? De belangrijkste structuren



Twee hersenhelften met daarin aangegeven waar diverse functies zetelen. *Bron: © Stephen Holland*

De menselijke hersenen bestaan uit een aantal onderdelen: de grote hersenen, of cerebrum; de kleine hersenen, of cerebellum; en de hersenstam, of truncus cerebri. Tussen de grote hersenen en de kleine hersenen zitten nog de tussenhersenen, het diencephalon.

De grote hersenen

De buitenste 'schil' van de grote hersenen, de hersenschors of cortex, is sterk geplooid. Onder de hersenschors, dieper in de hersenen, bevinden zich andere, evolutionair oudere structuren: het limbisch systeem, de basale ganglia, en de bulbus olfactorius. Het limbisch systeem is betrokken bij emotie, motivatie, genot en het emotioneel geheugen. De basale ganglia reguleren de controle van bewegingen. De bulbus olfactorius is betrokken bij de verwerking van geurinformatie. In het binnenste van de grote hersenen tenslotte bevindt zich het ventrikelstelsel: een systeem van buizen en holtes, gevuld met hersenvocht.

De grote hersenen verwerken impulsen afkomstig van sensorische (gevoels)zenuwcellen overal in het lichaam en reguleren vrijwillige beweging via motorische (bewegings) zenuwcellen. Ze zijn ook de plek waar cognitieve en emotionele processen (zoals logisch redeneren, planning, geheugen, emotie) zich afspelen. In de grote hersenen wordt ons bewuste gedrag bestuurd.

De grote hersenen worden onderverdeeld volgens hun plaats in de schedel en herbergen elk een aantal belangrijke functies:

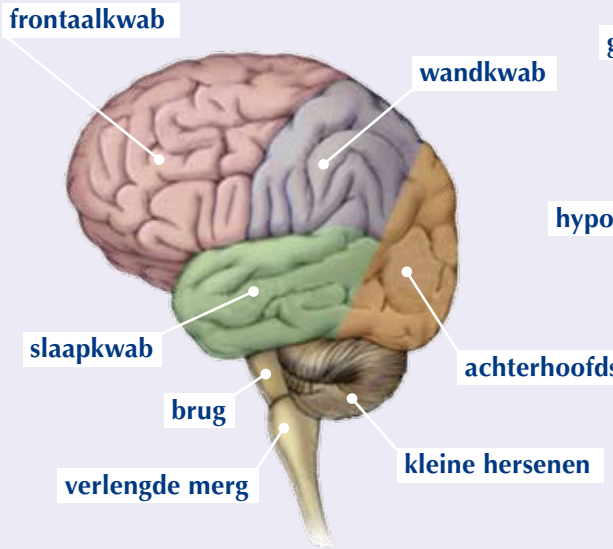
- vooraan de frontaalkwab, waar beslissen, probleemoplossen en planning zetelen;
- aan de kant van de slaap de slaap- of temporaalkwab, waar geheugen, emotie, gehoor en taal zetelen;
- bovenop, bij het wandbeen de wand- of pariëtaalkwab, waar ontvangst en verwerking van sensorische informatie uit het lichaam zetelen;
- achterop, bij het achterhoofdsbeen de achterhoofds- of occipitaalkwab, waar het zien, de visus, zetelt.

Alle kwabben hebben, net als bij de rest van ons lichaam, een uitvoering aan de linker- en aan de rechterkant van het brein.

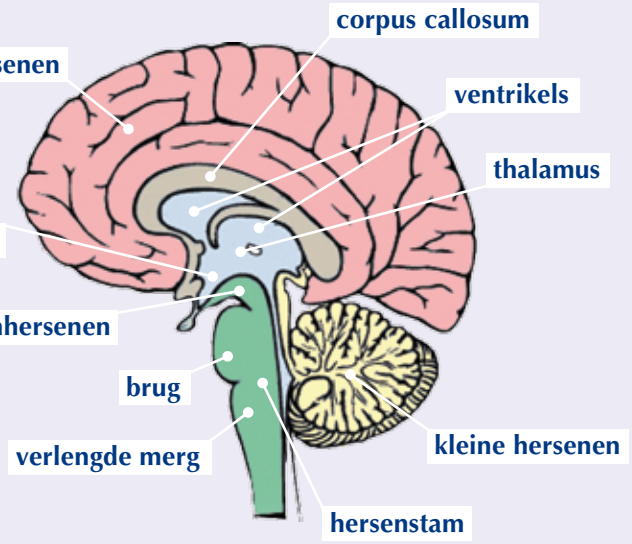
De kleine hersenen
In het cerebellum, de kleine hersenen, worden onze willekeurige bewegingen gecoördineerd, waardoor wij soepel en gecontroleerd kunnen bewegen. De kleine hersenen ontvangen informatie uit de cortex en uit het ruggenmerg.

De tussenhersenen
Tussen de grote en de kleine hersenen bevinden zich de tussenhersenen. Deze bestaan uit twee belangrijke structuren, de thalamus en de hypothalamus.
De thalamus geeft informatie van het ruggenmerg door aan de hersenschors (de cortex) en de kleine hersenen (het cerebellum). De hypothalamus is een scheiding tussen de hersenen en het autonoom zenuwstelsel. De hypothalamus bestuurt een groot aantal (interne) lichaamsfuncties, zoals eten, drinken, lichaamstemperatuur, nier- en darmwerking, seksuele functies, en speelt ook een rol bij het uiten van emoties.

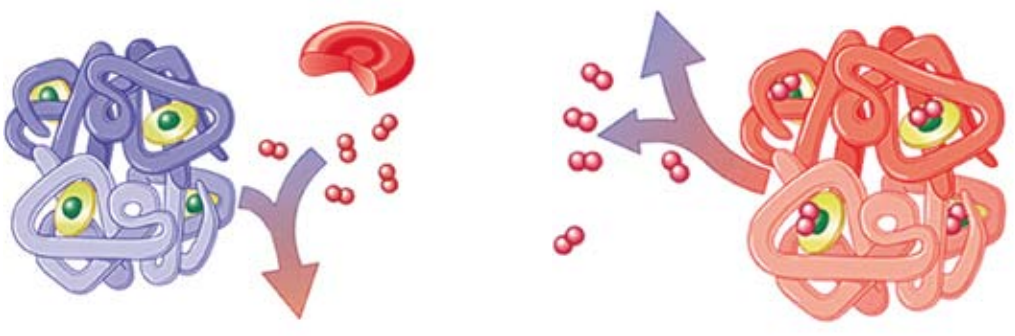
De hersenstam
De hersenstam is de verbinding tussen het ruggenmerg en de grote hersenen, en transporteert als een soort doorgeefluik boodschappen tussen ruggenmerg en de hersenen. Groepen zenuwcellen binnen de hersenstam reguleren een groot aantal (vitale) functies, zoals ademhaling, hartslag en bloeddruk. Ook de verwerking van informatie over gevoel in het gezicht, smaak en gehoor begint in de hersenstam. Een goed functionerende hersenstam is van groot belang bij het handhaven van ons bewustzijn.
De hersenstam kent weer 3 onderdelen: bovenaan de middenhersenen (mesencephalon), dan de brug (pons) en, het dichtst bij het ruggenmerg, de verlengde ruggenmerg (medulla oblongata). Hierna begint het ruggenmerg.



De verdeling van de grote hersenen in kwabben.
Bron: American Health Assistance Foundation



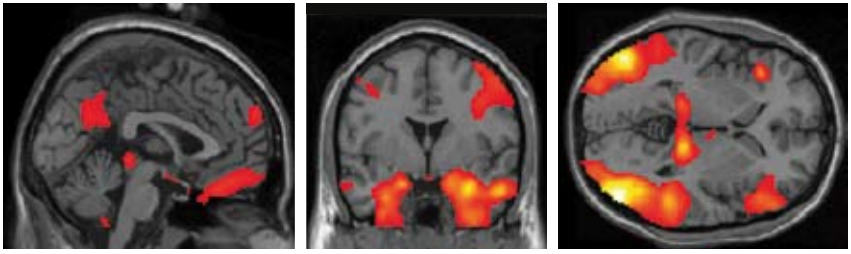
De belangrijkste onderdelen van de hersenen, gezien aan de binnenkant van de rechter hersenhelft.
Bron: American Medical Association



Rode bloedcellen bevatten de stof hemoglobine waar zuurstof aan kan binden. Hemoglobine komt in twee vormen voor: met en zonder zuurstof. Beide vormen hebben verschillende magnetische eigenschappen. In het oxyhemoglobine (rechts) is zuurstof (rode bolletjes) gebonden aan het ijzer (groen). *Bron: Dorling Kindersley Ltd.*

Functionele MRI

Functionele MRI (fMRI) speelt een belangrijke rol in het onderzoek naar de werking van hersenprocessen bij gezonde proefpersonen en naar afwijkingen in hersenfuncties bij patiënten. fMRI is gebaseerd op het meten van veranderingen in de doorbloeding van de hersenen. Die doorbloeding gaat hand in hand met veranderingen in de activiteit van hersencellen die betrokken zijn bij bepaalde hersenfuncties. Een verhoogde celactiviteit leidt ter plaatse tot een verhoogde zuurstofbehoefte en daarop reageert het weefsel met een verhoogde toevoer van zuurstofrijk bloed. In het bloed zit de rode kleurstof hemoglobine, waaraan zuurstof bindt. Hemoglobine komt in twee vormen voor: beladen met zuurstof (oxyhemoglobine) en zonder dat er zuurstof aan is gebonden (deoxyhemoglobine). Oxy- en deoxyhemoglobine hebben sterk verschillende magnetische eigenschappen. Veranderingen in de verhouding waarmee ze in het bloed voorkomen, leiden tot een klein verschil in het MRI signaal. Waarneming van die kleine signaalverschillen vormt de basis van fMRI voor het meten van hersenfunctie. fMRI opnamen bestaan meestal uit een serie scans van de hersenen, die afwisselend in een rustende, niet-actieve toestand, verkeren en in een toestand waarbij een bepaalde hersenactiviteit wordt gestimuleerd. Diverse hersenfuncties kunnen op die manier



fMRI-scans van de hersenen, in verschillende doorsnede: verticaal (links), sagittaal (midden) en horizontaal (rechts). De gekleurde vlekken laten hersenactiviteit zien. *Bron: Mariska Kret, Universiteit van Tilburg*

worden onderzocht, variërend van het verwerken van visuele informatie tot de werking van geheugenprocessen. fMRI speelt daardoor niet alleen een belangrijke rol in onderzoek naar verstoorde hersenfuncties bij ziekte, maar wordt ook veel gebruikt om te leren hoe normale hersenfuncties verlopen. fMRI wordt ook toegepast om vitale functies

zoals spraak te localiseren, zodat hersenchirurgen die gebieden zoveel mogelijk kunnen mijden bij kritische hersenoperaties. Evenals bij MRI is ook bij fMRI de hoge ruimtelijke resolutie van de verkregen beelden een belangrijk voordeel. Daarnaast is het van belang dat fMRI gebruik maakt van intrinsieke eigenschappen van het hersenweefsel: er is geen injectie van een contraststof nodig om te bepalen waar de hersenactiviteit is verhoogd.

Diffusie-MRI

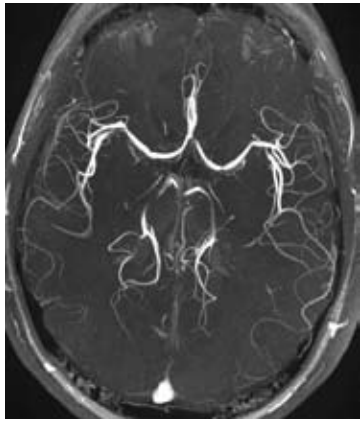
Op scans die zijn gemaakt met diffusie-MRI wordt het beeldcontrast tussen verschillende hersengebieden bepaald door verschillen in de diffusie van water. Diffusie ontstaat door kleine wanordelijke bewegingen van een molecuul (de Brownse beweging), dat zich daardoor verspreidt. Diffusie-verplaatsingen die MRI meet, zijn tussen de 5 en de 10 micrometer groot. Daarmee zijn ze in dezelfde orde van grootte als de afmetingen van cellen en celorganellen in het weefsel. Tijdens de wanordelijke verplaatsingen botsen de watermoleculen tegen allerlei barrières die zich binnen en buiten de cel bevinden. Verschillen in de mate waarin de diffusie daardoor wordt gehinderd in verschillende hersengebieden leiden tot verschillen in beeldcontrast op diffusie MRI scans. Een heel bijzondere kijk op het hersenweefsel ontstaat als de diffusie verplaatsing van water in een aantal verschillende richtingen wordt gemeten. In de witte hersenstof is de diffusie relatief ongehinderd in de richting die parallel is aan de vezelstructuren van de uitlopers van zenuwcellen. In de richting die daar loodrecht op staat, is de diffusie juist sterk gehinderd. Dat verschil vormt de basis van het gebruik van diffusie-MRI om vezels in de witte stof zichtbaar te maken en drie-dimensionaal te reconstrueren. Deze techniek heeft een groot aantal verschillende toepassingen. Zo wordt ze gebruikt voor het bestuderen van de ontwikkeling van de hersenen en verstoringen daarvan bij diverse ziektebeelden. Een andere belangwekkende toepassing is bij hersenoperaties. Daardoor kan de chirurg bij het verwijderen van een tumor vitale banen in de witte stof zoveel mogelijk ongemoeid laten. Er zijn geen andere beeldvormende technieken die dit soort gegevens met zo'n hoge resolutie en op een onschadelijke manier kunnen bieden.



Diffusie-MRI-scan waarmee de vezelbanen in de hersenen kunnen worden weergegeven. *Bron: Wikipedia/Thomas Schultz*

MR-angiografie

Vanwege de hoge energiebehoefte van de hersenen zijn de ongestoorde toevoer van zuurstof en voedingsstoffen en de afvoer van afvalstoffen via de bloedbaan van cruciaal belang voor het functioneren van het brein. Met MR-angiografie (MRA) kan de aanvoer van bloed via de grote bloedvaten worden gemeten. Verstoppingen in de bloedtoevoer of vernauwingen door bijvoorbeeld aderverkalking (atherosclerose) kunnen zo prachtig in beeld worden gebracht. Ook een aneurysma, een ballonvormige uitstulping van een bloedvatwand, kan zo zichtbaar worden gemaakt. Daarnaast zijn er verschillende MRI technieken om de doorbloeding van de hersenen via haarvaatjes (dit wordt perfusie genoemd) te meten. Omdat MRI een relatief ongevoelige techniek voor het weergeven van contrasten is, wordt bij perfusie-MRI vaak gebruik gemaakt van speciale contrastmiddelen. Die bevatten stoffen die, net als water, specifieke signalen uitzenden in een door radiosignalen gestuurd magneetveld. Gadolinium is een van de chemische elementen in het periodiek systeem (het behoort tot de groep van zogeheten *zeldzame*

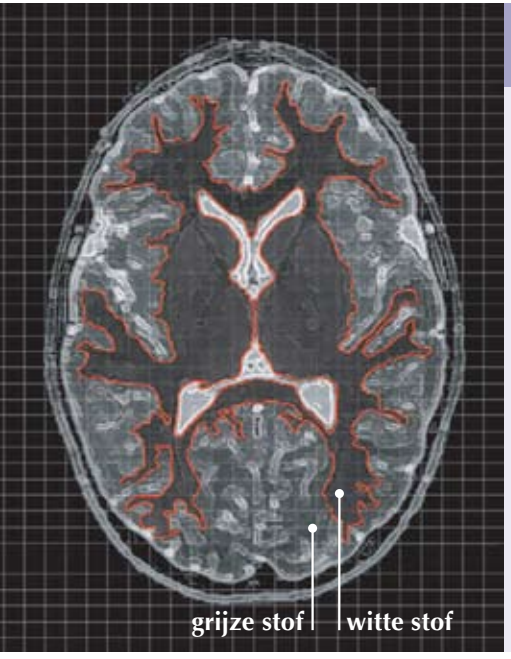


MR-angiografie-scan waarbij de grote bloedvaten in de hersenen zichtbaar zijn. *Bron: Wikipedia*

aarde), dat deze eigenschap heeft en wordt gebruikt in contrastmiddelen. Na injectie veranderen deze middelen tijdelijk het MRI beeldcontrast zodanig dat daaruit indirect de locale doorbloeding van het weefsel kan worden bepaald. Hiervan wordt gebruik gemaakt bij het onderzoek naar bijvoorbeeld een herseninfarct of dementie. Ook kan er lekkage van bloedvaten, bijvoorbeeld bij de aanwezigheid van tumoren, mee zichtbaar worden gemaakt.

MR-spectroscopie

Naast de waterstofkernen in water zijn er ook in allerlei andere moleculen atoomkernen die het MR-effect vertonen. Ook die kunnen met behulp van een MRI scanner worden gemeten. Moleculen als glucose (de belangrijkste brandstof voor de hersenen), melkzuur (het eindproduct van de onvolledige verbranding van glucose) en N-acetylaspartaat (dat alleen in neuronale hersencellen voorkomt) kunnen op die manier met zogenoemde MR-spectroscopie (MRS) in het hersenweefsel worden gemeten. Dit soort metingen geeft een beeld van stofwisselingsprocessen in de hersenen. In de klinische praktijk wordt al bij pasgeborenen met MRS gekeken of er sprake van zuurstofgebrek in de hersenen is. Met de ontwikkeling van steeds krachtiger magneten voor MRI onderzoek bij zowel mensen als proefdieren worden MRS metingen snel verbeterd. Ze zullen in de toekomst steeds vaker worden gecombineerd met de andere MRI scans, die nu al een grote rol spelen in het hersenonderzoek.



Witte stof is niet altijd wit gekleurd. Zoals op deze MRI-opname van de hersenen is te zien. *Bron: Nature*

Witte en grijze stof

De buitenste laag van de hersenen, de cortex of hersenschors, bestaat uit grijze stof. Eronder liggen witte stof en eilandjes grijze stof. Witte stof is niet altijd wit, zoals op de MRI-opname is te zien. De term ontstond na de eerste waarnemingen aan 'echt' hersenweefsel.

Witte stof

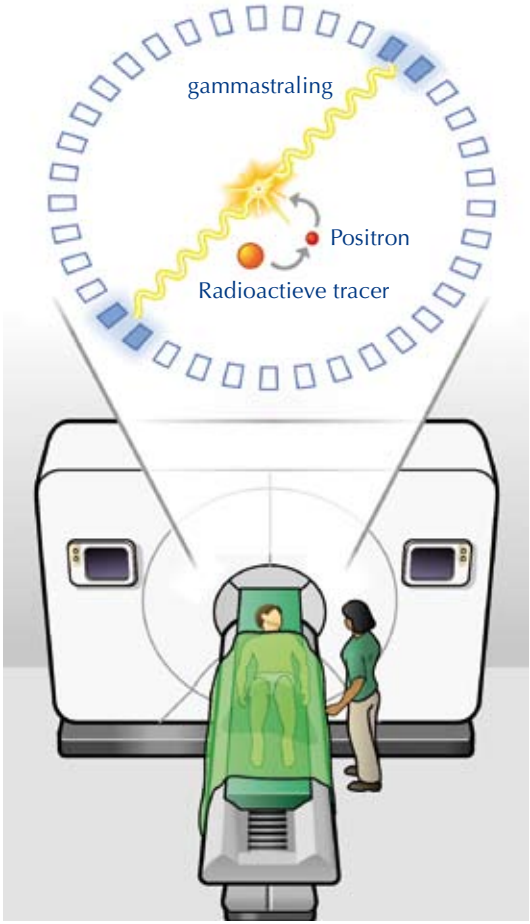
Witte stof bestaat grotendeels uit zenuwvezels omringd door mergschede (myeline); via de vezels in de witte stof worden zenuwimpulsen snel overgedragen van zenuwcel op zenuwcel.

Grijze stof

Grijze stof bestaat voornamelijk uit cellichamen van de miljarden zenuwcellen, waaruit de zenuwvezels ontspringen.

Basale ganglia

Deze 'eilandjes' van grijze stof helpen bewegingen te coördineren.



Zo werkt een PET-scanner. Radioactieve stoffen (tracers) worden bij de patiënt ingespoten voordat de PET-scan gemaakt wordt. Deze stoffen vallen vanzelf uiteen en zenden daarbij een positron uit. Wanneer dat positron op een elektron in het lichaam botst, worden lichtflitsjes uitgezonden. Dat licht wordt gemeten door de PET-scanner en een computer genereert het bijbehorende beeld. *Bron: © The Science Creative Quarterly*



Een PET-scanner.
Bron: Wikipedia/Jens Langner

Positron Emissie Tomografie (PET)

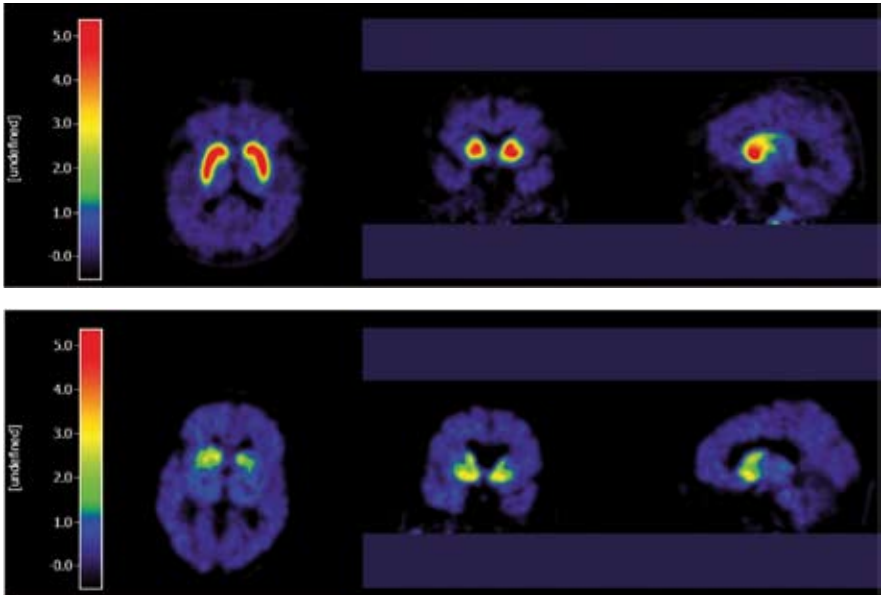
Positron emissie tomografie (PET) is een heel krachtige beeldvormende techniek voor hersenonderzoek. PET is gebaseerd op het meten van de verdeling van radioactieve stoffen (*tracers*) in het lichaam. Deze stoffen worden door een arts geïnjecteerd in de bloedbaan. Na aankomst in het hersenweefsel vallen ze langzaam uit elkaar en zenden daarbij een positron (een energierijk positief geladen deeltje) uit. Dat deeltje botst al snel met een van de vele elektronen in het weefsel, waarbij onder een hoek van 180 graden twee lichtflitsjes worden uitgezonden. Die lichtflitsjes worden gemeten door lichtgevoelige detectoren, die in de vorm van ringen om het hoofd of een ander lichaamsdeel van de patiënt zijn aangebracht. Uit de ruimtelijke verdeling van de opgevangen lichtflitsjes kan de verdeling van het PET contrastmiddel worden gereconstrueerd. Het type informatie dat daarmee wordt verkregen, hangt af van de radioactieve stof die is ingespoten. De mogelijkheden daarvoor zijn enorm. Bij het onderzoek van de hersenen wordt veel gebruik gemaakt van ^{18}F-deoxyglucose (FDG),

vraag 2: Wat is een belangrijk voordeel van MRI boven PET, SPECT en CT-scan?

een radioactief zusje van glucose. Daarmee kan de activiteit van de glycolyse, de energiestofwisseling, worden gemeten en kunnen onderzoekers vaststellen hoe deze bijvoorbeeld toeneemt bij het uitvoeren van een hersentaak. Ander voorbeeld: ^{15}O-gemerkt water wordt gebruikt om de doorbloeding van de hersenen te meten. Daarnaast kan men beschikken over een groot scala aan gelabelde liganden. Dat

Artsen kunnen met hersenbeelden niet alleen de ernst van een ziekte, maar ook het effect van therapie vaststellen

zijn stoffen die zich hechten aan specifieke moleculen in weefsels of op cellen en een merkteken dragen waardoor ze in het lichaam kunnen worden waargenomen met een detector. Zo kan men de dichtheid en belading van vitale receptoren in de hersenen meten. Receptoren zijn eiwitten die op het oppervlak van cellen zitten. Ze herkennen signaalstoffen, zoals hormonen en neurotransmitters en reageren daarop. De meest bekende stoffen in de hersenen waarop die receptoren reageren, zijn de neurotransmitters die bewerkstelligen dat een signaal van de ene hersencel aan de andere wordt doorgegeven. Bekende neurotransmitters zijn dopamine en serotonine. SPECT wordt veel toegepast voor het in beeld brengen en meten van de dopamine-receptoren met behulp van een stof die lijkt op dopamine (de dopamine analoog ^{18}F-DOPA). Deze bindt ook aan de dopamine-receptor. De dichtheid van de dopamine-



Een vergelijking van PET-opnamen van een gezonde vrijwilliger (boven) en een Parkinsonpatiënt (onder), na injectie met een gelabelde dopamine-analoog. Duidelijk is te zien dat de hoeveelheid probe, die zich ophoopt in het striatum, sterk verlaagd is bij de patiënt ten opzichte van de controlepersoon. De kleur geeft de hoeveelheid weer. Rood betekent veel dopamine, paars juist weinig.
Bron: Dr. H. Berendse en prof. dr. A.A. Lammertsma, VUMC



Voor de productie van de isotopen voor een PET-scan is een zogeheten cyclotron nodig, waarin geladen deeltjes sterk worden versneld en op elkaar worden geschoten. *Bron: Bart van Berckel*



De radioactieve stoffen die bij PET gebruikt worden, worden in speciaal beveiligde laboratoria verwerkt.
Bron: Bart van Berckel

receptor, waaraan zich normaal de neurotransmitter dopamine bindt, is sterk verlaagd bij de ziekte van Parkinson. Zo kan men de ernst van de ziekte vaststellen en het effect van therapie bepalen. In de afbeelding worden PET-scans getoond van een gezonde vrijwilliger en een patiënt met de ziekte van Parkinson. Beiden zijn met een zelfde hoeveelheid van een ^{18}F-gelabelde tracer van de dopamine receptor (^{18}FFP-bèta-CIT) geïnjecteerd. Duidelijk zichtbaar is dat de hoeveelheid gebonden label bij de patiënt veel minder is dan bij de gezonde proefpersoon.

Radioactieve stoffen

De radioactieve stoffen (of radioisotopen) die bij PET worden gebruiken vallen relatief snel uit elkaar. Anders gezegd: de bij PET gebruikte radioistopen hebben relatief korte halfwaardetijden – de tijd die het duurt voor de stof voor de helft uiteen is gevallen – variërend van minuten tot hooguit enkele uren. Daardoor valt voor de patiënt de stralingsbelasting van PET mee. Vooral ook omdat er slechts kleine hoeveelheden van de radioactieve stof worden gebruikt. Een sterk punt van PET is de enorm hoge detectie-gevoeligheid. Een nadeel is de lage ruimtelijke resolutie van minimaal enkele millimeters, die afhankelijk is van de grootte van het object en het gebruikte radioisotoop. Een ander nadeel is dat deze techniek invasief is, want er moet een isotoop worden ingespoten. De vrij hoge kosten van PET-scanners en de andere benodigde apparatuur (voor de productie van de isotopen is een zogeheten *cyclotron* nodig, waarin geladen deeltjes sterk worden versneld en op elkaar worden geschoten) worden ruimschoots goed gemaakt door de veelsoortigheid van de informatie, die ermee wordt verkregen.
PET levert weliswaar belangwekkende functionele informatie, maar genereert geen anatomisch beeld: er ontstaat alleen een signaal in de weefsels waarin de PET-tracer zich ophoopt. Dat is een grote beperking. Vandaar dat alle moderne PET scanners ook zijn uitgerust met een Computer Tomografie (CT)-scanner, die op röntgenstraling

vraag 3: Wat is een belangrijk voordeel van PET en SPECT boven MRI en CT-scan?

gebaseerde anatomische beelden levert. Omdat de patiënt op dezelfde manier in de PET- en CT-scanner ligt, kunnen de twee soorten beelden eenvoudig over elkaar heen worden gelegd. Daardoor kan de locatie van de PET 'hotspots' makkelijk aan specifieke weefsels worden toegewezen. Recent zijn er ontwikkelingen gestart om hybride scanners

Hersenbeelden kunnen het effect van therapie vaststellen

te ontwikkelen, waarin PET met MRI in plaats van met CT wordt gecombineerd. In dit geval beoogt men gelijktijdige beeldvorming met PET en MRI om zo het beste van beide werelden te verenigen en beelden te krijgen die direct over elkaar heen zijn te leggen.



Een SPECT-scanner.
Bron: Roy Rowley, University of Utah

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)
Een tweede zogenoemde nucleaire beeldvormende techniek die veel in hersenonderzoek wordt toegepast, is de Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). In tegenstelling tot PET, is SPECT gebaseerd op het meten van het directe verval van een radioactief isotoop. Als zo'n isotoop vervalt, zendt het een gamma-foton (een 'brokje' hoog energetische straling) uit waarvan de energie afhangt van het gebruikte isotoop. Dus geen lichtflitsje, maar meer vergelijkbaar met röntgenstraling. De ruimtelijke resolutie van SPECT is voor toepassing in mensen minder goed dan die van PET, maar wel beter in de scanners voor kleine proefdieren (omdat het volume daar kleiner is). Het soort informatie dat wordt verkregen met SPECT verschilt niet essentieel van die met PET. Voor sommige toepassingen kan het een voordeel zijn dat er SPECT-isotopen beschikbaar zijn met een langere halfwaardetijd. Daardoor kunnen bepaalde processen over een langere tijd worden bestudeerd. SPECT wordt onder andere veel toegepast om de doorbloeding van organen te meten. Daarvoor worden meestal ^{99m}Technetium-gelabelde moleculen als radioisotoop gebruikt. Een bekend voorbeeld is ^{99m}Tc-HMPAO (hexamethylpropylene amine oxime), dat veel in de hersenen wordt gebruikt, bijvoorbeeld in relatie tot de ontwikkeling van dementie. Gebonden aan HMPAO wordt de isotoop van technetium door het hersenweefsel opgenomen in hoeveelheden die evenredig zijn met de mate van doorbloeding van het weefsel. Zo kan de SPECT-camera dus worden gebruikt om de doorbloeding van de hersenen in kaart te brengen. Er is in de loop der jaren een enorm aantal verschillende SPECT-probes – specifieke gelabelde stoffen – ontwikkeld die inzicht geven in allerlei aspecten van de hersenfunctie en die kunnen worden gebruikt om de achtergronden van hersenaandoeningen in kaart te brengen.

Technieken op een rijtje

	Naam voluit	Bron	Beeldvorming	Maximale details	Voor patiënt
			+ goed - slecht	in mm	+ voordeel - nadeel
CT	**Computed Tomography**	Röntgenstraling	Structuren: + bot - zachte weefsels	0,4	+ niet invasief - straling
MRI	**Magnetic Resonance Imaging**	Magneetveld & radiogolven	Structuren: + zachte weefsels Functie: + energieverbruik + doorbloeding	0,3 - 0,5 (mens) 0,05 (dier)	+ niet invasief + geen straling - hoog magneetveld
PET	**Positron Emission Tomography**	Radioisotopen produceren gammastraling	Geen structuren Functie: + metabolisme	5 (mens) 1 - 2 (dier)	- invasief - radioisotopen
SPECT	**Single Photon Emission Computed Tomography**	Radioisotopen produceren lichtflitsjes	Geen structuren Functie: + metabolisme - neurotransmissie	6 - 10 (mens) 0,4 - 3 (dier)	- invasief - radioisotopen

antwoord 1 Een goede beeldvormende techniek moet toepasbaar zijn op het levende brein, niet-invasief zijn en herhaaldelijk bij dezelfde patiënt ingezet kunnen worden.

antwoord 2 MRI werkt op basis van een onschadelijk magneetveld en radiogolven, de andere technieken gebruiken ioniserende, dus schadelijke, straling zoals radioactieve straling en röntgenstraling.

antwoord 3 MRI en CT brengen vooral de anatomie, de structuur, van de hersenen in beeld. Met SPECT en PET kunnen allerlei biochemische processen in de hersenen zichtbaar worden gemaakt.

PET: van neurotransmitters tot Alzheimer

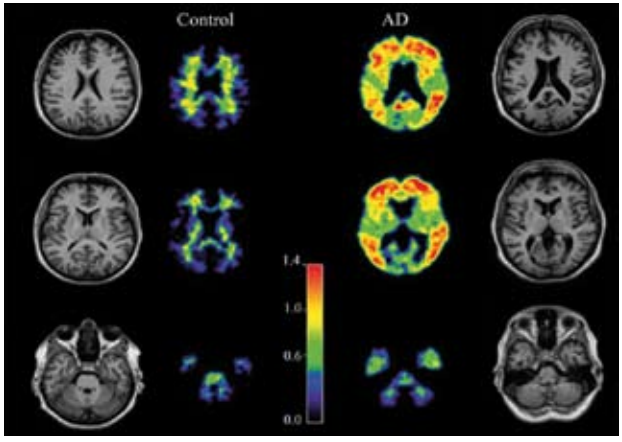
Bart van Berckel

In de kliniek wordt PET, Positron Emissie Tomografie, net als MRI, gebruikt om plaatjes van de hersenen (en andere delen van het lichaam) te maken. PET wordt voornamelijk toegepast voor de diagnose en het volgen van patiënten met de ziekte van Alzheimer. In het wetenschappelijk onderzoek wordt PET ook gebruikt voor studies naar andere hersenziekten, zoals schizofrenie, waar de neurotransmitter dopamine een belangrijke rol speelt, en depressie, waarbij serotonine is betrokken. Met PET kan worden gekeken naar de stofwisseling in het weefsel, zoals de omzetting van glucose. Dat zegt iets over de activiteit in een bepaald hersengebied.

Met PET zijn ook andere zaken te zien. Zolang er een geschikte *tracer* (radioactieve stof) is gevonden die zich hecht aan bepaalde moleculen en structuren in weefsels of cellen, kan PET er een beeld van vormen. ^{11}C-PIB is bijvoorbeeld zo'n tracer. Deze met radioactief koolstof gelabelde stof hecht zich in de hersenen aan het amyloïd eiwit dat een indicatie is voor de ziekte van Alzheimer. Dit eiwit slaat in de hersenen neer als karakteristieke structuren (*plaques*) en ligt aan de basis van het ontstaan en het voortschrijden van de aandoening. ^{11}C-PIB heeft een revolutie veroorzaakt in het onderzoek en de diagnose van de ziekte van Alzheimer. Er kan mee worden vastgesteld of iemand die slecht scoort op een test voor milde cognitieve stoornissen wellicht een vroege vorm van Alzheimer heeft of dat er iets anders aan de hand is. Bij vroege Alzheimer kan al stapeling van het amyloïd worden waargenomen. Daarmee kan de diagnose een flink aantal jaar worden vervroegd. Dat betekent overigens helaas nog niet dat de ziekte ook kan worden genezen.

Het maken van geschikte PET-tracers is een nauwgezet werkje. Ze worden immers bij mensen ingespoten en moeten dan ook voldoen aan de strengste veiligheidseisen. Productie geschiedt op recept en wordt gecontroleerd door de ziekenhuisapotheker. Inmiddels zijn er zo'n zestig verschillende stoffen beschikbaar

Dr. Bart van Berckel is nucleair geneeskundige bij het VU Medisch Centrum Amsterdam.



PET-scan van de hersenen op verschillende niveaus van een gezond persoon (links) en een patiënt met Alzheimer. Dankzij de tracer ^{11}C-PIB kan bij Alzheimerpatiënten stapeling van amyloïd zichtbaar worden gemaakt. *Bron: Bart van Berckel*

die in een PET-scanner gebruikt kunnen worden en waarmee uiteenlopende fenomenen in het lichaam zichtbaar gemaakt kunnen worden. Van de doorbloeding van weefsels en de opname en afgifte van neurotransmitters als dopamine en serotonine, tot afwijkingen in de structuur van de hersenen, zoals de Alzheimer plaques. De resolutie van een PET-scan is twee tot drie millimeter, een stuk minder goed dan die van een MRI-scan die structuren van kleiner dan een millimeter zichtbaar kan maken. Althans de krachtigste MRI-apparaten. Wel kan men met een PET-scan

inmiddels ook kwantitatieve metingen doen en bijvoorbeeld bepalen hoeveel amyloïd er per kubieke millimeter hersenweefsel aanwezig is en of dat is verminderd door bijvoorbeeld een anti-amyloïd therapie. Dat is een belangrijke vooruitgang in de toepassing van de PET-techniek omdat daarmee de ontwikkeling van een hersenziekte kan worden gevolgd.
PET werkt met radioactieve straling. Ook al gaat het daarbij om geringe hoeveelheden, het betekent wel dat de techniek, behalve bij patiënten, alleen bij gezonde vrijwilligers van achttien jaar en ouder mag worden gebruikt. Voor gezonde kinderen, die vanwege hun groei gevoeliger zijn voor radioactiviteit, is de techniek niet bruikbaar. Voor volwassenen acht men het risico gering.

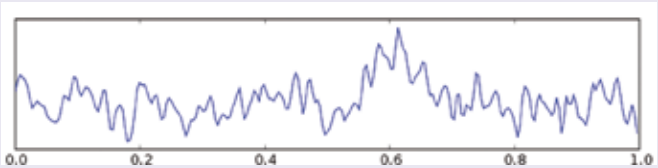
Golven uit de hersenen

Er zijn ook technieken waarmee wel iets kan worden gemeten in het brein, maar die geen plaatjes opleveren. Deze technieken worden vaak gebruikt in combinatie met beeldvormende technieken.

Elektro-encefalografie (EEG)
Hersencellen communiceren met elkaar door het uitwisselen van elektrische signalen. EEG registreert verschillen in elektrische activiteit van hersengebieden. Elektroden op de hoofdhuid kunnen aan de buitenkant van de schedel de elektrische potentiaalverschillen tussen hersengebieden meten. Die zijn te zien als golfpatronen op een strook papier of een beeldscherm. Voor nauwkeurige resultaten worden soms wel 124 elektroden tegelijkertijd gebruikt. De aard van de EEG-golfpatronen, bijvoorbeeld een toename van de langzame en een afname van de snelle golven, geeft informatie over de activiteit van de hersenen.
Het signaal van een EEG is bij uitstek geschikt voor het waarnemen van snelle processen in de hersenen. Zelfs als een plaatje op een beeldscherm zo kort wordt getoond dat je het niet bewust kunt waarnemen, is in het EEG-signaal te zien dat de hersenen het plaatje toch hebben geregistreerd. Een EEG kan veranderingen in hersengolven weergeven die zich afspelen binnen enkele milliseconden, andere technieken zijn trager: seconden of langer. Daarom wordt EEG vaak gebruikt als men precies wil weten op welk tijdstip de hersenen actief zijn. Helaas is in het signaal niet te zien welke boodschap de cellen aan elkaar doorgeven – remmend of juist stimulerend. EEG meet ook niet wat er in dieper gelegen delen van de hersenen gebeurt.



De elektrische activiteit tussen hersengebieden kan gemeten worden met behulp van elektroden op de hoofdhuid.
Bron: Wikipedia



Weergave van een EEG-signaal voor de duur van 1 seconde.
Bron: Wikipedia/Hugo Gamboa

Magneto-encefalografie (MEG)

MEG maakt gebruik van het verschijnsel dat elektrische stroom een magneetveld opwekt. De geringe magneetvelden die bij de elektrische communicatie tussen hersencellen ontstaan, kunnen met gevoelige detectoren worden gemeten en in kaart gebracht. Net als EEG is MEG snel, de activiteit van de velden is echter buitengewoon zwak en kan het best worden gemeten als talrijke parallel aan elkaar liggende neuronen tegelijkertijd worden geactiveerd. Het signaal wordt, anders dan bij een EEG, niet vervormd door tussenliggende weefsels, zodat hun oorsprong nauwkeuriger kan worden bepaald. Maar MEG is minder geschikt voor het waarnemen van hersenactiviteit bij complexe taken waarbij diverse gebieden tegelijkertijd actief zijn omdat dit het bepalen van de locatie van het signaal bemoeilijkt.

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS)

TMS gebruikt hetzelfde principe als MEG, maar dan omgekeerd: Bij MEG wordt het magneetveld gedetecteerd dat door stroompjes in de hersenen wordt opgewekt, en bij TMS wordt met een (extern) magneetveld een stroompje in de hersenen opgewekt. Op die manier kunnen hersengebieden geprikkeld worden met een gericht magneetveld. Met een spoel boven het hoofd, wordt bij TMS de communicatie tussen groepen cellen in het brein enkele milliseconden lang versterkt of verzwakt. Zo kan de activiteit in de hersenen worden gemanipuleerd zonder dat de schedel hoeft te worden opengemaakt. Zijn er dan veranderingen merkbaar in het lichaam of in het gedrag, dan kan worden aangenomen dat deze veroorzaakt zijn door de TMS-manipulatie. Een TMS-puls in een hersengebied kan bijvoorbeeld bewerkstelligen dat je vinger beweegt. Ook kan de gevoeligheid voor prikkels van een bepaald hersengebied tijdelijk worden veranderd met een TMS-puls.



Een MEG-systeem bestaat uit een kap met spoelen en bevindt zich in een magnetisch afgeschermde ruimte. *Bron: Otto von Guericke/Universität Magdeburg*



Bij TMS wordt de activiteit van hersengebieden gemanipuleerd door middel van een magneetveld. *Bron: © Neuronetics*

Rustend brein flink bezig

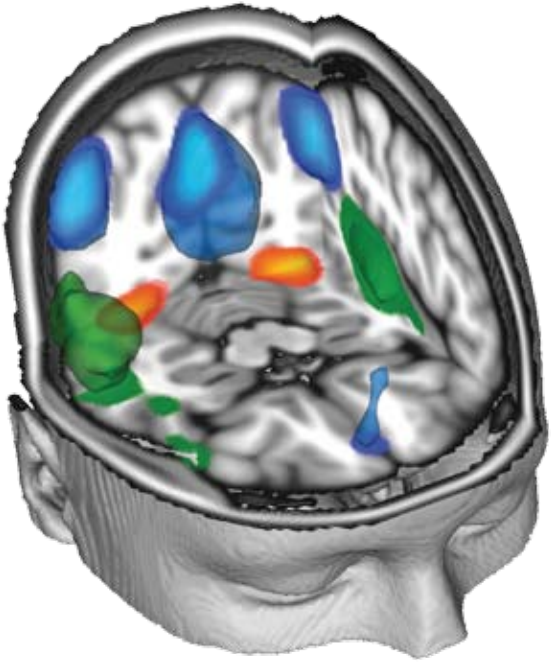
Serge Rombouts

Door MRI-onderzoek zijn we veel te weten gekomen over veranderingen in de hersenstructuur bij sommige ziektebeelden en met *functional* MRI (fMRI) kunnen we zelfs hersenactiviteit onderzoeken. Lang heeft men gedacht dat het met fMRI alleen mogelijk is om hersenfuncties te onderzoeken als iemand een opgedragen taak uitvoert, zoals een geheugentaak. De laatste jaren is gebleken dat dit niet zo is. Men ontdekte dat bij sommige taken de activiteit in bepaalde hersengebieden juist afnam in plaats van toenam. Daardoor beseften onderzoekers dat er blijkbaar tijdens 'rust' ook al veel hersenactiviteit plaatsvindt. Hoe kan anders de activiteit in deze hersengebieden afnemen als we een taak gaan uitvoeren?

In een belangrijk artikel in het tijdschrift *Science* in november 2007 zette Marcus Raichle van de Washington University School of Medicine in St. Louis het op een rijtje: de menselijke hersenen gebruiken zeer veel energie. Ook in rust, dus zonder het uitvoeren van een taak, blijken bepaalde hersengebieden onderling sterk aan elkaar gekoppeld te zijn, zo blijkt uit fMRI-scans. We noemen dit functionele connectiviteit.

Wat leert ons dat nieuwe inzicht? Allereerst is kennis over deze zogeheten *resting state fMRI, RS fMRI*, van groot belang voor het begrijpen van de werking van de gezonde hersenen. Want wat betekent die functionele connectiviteit tussen de verschillende hersengebieden? Helemaal interessant is het beschouwen van de hersenen van mensen die ziek zijn of bepaalde aandoeningen van de hersenen hebben. Dan blijkt dat deze functionele connectiviteit tijdens rust er bij zieke hersenen anders uit ziet dan bij gezonde hersenen. Dus zonder dat we de hersenen extra laten werken of onder druk zetten door ze een taak te geven, blijkt de aanwezige functionele connectiviteit bij ziekten anders te zijn. Een mooi voorbeeld hiervan is te zien in de afbeelding met de fMRI-opnames. Hierin valt op dat de functionele connectiviteit tijdens rust van patiënten met dementie in bepaalde hersengebieden die belangrijk zijn voor het geheugen, zoals de hippo-

Dr. Serge Rombouts is universitair hoofddocent bij het Leiden Institute for Brain and Cognition (LIBC), het instituut voor Psychologisch Onderzoek van de Rijks Universiteit Leiden en bij de afdeling radiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum.



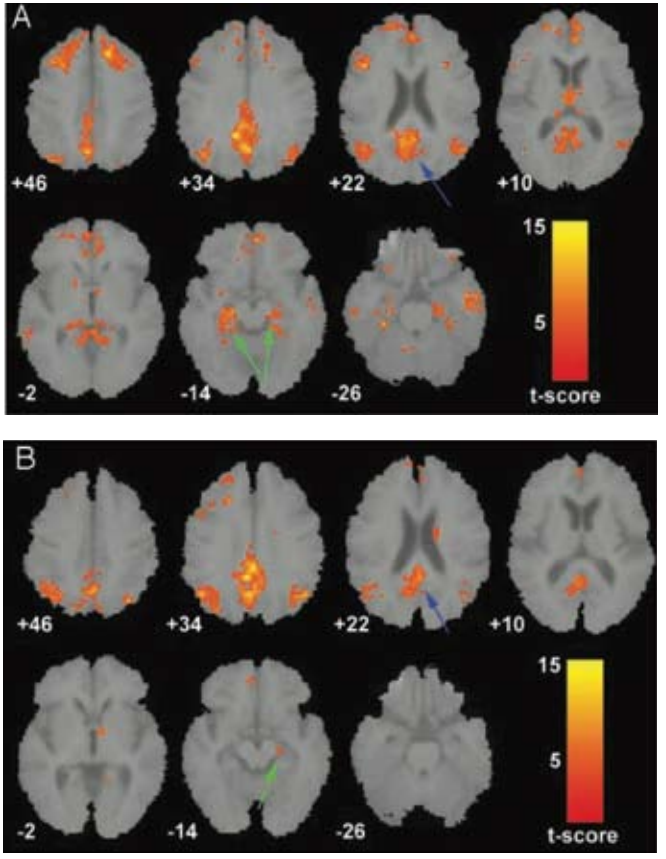
fMRI-opname van de functionele connectiviteit in rust. Gebieden met dezelfde kleur zijn onderling verbonden.
Bron: Serge Rombouts

campus, verminderd is. Dit betekent dat het wellicht mogelijk is dat een fMRI in rust bij sommige ziekten al in een vroeg stadium laat zien dat er in de hersenen iets is wat op een ziekte duidt. Nog voordat dit valt te zien op MRI-scans die de anatomie, de structuur van de hersenen, in beeld brengen.

Een andere belangrijke toepassing van RS fMRI is het onderzoek naar nieuwe medicijnen. Met deze vorm van MRI is wellicht in de hersenen te zien of een nieuw medicijn effect heeft op de hersenactiviteit en op welke plaatsen dat het geval is. Zo valt te beoordelen of men met de ontwikkeling van een medicijn op de goede weg is.

De RS fMRI heeft onderzoekers doen beseffen dat er met fMRI meer valt te bestuderen in het brein dan louter hersenactiviteit die te maken heeft met het uitvoeren van een taak. De komende jaren zal waarschijnlijk duidelijker worden wat deze georganiseerde hersenactiviteit in rust betekent en of analyse daarvan een bijdrage zal leveren om hersenziekten beter te begrijpen en te behandelen.



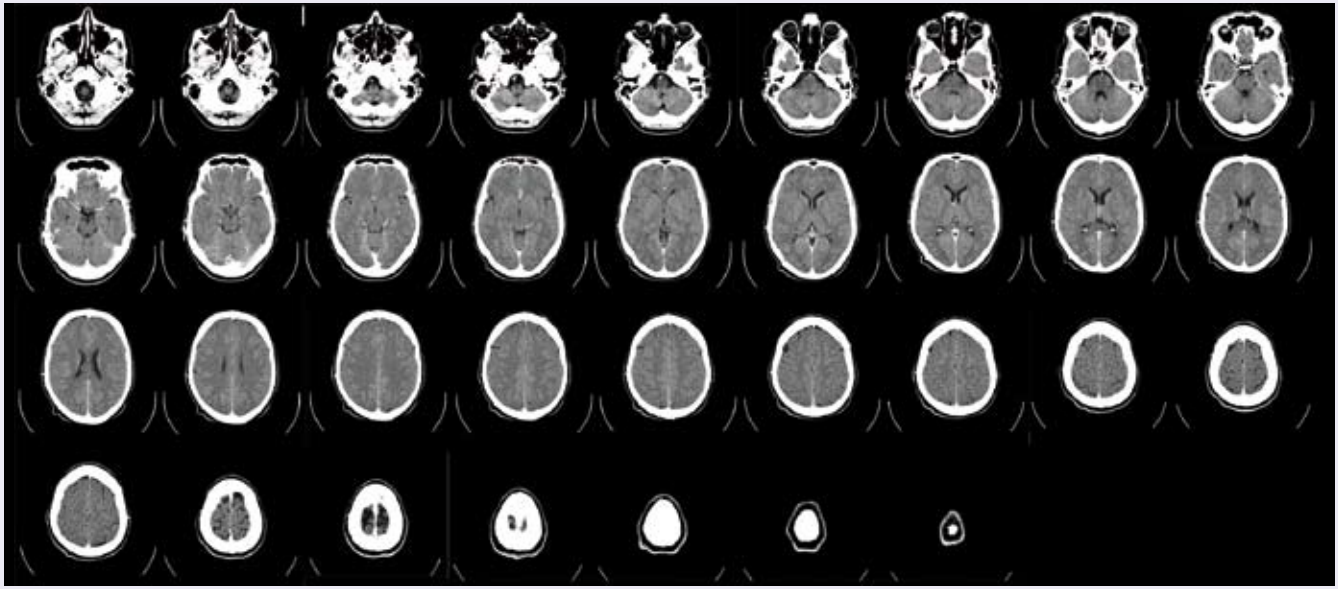


Resting state fMRI-opnames van gezonde personen (boven) en patiënten met Alzheimer (onder). *Bron: Serge Rombouts*

Ook rustende hersenen zijn voortdurend druk bezig

CT-scan: het brein in plakjes

De CT-scan mag niet ontbreken in een cahier over beeldvorming in de hersenen. Deze techniek is gebaseerd op de röntgenstralen die eind van de negentiende eeuw werden ontdekt en heeft een revolutie in de geneeskunde veroorzaakt. Met de hersenen hebben röntgenopnamen altijd moeite gehad, want het bot in de schedel houdt veel röntgenstraling tegen wat het goed in beeld brengen van het zachte weefsel binnenin parten speelt. Ondanks die beperking hebben röntgenstralen toch een belangrijke rol gekregen in de diagnostiek van hersenaandoeningen. Dat is vooral te danken aan de uitvinding van de *Computerized Tomografie* (CT) techniek door de Engelsman Hounsfield aan het begin van de jaren zeventig van de vorige eeuw. De ontwikkeling van CT maakte het mogelijk om in een relatief korte tijd 'plaatjes' te maken van inwendige organen. Deze ontwikkeling was van zo'n groot belang dat de Nobelprijs voor de Geneeskunde in 1979 werd toegekend aan de uitvinders van de CT. In de huidige generatie *multi slice* CT scanners draait een bron van röntgenstraling in een spiraalvormig patroon om de patiënt heen. Diverse rijen van detectoren zorgen voor het gelijktijdig opnemen van de straling die door de patiënt wordt doorgelaten. Zo ontstaan elkaar deels overlappende plakjes (*slices*) van de patiënt. Op basis van deze gegevens en slimme software kan een computer een gedetailleerd drie-dimensionaal beeld construeren van de patiënt. CT wordt veel toegepast bij de diagnostiek van acute beroerte, vooral om een bloedig infarct (veroorzaakt door een bloeding in de hersenen) te onderscheiden van een niet-bloedig infarct (veroorzaakt door een afsluiting van de bloedvaten). Een nadeel van CT is, naast het beperkte contrast in zacht weefsel, dat er ioniserende straling voor nodig is. Ioniserende straling zoals röntgenstraling kan cellen en vooral DNA beschadigen. Vooral delende cellen zijn daar gevoelig voor. Daarom worden jonge kinderen slechts in zeer uitzonderlijke gevallen met CT gescand.



CT-scans van de hersenen gemaakt op verschillende niveaus. *Bron: Wikipedia/ Mikael Häggström, Uppsala University Hospital*

Na de geboorte valt er nog heel wat te bouwen en te schaven aan de menselijke hersenen. Pas met een jaar of vijfentwintig, ruim na de wettelijke volwassen leeftijd, zijn ze af. Diverse hersengebieden worden in een verschillend tempo rijp. Inzicht daarin verklaart veel over gedragsveranderingen gedurende een mensenleven.



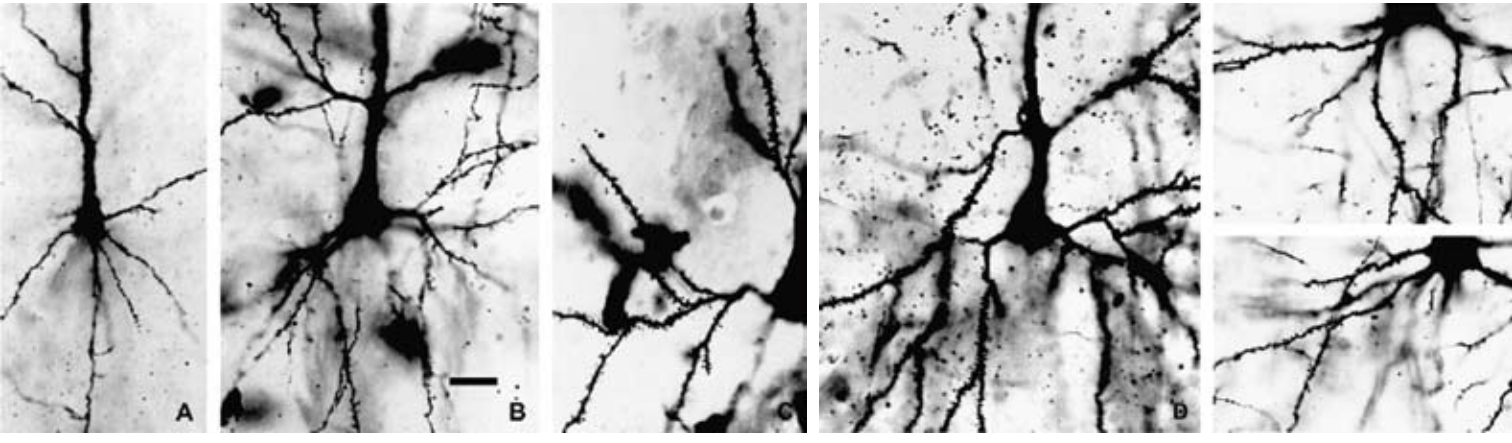
Bron: © iStockPhoto.com/o-che

Structuur, functie en gedrag

De levensloop van de hersenen

Na de geboorte zijn onze hersenen verre van af. In de eerste jaren neemt het hersenvolume toe tot de kleuterleeftijd. Maar als een kind een jaar of zes is, heeft zijn brein al de omvang van dat van een volwassene. Veel hersencellen zullen er dan niet meer bijkomen. Sterker, tijdens de rest van het leven zullen er alleen maar cellen verloren gaan. De bouwploegen binnen de schedel blijven echter tot ver in de twintig actief. Dat 'werk in uitvoering', dat pas stopt na het 25ste levensjaar, behelst vooral het aanleggen van verbindingen tussen diverse hersengebieden en het verbreden en versnellen van de routes die veel gebruikt worden. Ook worden verbindingen die bij nader inzien toch niet zo nuttig zijn, getrimd. Zelfs tot op zeer hoge leeftijd blijft een kleine bouwploeg actief in het brein. Deze verricht daar wel reparatiewerkzaamheden, maar kan geen grote structurele werken aan. Vandaar dat grote structurele veranderingen in de hersenen in de eerste tweeëneenhalve decennia van het leven plaats hebben. Desondanks blijft het brein tot op hoge leeftijd dynamisch, ook wel 'plastisch' genoemd. Vandaar de term plasticiteit voor het vermogen van de hersenen om zich voortdurend aan te passen aan veranderende omstandigheden.

Kleine uitstulpingen op de uitlopers (dendrieten) van zenuwcellen in de hersenen op verschillende leeftijden: pasgeborene (A), 1 jaar oud (B), 16 maanden oud (C), 2,5 jaar oud (D), 19 jaar oud (E) en 73 jaar oud (F). Deze uitstulpingen zijn verbinding-en met andere zenuwcellen. Opvallend is dat in de eerste vier afbeeldingen het aantal uitstulpingen toeneemt, maar ook dat de dendrieten steeds dikker worden.
Bron: Oxford University Press (Cerebral Cortex 18 (2008):915-929)



A pasgeborene

B 1 jaar oud

C 16 maanden oud

D 2,5 jaar oud

(boven) **E** 19 jaar oud
(onder) **F** 73 jaar oud

Dat weten (neuro)psychologen al heel lang. Iedereen die kinderen heeft zien opgroeien, weet dat hun gedrag de eerste decennia van hun leven enorm verandert. Zeker in het begin lijken ze dagelijks iets nieuws te leren. Naarmate kinderen ouder worden, winnen de veranderingen in cognitieve vermogens het van de motorische vooruitgang. Ook is bekend dat de lichamelijke en geestelijke vermogens van ouderen, zo niet verminderen, dan toch zeker veranderen. Ouderen worden niet alleen lichamelijk strammer, ook

De geest is minder flexibel naarmate de leeftijd hoger is

hun geest is minder flexibel naarmate hun leeftijd hoger is. Maar ook oudere mensen kunnen nieuwe dingen leren. In het algemeen althans, want er zijn grote verschillen. Bij sommige zeer oude mensen valt weinig achteruitgang te constateren, terwijl de vaardigheden van sommige mensen van middelbare leeftijd al duidelijk zijn verminderd. Het speuren in de hersenen met moderne beeldvormende technieken licht een steeds grotere tip op van de sluier over de relatie tussen structuurveranderingen in de hersenen en functionele- en gedragsveranderingen. Dit hoofdstuk laat in grote lijnen zien welke veranderingen er in de hersenen plaatsvinden op kinderleeftijd en tijdens de adolescentie en welke relatie die hebben met veranderingen in vaardigheden en gedrag gedurende die periode. Het daarop volgende artikel doet hetzelfde voor het verouderende brein. Ten slotte wordt in twee artikelen een verband gelegd tussen specifieke structuren in de hersenen en het vermogen om te leren en om taal te gebruiken.



Ook op oudere leeftijd zijn lichaam en geest dikwijls flexibel genoeg om een dansje te wagen. *Bron: David Steele Overholt, New York*

Het jonge brein: hollen, stilstaan en bijsturen

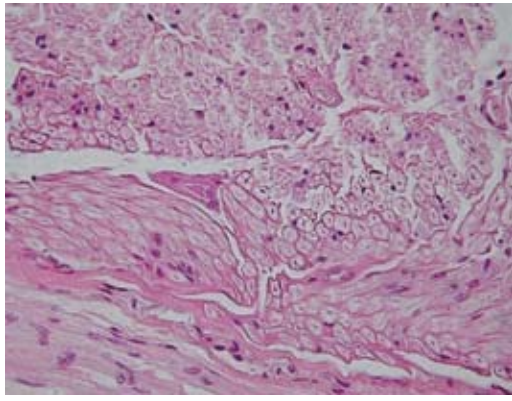
Harry Uylings

Prof. dr. Harry Uylings is hoogleraar Functionele Humane Neuroanatomie bij het VU Medisch Centrum en parttime verbonden aan de Universiteit Maastricht.

Het grootste deel van de anatomische kennis over de ontwikkeling van de hersenen is opgedaan door studies van het brein van overleden mensen. Door zogeheten histologisch onderzoek, waarbij het weefsel gekleurd wordt en onder de microscoop kan worden bestudeerd, zijn de structuren en de gelaagdheid van het brein goed waar te nemen, evenals de verschillende hersencellen en de rijping van de hersenen. De röntgenfoto en CT-scan konden slechts weinig bijdragen aan een gedetailleerde bestudering van de anatomie (de structuren) van de levende hersenen omdat de daarvoor gebruikte straling te gemakkelijk door het 'zachte hersenweefsel' gaat zonder veel schaduwen, en dus contrasten, achter te laten. De introductie van de MRI-scan in de jaren '80 heeft die situatie radicaal veranderd. Hoewel nog steeds onderzoek wordt gedaan aan de hersenen van overledenen werd het vanaf toen mogelijk om met steeds meer detail de anatomie en vooral de veranderingen daarin te bestuderen in het brein van levende proefpersonen en patiënten.

Histologisch onderzoek

MRI geldt als een wondermiddel. Zonder veel af te doen aan het wonderbaarlijke van het zichtbaar kunnen maken van wat er binnen de schedel gebeurt, is een waarschuwing op z'n plaats. Wat de anatomie en veranderingen in de hersenen betreft, is nog steeds geen beeldvormende techniek superieur aan gedegen histologisch onderzoek van het hersenweefsel zelf. Uitlopers en contactpunten van zenuwcellen kunnen alleen histologisch worden onderzocht, zelfs met de meest krachtige MRI-apparatuur met een heel sterk magneetveld van 9 Tesla, zijn die niet te zien. Soms zelfs veroorzaken MRI opnamen verwarring, zeker als de techniek niet heel goed wordt uitgevoerd of geïnterpreteerd. Dat is vooral bij onderzoek van de gelaagdheid van de hersenen tijdens de ontwikkeling het geval. De hersenen bestaan uit witte en grijze stof. In de grijze stof bevinden zich de lichamen van de hersencellen, de neuronen, met hun kernen, in de witte stof zitten de uitlopers daarvan, de bedrading. Die bedrading is voor een belangrijk deel omgeven door een vettige laag: de myeline. Het MR-signaal is gevoelig voor myeline. Tijdens de ontwikkeling van de hersenen wordt ook in de grijze stof myeline gevormd om de vezels die daar lopen. Daardoor lijkt het bijvoorbeeld of het volume van de grijze stof in de loop der ontwikkeling van de hersenen afneemt ten gunste van de witte stof, terwijl dat in werkelijkheid niet het geval is; er treedt alleen meer myelinisatie van verbindingen op in dat gebied.

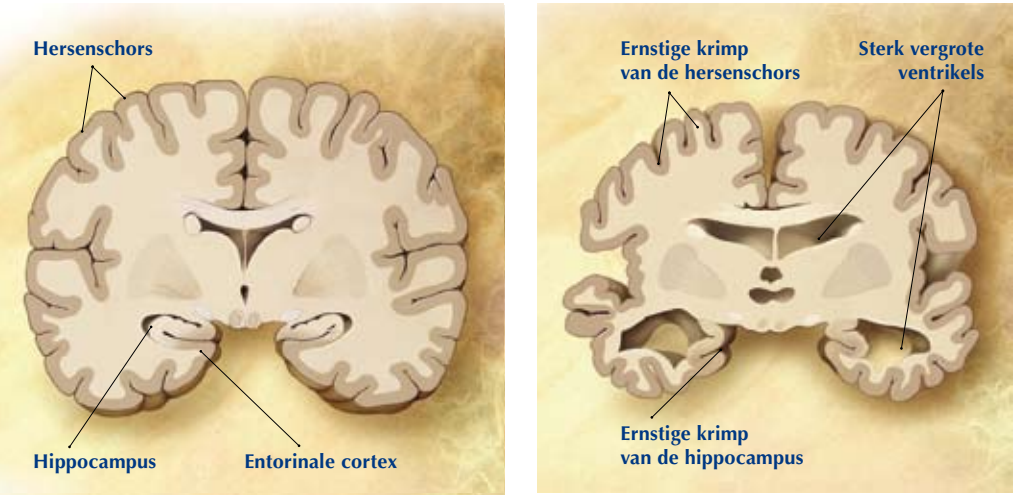


Histologisch onderzoek levert een gedetailleerd beeld van het hersenweefsel.
Bron: Wikipedia/Jagiellonian University Medical College

Overigens is het interessant je te realiseren wat er gebeurt als de dikte van bepaalde hersengebieden afneemt, zoals met MRI valt vast te stellen, bijvoorbeeld bij veroudering. Veelal stelt men dat dit een teken is dat het aantal synapsen (zie pagina 40) in dat gebied is verminderd, dus dat het aantal verbindingen tussen neuronen afneemt. De vraag is of dat zo is, want synapsen zijn dermate klein dat zelfs een flinke afname daarvan nauwelijks valt waar te nemen. Zeker niet met MRI. Er moet dus (ook) iets anders gebeurd zijn als de dikte van een gebied is verminderd. Waarschijnlijk duiden deze waarnemingen vooral op een afname in dichtheid van uitlopers van zenuwcellen, bloedvatcapillairen en steunweefsel in deze hersengebieden. Dergelijke waarnemingen kunnen vooralsnog alleen door onderzoek van geprepareerde hersenen onder de microscoop worden gedaan.

Afname in volume

MRI heeft het grote voordeel dat de ontwikkeling en veroudering van de hersenen gevolgd kunnen worden gedurende het leven van eenzelfde persoon. Die zichtbare anatomische ontwikkeling kan worden gecombineerd met neuropsychologisch onderzoek van het gedrag bij diezelfde persoon. Daardoor kunnen verbanden worden gelegd tussen anatomische veranderingen en veranderingen in het cognitief functioneren (geheugen, aandacht, leren of taakwisselingen), bij ziekten en aandoeningen (depressie, schizofrenie of dementie) en gedrag. Dat is belangrijk, bijvoorbeeld bij het begrijpen van de waarneming dat gemiddeld bij gezonde personen het volume van de grijze stof duidelijk vermindert vanaf het vijftigste levensjaar. Dat algehele volumeverlies aan grijze stof staat los van eventuele locale veranderingen in omvang gedurende de ontwikkeling ten gevolge van specialisatie van de hersenen. Deze afname in de omvang van de grijze stof is gevonden met MRI-opnamen bij een grote groep mensen van zeer verschillende

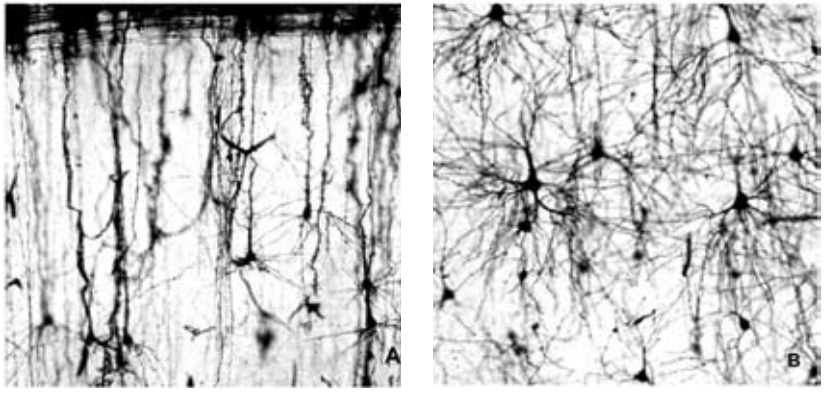


Vergelijking van de hersenen van een gezond persoon (links) met die van een patiënt met Alzheimer. Kenmerkende verschillen zijn aangegeven. *Bron: Wikipedia*

leeftijd. Er zit echter een addertje onder het gras, want wordt dat gegeven gecombineerd met neuropsychologisch onderzoek van deze groep mensen, dan blijkt twintig procent van de onderzochte personen tekenen van preklinische dementie te vertonen. Wordt daarvoor gecorrigeerd – en dat is recent gedaan bij de Universiteit van Maastricht – dan blijkt er bij de echt gezonde mensen tussen hun vijftigste en tachtigste toch geen duidelijke afname van de grijze stof in de hersenschors te zijn. Alleen een vermindering in de hippocampus blijft overeind. Dit voorbeeld laat zien dat men erg voorzichtig moet zijn met het interpreteren van beelden van het brein.

Een mens wordt geboren met ongeveer het aantal hersencellen waarmee hij of zij het de rest van het leven moet doen. Ongeveer 150 miljard neuronen, waarvan zo'n 30 miljard in de neocortex, de buitenste laag van de hersenschors en het evolutionair meest recente deel van de hersenen. Na de geboorte is er geen massale ontwikkeling meer van nieuwe zenuwcellen, alleen nog wat aanmaak in de kleine hersenen, de hippocampus en het reukcentrum (bulbus olfactorius). Wel vindt kort na de geboorte de grootste uitgroei van zenuwcellen plaats en vooral dan worden de uitlopers gevormd. Na vijf of zes jaar hebben de kinderhersenen al de omvang van het volwassen brein en heeft de lengte van de uitlopers van de neuronen een maximum bereikt.

vraag 1 Waarom moet je voorzichtig zijn met conclusies trekken uit plaatjes over de afname van het hersenvolume van gezonde ouderen?



Zenuwcellen en hun uitlopers in de hersenschors bij een pasgeborene (links) en een kind van vijf jaar oud (rechts). Vijf of zes jaar na de geboorte hebben de kinderhersenen al de omvang van het volwassen brein en heeft de lengte van de uitlopers van de neuronen een maximum bereikt. *Bron: Language Learning 56 (2006):59-90*

Snoeien in de hersenen

In de eerste levensjaren worden ook de meeste contacten tussen hersencellen gelegd, wat in de schors van de grote hersenen met histologische technieken kan worden waargenomen als *spines*, (pagina 40). Er is zelfs een overmaat aan contacten, want vanaf het vierde of vijfde levensjaar wordt het aantal contacten alweer teruggesnoeid (*pruning*). Dat gaat door tot ongeveer 25 jaar, dus tot na de puberteit. In die periode is er ook rijping van het boodschappersysteem (neurotransmitters) en van de hersenen onder invloed van hormonen. Dat laatste is de reden dat in de puberteit nog niet alles in de hersenen klaar is, want de puberteit kenmerkt zich juist door een sterke verandering van de hormoonhuishouding. De pruning bewerkstelligt dat verschillende hersendelen op de juiste manier met elkaar samenwerken. De prikkel- en verwerkingssnelheden



Twee van de bekendste wolfskinderen zijn Remus en Romulus, de mythologische stichters van de stad Rome.
Bron: Wikipedia

zijn in diverse delen van het brein verschillend en de uitgroei van uitlopers die neurotransmitters uitscheiden stroomlijnt de communicatie en stemt de snelheden op elkaar af. Uitlopers die de neurotransmitters dopamine en noradrenaline als signaalstoffen uitscheiden, groeien vanuit andere delen van de hersenen naar de hersenschors. Vooral de uitgroei van dopamine-bevattende axonen (zie pagina 40) geschiedt tijdens de puberteit. Pruning van de visuele synapsen, die betrokken zijn bij het zien, vindt plaats tot het veertiende levensjaar. Maar in de hersenschors wordt een teveel aan verbindingen zelfs nog tot het 25ste levensjaar weggesnoeid.

Wolfskinderen

De eerste vijf jaar na de geboorte verlopen voor het kinderbrein stormachtig. De grote massa van het hersenweefsel is dan weliswaar al aanwezig, maar dat zegt niets over de samenspraak tussen de verschillende onderdelen van de hersenen. Op vierjarige leeftijd zijn veel motorische functies nog niet klaar. Fietsen bijvoorbeeld, gaat dan nog niet zonder speciale training. Wel is het korte termijn geheugen al beschikbaar en jonge kinderen kunnen ook woorden onthouden. Maar een ander belangrijk, ook meer langetermijn, geheugen – het autobiografische geheugen – ontwikkelt zich pas later. Dat autobiografische geheugen bevat informatie over (belangrijke) gebeurtenissen die tijdens het leven hebben plaatsgevonden.

De eerste levensjaren zijn zeer belangrijk voor het stimuleren van het kind. Sommige zaken kunnen alleen dan goed worden geleerd. Taal bijvoorbeeld. Er zijn voorbeelden van zogeheten wolfskinderen die in de natuur, zonder mensen, opgroeiden (door wolven werden opgevoed) of in hun jeugd eenzaam waren opgesloten. Deze kinderen kunnen later, als ze gevonden worden, nooit meer normaal leren spreken. De daarvoor benodigde hersenstructuren zijn daarvoor al teveel 'anders gekneed' doordat ze niet met taal in aanraking kwamen. Wat de ontwikkeling van de hersenen betreft is er een relatie tussen erfelijke factoren en omgevingsfactoren. De ene noch de andere soort factor is op zich bepalend. Dat valt ook te begrijpen uit de samenhang en verbindingen tussen de hersendelen die de eerste vijf tot tien jaar vorm krijgen in het brein. Dat kan niet louter vastliggen in de genen, want de mens heeft eenvoudigweg niet voldoende genen om al die verbindingen vast te leggen. Er is waarschijnlijk wel een aantal algemene groeiregels voor de hersenen die zijn vastgelegd in de genen. Onderlinge competitie tussen cellen in de hersenen bepaalt welke uitlopers uitgroeien en welke verbindingen wel of niet worden gemaakt.

De wet zegt dat we op ons achttiende volwassen zijn. Maar onze hersenen zijn pas af als we 25 jaar zijn

Stimulerende omgeving

In de lange periode tussen vijf jaar (wanneer de hersenen al hun volwassen omvang hebben) en vijfentwintig jaar (wanneer de hersenen ongeveer 'af' zijn) gebeurt er dus heel veel in lichaam en hersenen. Ook de periode van seksuele rijping, de puberteit, is

een belangrijke periode voor het brein. Onder invloed van de hormonale veranderingen ontwikkelen zich de verschillende neurotransmittersystemen, die zijn betrokken bij de overdracht van prikkels. En, zoals eerder aangegeven, geschiedt dat niet allemaal in hetzelfde tempo. Zo is het systeem dat werkt met de neurotransmitter acetylcholine en dat belangrijk is voor de hersenschors, pas rond het achttiende levensjaar volgroeid. Het dopamine-systeem is nog later klaar, naar schatting rond het twintigste jaar.
De competitie tussen uitgroeiende verbindingen in de hersenen wordt beïnvloed door de omgeving. Vaardigheden die worden geoefend, leiden tot meer en steviger verbindingen in de betreffende hersengebieden. Een stimulerende leefomgeving is daarom belangrijk voor de ontwikkeling van de hersenen. Niet alleen gedurende de eerste tien jaar van het leven, wanneer er nog relatief veel opbouw in de hersenen is. Ook in de puberteit, wanneer er flink wordt gesnoeid in de verbindingen, vormen stimulansen vanuit de omgeving leidraad bij het polijsten van het brein. Daardoor is elk brein uniek, net als de buitenkant van een mens. Dat de leefomgeving competitieve processen in de hersenen op gang brengt, blijkt ook uit dierexperimenten. Bij ratten of apen die (ook als ze volwassen zijn) opgroeien in een verrijkte leefomgeving zijn bepaalde gebieden in de grote hersenschors dikker en de uitlopers groter.
Ook MRI-opnames van de hersenen van virtuoze pianisten of balspelers laten zien dat onder andere de motorische gebieden die zijn getraind groter zijn. Hoe vroeger dat trainen gebeurt, hoe beter. Mensen met talent kunnen door veel oefenen ook op latere leeftijd een begenadigd pianist worden. Toch zal alleen iemand die met pianospelen begon voor zijn vijfde of zesde jaar, de wereldtop halen. Geldt dat bij pianospelen voor het zesde jaar, taal leren moet in de eerste tien jaar gebeurd zijn. Op andere terreinen zijn die leeftijdsgrenzen wat minder strikt. Zo is het een fabel dat het brein na het 25ste levensjaar voor de rest van het leven statisch in de schedel ligt. Tot op hoge leeftijd is er flexibiliteit in verbindingen in de hersenen te vinden. Maar de periode van grote structurele veranderingen is dan wel voorbij. Het gaat slechts om flexibiliteit op relatief kleine schaal. Het aanleggen van nieuwe verbindingen van bijvoorbeeld achter naar voren in het brein is dan niet meer haalbaar.
De wet zegt dat we op onze achttiende volwassen zijn. Vergeet het maar! Biologisch zijn onze hersenen pas volwassen als we ongeveer 25 jaar zijn.



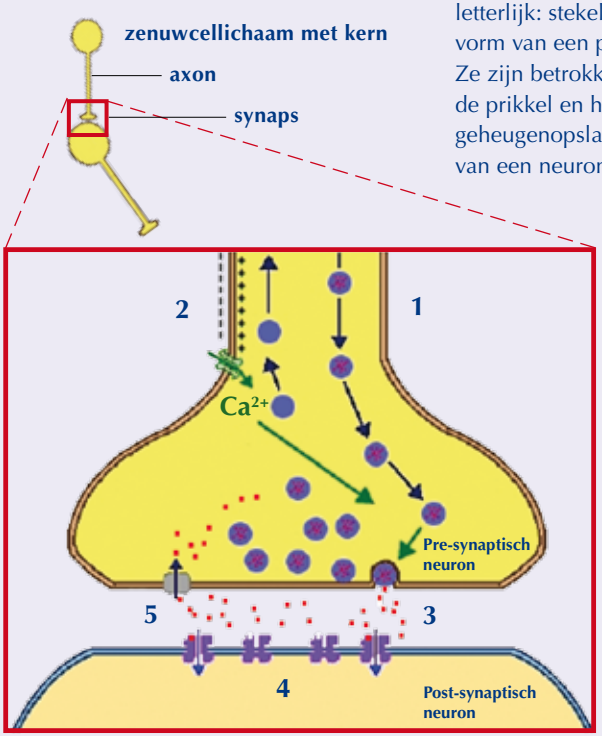
Apen in een verrijkte omgeving leren meer en zijn nieuwsgieriger. *Bron: Wikipedia*



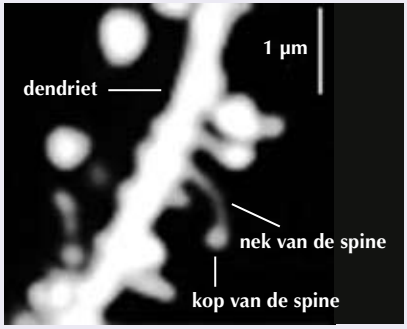
Om als pianist de wereldtop te kunnen halen, moet je voor je vijfde of zesde jaar zijn begonnen met oefenen.
Bron: © iStockPhoto.com

Over synapsen en spines

Synaps
Een synaps is een verbinding tussen twee zenuwcellen. Een zenuwprikkel wordt via een speciaal contactpunt (de synaps) doorgegeven van de ene zenuwcel (het pre-synaptische neuron) naar de andere (het post-synaptische neuron). Dat gebeurt door een combinatie van een elektrisch signaal over de celwand van de zenuwcel en het vrijkomen van chemische signaalstoffen (neurotransmitters) waarop de ontvangende zenuwcel reageert. Bijvoorbeeld door zelf neurotransmitters te produceren die andere zenuwcellen specifiek remmen of stimuleren.



Dendritische spine
Dendritische spines, of kortweg spines, zijn kleine uitstulpingen aan de dendrieten van een neuron. De dendrieten zijn de korte uitlopers vanuit het cellichaam van een zenuwcel. Ze ontvangen de prikkel en leiden deze verder naar één lange uitloper, het axon, van de zenuwcel. Aan het einde van het axon wordt de prikkel door een synaps doorgegeven aan een of meer volgende zenuwcellen. De spines zijn de plekken waar axonen van een zenuwcel contact maken met de dendrieten van de volgende. Ze hebben meestal de vorm van een speldenknop (spine betekent letterlijk: stekel), maar kunnen ook de vorm van een paddenstoeltje aannemen. Ze zijn betrokken bij de overdracht van de prikkel en hebben ook een rol in de geheugenopslag. De dendritische kant van een neuron kunnen duizenden tot wel honderdduizenden spines bevatten. Het aantal spines, en de daarmee gepaard gaande boomstructuur van zenuwcellen, varieert gedurende het leven, maar neemt in het algemeen af naarmate de hersenen ouder worden. De spines zijn een maat voor de connectiviteit in een bepaald hersengebied.



Spines op een dendriet. *Bron: Wikipedia*

1. De zenuwcel maakt neurotransmitters. Deze kleine eiwitten worden verpakt, via het axon naar de synaps vervoerd en opgeslagen.

2. Door een elektrisch signaal langs de membraan van de zenuwcel stromen calcium-ionen de cel in. De calcium-ionen zorgen ervoor dat de neurotransmitters de cel verlaten.

3. De neurotransmitters passeren de ruimte tussen de twee cellen (de synaptische spleet).

4. De neurotransmitters hechten zich aan specifieke receptoren op het oppervlak van de post-synaptische zenuwcel. Die binding zendt een signaal de cel in die daar op een geëigende manier reageert.

5. Speciale transporteiwitten in de pre-synaptische cel kunnen (een teveel aan) neurotransmitters wegvangen en zo het signaal reguleren.

Het puberbrein: tegendraads en gek op risico's

Eveline Crone

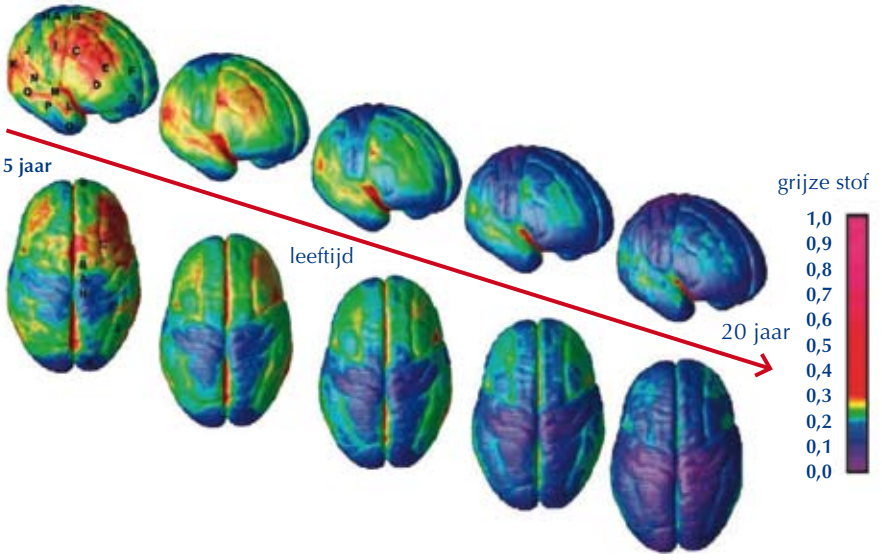
Waarom doe je de dingen die je doet? Ga je met de bus of de fiets naar school, bewaar je een geheim of verklap je het, ga je leren voor een proefwerk of voor de buis hangen? Het zijn keuzen die ergens in de hersenen zichtbaar zouden moeten zijn, menen psychologen die zich met gedrag en hersenen bezig houden. Het meten van verschillen in activiteit in diverse hersengebieden zou een tipje kunnen oplichten van de sluier die over dat proces van keuzen maken ligt. In het Brain and Development Laboratorium van de Leidse Universiteit worden veel experimenten gedaan bij kinderen en jongeren van zes tot vijfentwintig jaar. Bijvoorbeeld om te achterhalen welke hersengebieden met elkaar concurreren als er een keuze moet worden gemaakt.
De meest gebruikte methode daarvoor is fMRI, waarmee plaatsen met zuurstofrijk bloed kunnen worden gemeten: een teken dat de cellen in het omliggende weefsel actief zijn. Jongeren vinden het vaak heel leuk om mee te doen aan dit type onderzoek. Ze krijgen zo een kijkje in de wereld van de wetenschap en kunnen zien hoe het in een onderzoekslab toegaat. Het onderzoek vindt vooral plaats in de weekeinden in de 3 Tesla MRI-scanner van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Referentie: prof. dr. Eveline Crone, hoogleraar Neurocognitieve Ontwikkelingspsychologie en leider van het Brain and Development Laboratorium van de Rijks Universiteit Leiden.

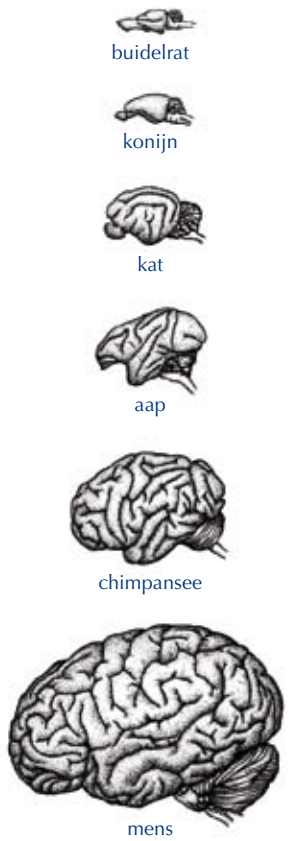


fMRI-scans van pubers laten zien welke hersengebieden in de puberteit actief zijn bij het maken van keuzes.
Bron: Mariette Huizinga

Vroegste herinneringen
De hersenen veranderen voortdurend. Hoewel er aanvankelijk een periode is van een groeispurt in de vroege jeugd, is er vanaf een jaar of acht tot ongeveer vijfentwintig jaar een gestage opbouw en afbraak waarbij het brein wordt 'bijgeschaafd'. Af en toe zijn er zelfs nog groeispurtjes waar te nemen. Zelfs tot op hoge leeftijd kunnen de hersenen



De massa grijze stof neemt af naarmate de leeftijd toeneemt. Rood betekent relatief veel grijze stof, blauw en paars relatief weinig. *Bron: Jay Giedd, National Institute of Mental Health*



Relatieve grootte van de hersenen van een aantal zoogdieren. *Bron: Brain & Development Laboratory, Leiden*

veranderen, zij het niet meer zo drastisch als op jonge leeftijd. Sommige gebieden worden dan actiever en sommige minder actief, maar in het algemeen neemt het hersenvolume na het 25ste levensjaar wel gestaag af. De hersenen worden verdeeld in de grijze en de witte stof. In de grijze stof bevinden zich de kernen van de hersencellen, in de witte stof de uitlopers van de neuronen die de verbindingen vormen. Sommigen vergelijken de grijze stof met telefoons en huiscentrales, en de witte stof met de telefoondraden. In het eerste kwart van ons leven – tot 20, 25 jaar – rijpen de hersengebieden. Iets wat zijn weerslag vindt in meer onderlinge verbindingen tussen de neuronen en tussen verschillende hersengebieden onderling. Dat rijpen gaat niet voor alle gebieden even snel. Gebieden die hebben te maken met functies als zien en ruiken rijpen heel snel. Taalgebieden ontwikkelen zich veel langzamer. Pas op twee- tot driejarige leeftijd gaan kinderen zinnetjes maken. Het lange-termijn geheugen ontwikkelt zich pas vanaf een jaar of vier. Veel mensen hebben dan ook nauwelijks (bewuste) herinnering aan gebeurtenissen van voor die tijd. Misschien is daar een evolutionaire reden voor omdat ook deze gebieden evolutionair jonger zijn dan de gebieden die met ruiken, zien en horen te maken hebben. Opvallend en onbegrepen is dat het begrijpen en spreken van taal, een evolutionair jonge vaardigheid, zich toch al relatief vroeg ontwikkelt.

Steeds meer controle

De evolutionair jongste gebieden, die liggen in de buitenste gekronkelde laag van het brein – de cortex – rijpen het langzaamst. Daar zetelen functies die te maken hebben met gecontroleerd en intelligent gedrag. De frontale cortex, ongeveer een derde van de hersenschors aan de voorkant van het brein, kent een – tweede – groeispurt in het

laatste deel van de jeugd – van 10 tot 20 jaar. Die frontale cortex werkt samen met allerlei andere gebieden in de hersenen, waaronder ook gebieden die meer aan de zij- en achterkant van het brein liggen. Zulke subgebieden zijn betrokken bij uiteenlopende functies als het actief opslaan in het geheugen, de remming van gedrag, het overzien van consequenties en het afwegen van belangen op korte en lange termijn. Zulke 'hogere' vaardigheden hangen in sterke mate af van de samenwerking tussen verschillende hersengebieden.
Naarmate je ouder wordt, nemen vaardigheden op het gebied van cognitieve controle toe, zoals het plannen van taken. Die diverse controletaken ontwikkelen zich op een verschillend tijdstip, in een verschillend tempo en met verschillende verbindingen.
Het onderdrukken van motorische acties bijvoorbeeld, zoals nodig is voor het remmen voor een rood stoplicht, ontwikkelt zich eerder dan meer complexe vormen van cognitieve controle, zoals het filteren van irrelevante informatie. Op achtjarige leeftijd is het nog lastig op tijd voor een rood licht te remmen, met twaalf jaar is dat meestal geen probleem meer. Een kind van acht jaar is niet altijd even goed in staat niet-relevante informatie te scheiden van relevante en dat gaat flink vooruit tot het zestiende levensjaar. Die ontwikkeling in functie valt terug te zien in de structurele en functionele ontwikkeling in de hersenen van gebieden in de prefrontale cortex en de pariëtale kwabben die meer in het midden van de hersenschors zitten.

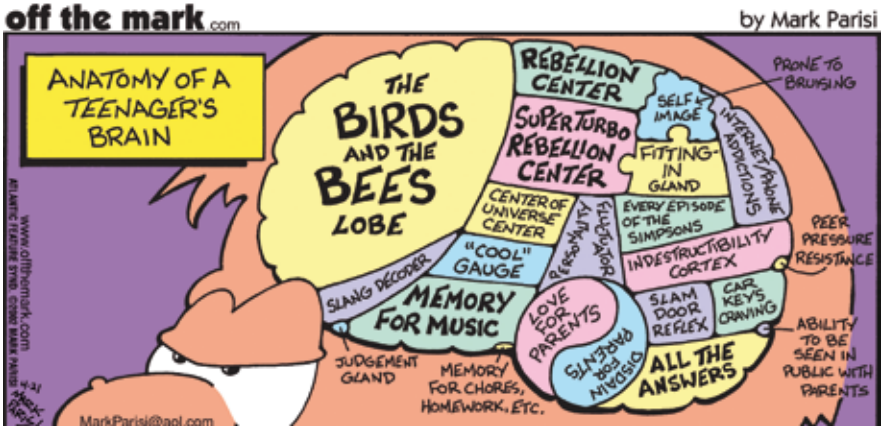


Voor jonge kinderen is het moeilijk om op tijd te remmen voor een rood stoplicht. *Bron: Wikipedia*

Irrationeel puberbrein

Het vooruitzicht op beloning en straf is een andere functie van de hersenen die zich relatief laat ontwikkelt. Hoe handel je als je een kleine kans op een grote winst moet afwegen tegen een grote kans op een kleine winst? In de praktijk zien we vaak dat juist pubers veel risico's nemen en dingen uitproberen. De cortex en een subcorticaal (net onder de cortex gelegen) gebied zijn betrokken bij een risicovolle beslissing. Dat heeft te maken met een emotie die 'piekgevoeligheid' wordt genoemd en een relatie heeft met drift en begeerte. De wat dieper gelegen kern in de hersenen, de nucleus accumbens, speelt daarin een rol en blijkt vooral in de puberteit actiever. Wellicht onder invloed van hormoonveranderingen tijdens de adolescentie. Pubers zijn in het algemeen gevoelig voor beloning in brede zin: geld, sociale beloning, aantrekkelijke gezichten. Pubers kiezen, als ze een daarop toegespitste taak krijgen, vaker voor risico's. De conclusie is dat het gedrag van kinderen en adolescenten sterker wordt gedreven door begeerte (de nucleus accumbens is daarbij betrokken), dan door controle-systemen in de frontale hersenschors. Men denkt dat een toename van cognitieve controle leidt tot een verbetering van het vermogen beslissingen te nemen en daardoor tot een afname van risicovol gedrag. De langzaam ontwikkelende cognitieve controle van adolescenten is waarschijnlijk de reden dat adolescenten vaak niet-optimale keuzen maken en de reden voor hun dikwijls impulsieve en schijnbaar irrationele gedrag.
Ook een ander hersengebied dat onderdeel is van de frontale cortex – de mediale prefontale cortex – rijpt laat, pas in de puberteit. Dat gebied is betrokken bij het besef dat anderen anders over sommige situaties denken dan jij. Daarvoor zijn verbindingen belangrijk tussen hersengebieden die informatie geven over het eigen perspectief, en

vraag 2: Is er een relatie tussen de ontwikkeling van bepaalde hersengebieden en cognitieve vaardigheden en de evolutie van de hersenen? Zo ja, welke en ken je een uitzondering?



De belangstelling van het puberbrein lijkt totaal anders dan ouders verwachten. *Bron: © Mark Parisi*

gebieden die het perspectief van de ander geven. Dat proces verbetert zich nog in de late adolescentie, dus wel tot 16-17 jaar. Het uit zich doordat kinderen in die leeftijd anders functioneren in een groep dan als ze tien jaar zijn. Adolescenten denken vaak over een *imaginary audience* – een bedacht publiek door wie ze beoordeeld worden. Hierdoor realiseren jongeren zich dat anderen een mening over hen hebben en zoeken ze manieren om hiermee om te gaan. Het is mogelijk dat dit imaginary audience ook te maken heeft met de rijping van deze mediale frontale hersengebieden, maar dat moeten onderzoekers nog uitzoeken.



De rijping van de hersenen is een stuk ingewikkelder dan het rijpen van een fles wijn. *Bron: © iStockphoto.com*

Het brein als een goede fles wijn

We spreken al te gemakkelijk over het rijpen van de hersenen. Alsof het een vrucht of een goede fles wijn betreft. De rijping van het brein is echter een aanzienlijk complexer geheel. Zij uit zich niet alleen in het dikker (of dunner) worden van bepaalde gebieden. Er vinden ook opvallende verschuivingen plaats in de verbindingen tussen diverse gebieden. We hebben al gezien dat bepaalde verbindingen die weinig gebruikt worden, worden teruggesnoeid. En dat andere verbindingen die veel worden gebruikt, een versterking krijgen in de vorm van een extra goede elektrische isolatie – de myelinisering – waardoor prikkels sneller worden doorgegeven. De reactiesnelheid van de hersenen neemt daardoor toe, zoals het verschil tussen een gewone telefoonlijn en een ADSL-lijn. Het gevolg daarvan is dat sommige verbanden in de hersenen aanzienlijk sneller worden gelegd en zelfs geautomatiseerd. Een fenomeen dat typisch is voor jongeren in ontwikkeling. De grote veranderingen tijdens en vlak na de puberteit lijken de 'jaren des onderscheids' in te leiden en ze maken steeds duidelijker dat ontwikkelingen in gedrag niet los staan van de morfologische ontwikkeling van het brein.

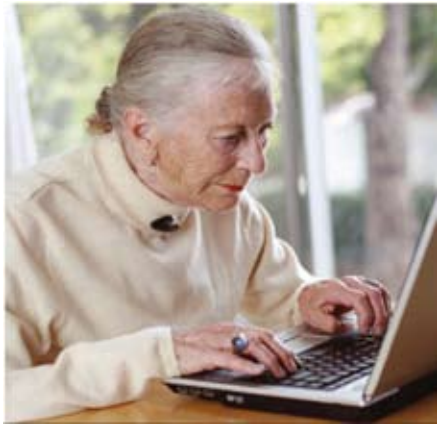
Het oudere brein: minder snel en efficiënt, wel flexibel

Saartje Burgmans & Jelle Jolles

We worden allemaal ouder en onze hersenen verouderen met ons mee. De meeste mensen merken dit vooral omdat het moeilijker is dingen te onthouden en doordat het leren moeizamer gaat. Dit komt doordat het ouder worden samen gaat met de achteruitgang van bijna alle cognitieve functies. Niet alleen geheugenprocessen gaan achteruit, ook het denken wordt trager, de aandacht en waarnemingsfuncties verminderen en het wordt steeds moeilijker om verschillende dingen tegelijk te doen. Dit geldt vooral als er sprake is van tijdsdruk. De achteruitgang verloopt echter niet voor iedereen op dezelfde manier. Er zijn mensen die op hoge leeftijd nog mentaal 'scherp' zijn en nauwelijks aan cognitieve vaardigheden hebben ingeboet: bejaarden die op hun zeventigste aan een nieuwe studie beginnen, en hoogbejaarden die op hun negentigste nog van internet gebruik maken. Er zijn echter ook mensen die zich op hun zestigste al oud voelen, die ervaren dat ze in vele opzichten sterk achteruit zijn gegaan sinds hun vroege volwassenheid en die zich niet meer in staat achten volledig deel te nemen aan de snelle maatschappij. Recent wetenschappelijk onderzoek laat zien dat de bovengenoemde veranderingen in het cognitief functioneren samengaan met veranderingen die optreden in de structuur en functie van de hersenen.

Prof. dr. Jelle Jolles is hoogleraar Hersenen, Gedrag & Educatie in het bijzonder de Educational Neuropsychology, aan de faculteit Psychologie & Pedagogiek, Vrije Universiteit Amsterdam.

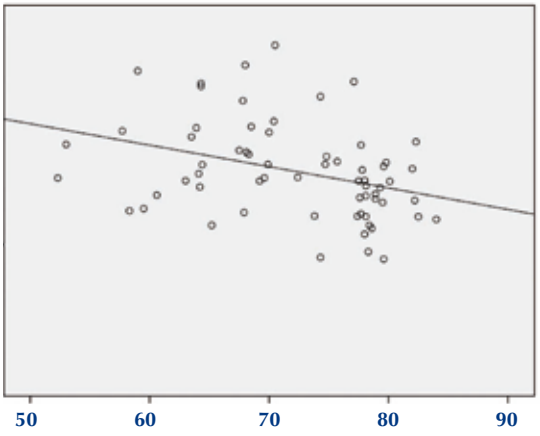
Drs. Saartje Burgmans is promovendus bij de School for Mental Health & Neuroscience, divisie Cognitive Neuropsychiatry & Clinical Neuroscience aan de Universiteit Maastricht.



Het ouder wordende brein maakt het moeilijker om nieuwe dingen te leren. *Bron: © Shutterstock/Konstantin Sutyagin*

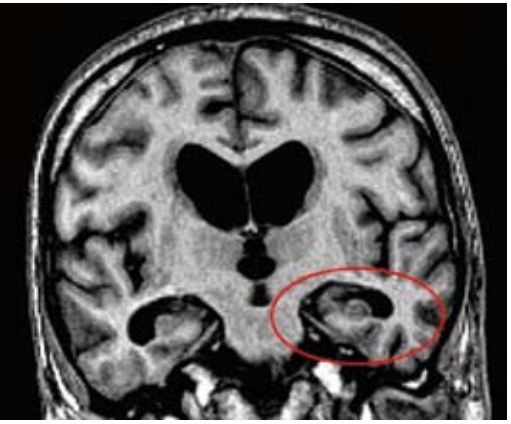
Veranderingen in de structuur

Als we met behulp van structureel MRI onderzoek verschillende leeftijdsgroepen vergelijken, is duidelijk te zien dat de hersenen geleidelijk kleiner worden naarmate ze ouder worden: ze krimpen. De mate van krimp is echter niet gelijk in alle hersengebieden. Een van de gebieden die het sterkst in volume afnemen is de prefrontale cortex. Dit grote stuk hersenschors is onderdeel van de frontaalkwab aan de voorkant van het brein, achter het voorhoofd. De prefrontale cortex bestaat zelf weer uit ruim tien kleinere structuren die ieder een eigen rol en functie hebben in ons complexe cognitieve functioneren. In grote lijnen houdt de prefrontale cortex zich bezig met planmatig handelen, met het vooruitzien en evalueren van het eigen gedrag, en met gedrag in een sociale omgeving. Zo is het gebied betrokken bij complexe cognitieve functies zoals organiseren en plannen, met het afronden van een handeling en het starten van een nieuwe, met cognitieve flexibiliteit en met het evalueren van zinvolle of minder zinvolle activiteiten. De prefrontale cortex zorgt dat we aandacht hebben, effectief leren, goede strategieën gebruiken en dat we ons in gezelschap adequaat gedragen. De volumeafname in de prefrontale cortex begint al vroeg, al bij jong volwassenen, en verloopt langzaam en in een gelijkmatig



Ondanks grote individuele verschillen, neemt het volume van de prefrontrale cortex langzaam af naarmate mensen ouder worden; elk punt is één proefpersoon.
Bron: Maastricht Ageing Study, MAAS

tempo. Vooral vanaf de middelbare leeftijd (40, 45 jaar) blijkt de achteruitgang door te zetten (zie grafiek).
Een ander hersengebied dat – in vergelijking met andere hersendelen – een relatief grote krimp laat zien is de hippocampus. Deze structuur bevindt zich meer aan de binnenkant en onderin de hersenen. De hippocampus is cruciaal bij het opslaan van nieuwe informatie in het geheugen. Omdat veel ouderen klachten hebben over vergeten wordt de hippocampus veel gebruikt in het onderzoek naar veroudering. De volumeafname in de hippocampus begint pas op latere leeftijd – laat in de middelbare leeftijd – en gaat steeds sneller naarmate men ouder wordt. De volumeafname ervan lijkt dus anders te verlopen dan die van de prefrontale cortex.
Ook zijn er veel structuren in de hersenen die helemaal niet zo duidelijk krimpen. Zoals structuren die zijn betrokken bij de auditieve en de visuele waarneming of structuren die nodig zijn voor de directe aansturing van de motoriek. Uit cognitief verouderingsonderzoek was al bekend dat meer 'enkelvoudige functies', zoals simpele waarneming en de uitvoering van eenvoudige bewegingen, tot op hoge leeftijd relatief gespaard blijven. Die bevindingen zijn dus in overeenstemming met die uit het hersenonderzoek. Zijn deze veranderingen in het volume bij veroudering direct gerelateerd aan cognitieve veranderingen? Waarschijnlijk wel. Uit een Maastrichts onderzoek blijkt dat de relatief forse krimp in de genoemde gebieden alleen optreedt als er tegelijkertijd sprake is van een flinke cognitieve achteruitgang. Uit zeer recent onderzoek is gebleken dat oudere mensen die achteruit gaan op een aantal cognitieve functies ook een duidelijke volumeafname laten zien in de eerder genoemde hersengebieden. Daarentegen is er bij leeftijdsgenoten die cognitief stabiel blijven en vrijwel niet achteruit gaan bij cognitieve taken, geen afname van het hersenvolume te zien. Het lijkt er dus op dat de vermindering van het hersenvolume bij veroudering sterk samenhangt met het verminderen van de cognitieve functies en daarvan hoogstwaarschijnlijk ook de oorzaak is.



MRI-scan: binnen de rode cirkel is een afname van de hippocampus te zien.
Bron: School for Mental Health and Neuroscience

SAARTJE BURGMANS
JELLE JOLLES

Meer kans op kleine beschadigingen

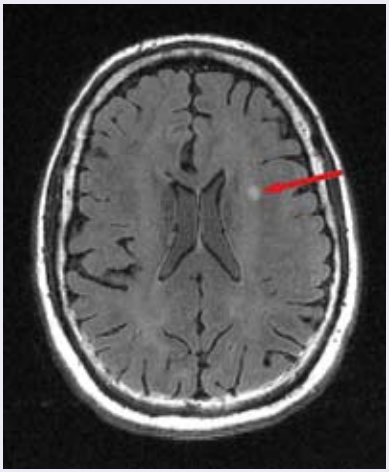
Behalve veranderingen in het volume van de hersenen kunnen MRI-scans ook beschadigingen van hersenweefsel aan het licht brengen. Zelfs bij 'normale' veroudering is vaak sprake van kleine, heel subtiele beschadigingen. Die zijn soms al te zien bij mensen van middelbare leeftijd die helemaal geen cognitieve problemen hebben. Een voorbeeld daarvan zijn beschadigingen in de witte stof in het binnenste deel van de hersenen, daar waar de verbindingsbanen tussen hersencellen lopen. Uit onderzoek met MRI in onder andere Rotterdam en Maastricht blijkt dat de verbindingsbanen binnenin het brein steeds meer schade oplopen naarmate mensen ouder zijn. In de witte stof van het brein van veel ouderen zijn heldere vlekjes te zien, de 'wittestofafwijkingen'. De meeste mensen die de vijftig zijn gepasseerd hebben wel een paar van deze afwijkingen. Ze worden waarschijnlijk veroorzaakt door kleine beschadigingen in het bloedvatenstelsel en worden dan ook vaker waargenomen bij ouderen met een hoge bloeddruk. Deze beschadigingen kunnen de communicatie tussen hersencellen verstoren. Wellicht is er dan ook een verband tussen deze wittestofafwijkingen en verminderde cognitieve functies zoals een vertraagde informatieverwerking. Dat geldt zeker voor mensen bij wie deze beschadigingen op een cruciale plek zitten in de verbindingsbanen tussen belangrijke hersencentra en zo een efficiënte communicatie verminderen of zelfs onmogelijk maken.



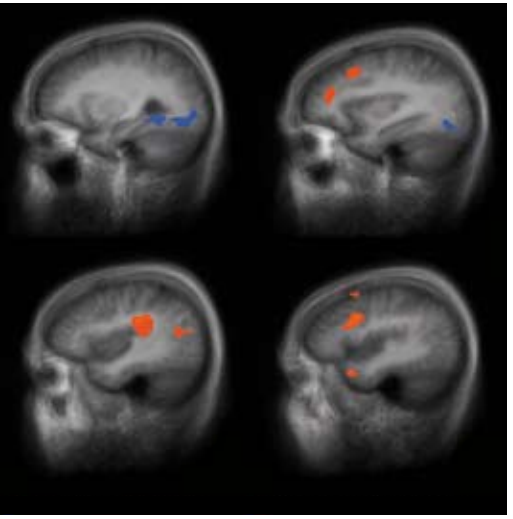
Oudere vrouw die een cognitieve test uitvoert. *Bron: Maastricht Ageing Study, MAAS*

Tegengaan van hersenveroudering

Wetenschappers denken dat factoren als opleiding, gezondheid, voeding en levensstijl invloed kunnen uitoefenen op veroudering van de hersenen. Er bestaan veel theorieën over het geheim van 'gezond oud worden': een positieve levenshouding, veel wortels en broccoli eten, en kruiswoordpuzzels maken. Voor het positieve effect van voldoende bewegen, weinig stress, actief sociaal en cognitief bezig zijn en 'niet achter de geraniums gaan zitten' is de laatste jaren wel wetenschappelijke ondersteuning gevonden. Toch zijn er nog veel onduidelijkheden over welke factoren veroudering kunnen beïnvloeden en in welke mate. Er bestaat nog geen 'succesvolle anti-verouderings formule'.
Beeldvormende technieken als MRI brengen ons wel wat dichterbij. Een goed voorbeeld zijn de wittestofafwijkingen. Er is een verband gevonden tussen wittestofafwijkingen en cognitieve achteruitgang bij ouderen. We weten dat gezond eten en veel bewegen goed is voor ons bloedvatenstelsel en we weten dat beschadigingen in het bloedvatenstelsel afwijkingen in de witte stof kunnen veroorzaken. Een gezonde levensstijl zou dus minder wittestofafwijkingen tot gevolg kunnen hebben en daarom ook minder cognitieve achteruitgang. Op zo'n manier zou een gezonde levensstijl kunnen zorgen dat de cognitieve achteruitgang wat wordt afgeremd en pas op een later moment echt intreedt.



De rode pijl geeft een afwijking in de witte stof aan. *Bron: School for Mental Health & Neuroscience*



Meer activiteit bij jongeren dan bij ouderen
Meer activiteit bij ouderen dan bij jongeren

Hersenactiviteit verandert bij het ouder worden. Sommige hersengebieden gaan meer activiteit vertonen, terwijl andere gebieden een verminderde activiteit laten zien. Deze MRI beelden tonen het verschil in hersenactiviteit tussen ouderen van 60 jaar en jongeren van 20 jaar. *Bron: School for Mental Health & Neuroscience*

Veranderingen in hersenenactiviteit

Bij het ouder worden ontstaan ook veranderingen in het functioneren van de hersenen. Die kunnen worden vastgesteld door te kijken naar de veranderingen in hersenactiviteit op diverse plaatsen in de hersenen. Hiervoor worden functionele MRI scans gebruikt. De verwachting was dat de hersenen van gezonde ouderen minder actief zouden zijn; dat leek logisch omdat ouderen bij vele cognitieve functies minder goed functioneren. Veel onderzoek van de laatste vijf jaar wijst echter op iets anders. Ouderen gaan hun hersenen niet minder gebruiken, maar op een andere manier. Soms betekent dat juist meer activiteit. Uit onderzoek van onder meer de Universiteit van Illinois blijkt dat ouderen een minder actieve hippocampus hebben – het 'geheugencentrum' van onze hersenen. Tegelijk is er echter een toename van activiteit in de prefrontale schors en in de pariëtale schors. Deze laatste ligt in de achter- en bovenzijde van de hersenen en is betrokken bij de integratie van diverse processen en functies die door weer andere delen van de hersenen worden verzorgd. De prefrontale schors en de pariëtale schors zorgen er als het ware voor dat hersendelen – op een heel andere plek in de schors of dieper in de hersenen – worden ingeschakeld bij complexe functies.
Dergelijke bevindingen duiden er op dat de gespecialiseerde centra aan de voorkant en de achterkant van het brein andere centra inschakelen en zo kunnen compenseren voor het feit dat de hippocampus zijn werk niet goed meer kan uitvoeren. Zo zouden de genoemde twee schorsgebieden een functie hebben in het benutten van 'reservecapaciteit' in de rest van het brein als die niet meer beschikbaar is in de hippocampus – een vrij kleine structuur. Zulke veranderingen in hersenactiviteit vinden al op een relatief jonge leeftijd plaats. Bij gezonde mensen van 60 jaar zijn al een verlaagde activiteit te vinden in de hippocampus en een verhoogde activiteit in de prefrontale en pariëtale schors (zie afbeelding). Dat gaat om mensen zonder geheugenklachten die even goed presteren bij geheugentaken als jongeren. Er kunnen dus al veranderingen in de hersenen gaande zijn zonder dat we daar in het dagelijks leven iets van merken. Dankzij MRI zien we subtiele veranderingen in de hersenen, die pas jaren later te meten zijn met behulp van cognitieve testen.

In het oudere brein zijn meer hersendelen tegelijkertijd actief, dat doet een groter beroep op voedingsstoffen en zuurstof, waardoor een soort uitputting kan ontstaan

Cognitieve compensatie

De bevindingen over compensatie die met fMRI zijn gedaan, zijn van groot belang voor ons begrip van de hersenveranderingen die optreden bij veroudering. Ze laten zien dat een oudere weliswaar een taak *even goed* kan uitvoeren, maar toch iets minder efficiënt dan een jonge volwassene. Het brein is waarschijnlijk minder doelmatig geworden. Want er worden meer hersendelen ingeschakeld dan vroeger en deze zijn daardoor niet beschikbaar voor andere taken. Daarnaast zijn in het oudere brein meer hersendelen

tegelijk actief dan bij jongeren en mogelijk ook zijn ze langer actief. Daardoor wordt waarschijnlijk een groter beroep gedaan op voedingsstoffen en zuurstof die het brein zo hard nodig heeft. Daardoor kan een soort uitputting ontstaan die bij ouderen ook tot een gevoel van 'cognitieve vermoeidheid' kan leiden. Iets wat veel mensen van middelbare leeftijd en ouder ervaren: 'ik ben sneller moe dan vroeger', 'vroeger gingen dit soort dingen automatisch, nu kost het me meer moeite', 'ik kan nu niet langer dan een uur lezen, ik neem het gewoon niet meer op'.

Een ander voorbeeld van veranderingen in hersenactiviteit die waarschijnlijk een uiting zijn van een soort compensatiemechanisme, is een verschil in het gebruik van beide hersenhelften tussen ouderen en jongeren. Jongeren blijken vaak een sterk gelocaliseerd gebied in één hersenhelft te activeren, terwijl bij ouderen meer verspreide activiteit is te zien die zich over beide hersenhelften uitstrekt. Dit zou kunnen betekenen dat ouderen meer hersengebieden moeten aanspreken om tot dezelfde prestatie te komen. De ene hersenhelft zou dus compenseren voor achteruitgang van de andere hersenhelft. Maar er zijn ook andere verklaringen mogelijk dan compensatiemechanismen. Misschien zien we in het oudere brein slechts meer nutteloze activiteit. Dit doordat ouderen minder goed in staat zijn om activiteit te onderdrukken in die hersengebieden welke voor een geheugentaak niet belangrijk zijn. In dat geval activeren ze een groot aantal gebieden in het brein zonder dat het nut heeft. Ook dat kan aanleiding geven tot een gevoel sneller dan vroeger moe te zijn of minder efficiënt te kunnen werken.

Nieuwe strategieën aanleren

Veel wetenschappers stellen dat een beter begrip van het hoe en waarom van de veranderde hersenactiviteit bij het ouder worden ons in staat zal stellen om beter in te spelen op de cognitieve veranderingen die veel ouderen ervaren. We zouden onszelf bijvoorbeeld strategieën kunnen aanleren waardoor we de reservecapaciteiten in onze hersenen optimaal gaan gebruiken en daardoor minder last krijgen van cognitieve achteruitgang. Zo geloven sommigen dat het leren bij ouderen beter gaat als ze gebruik maken van nieuwe geheugenstrategieën. Daarin moeten ze dan getraind worden. Dit zou dan op individuele basis moeten gebeuren, want niet elk mens veroudert op dezelfde manier. Ook is de levenservaring van ieder mens zeer verschillend en zijn er veel strategieën waarvan men gebruik kan maken. De veronderstelling dat er enigerlei vorm van compensatie plaatsvindt in de hersenen, heeft grote kans om bevestigd te worden. In de komende jaren zal veel onderzoek daarop zijn gericht.

vraag 3 Hoe komt het dat bij veel oudere mensen de hersenfuncties achteruit gaan, maar dat daarvan relatief weinig valt te merken in hun gedrag en cognitieve vaardigheden?



Ouderen raken waarschijnlijk sneller vermoeid omdat bij hen meerdere hersendelen tegelijkertijd actief zijn. *Bron: © iStockPhoto.com*

antwoord 1 Niet alle ouderen van wie de hersenmassa wordt gemeten, blijken geestelijk gezond. Ook is het verband onduidelijk tussen minder hersenmassa en wat er echt in de hersenen gebeurt met bijvoorbeeld zenuwverbindingen.

antwoord 2 De gebieden en vaardigheden die evolutionair het oudst zijn, ontwikkelen zich het eerst gedurende het leven. Taal is een uitzondering, over die vaardigheid beschikken kinderen relatief vroeg.

antwoord 3 De hersenen hebben een restcapaciteit, als de capaciteit in bepaalde gebieden onvoldoende is, weten de hersenen dit te compenseren door andere gebieden in te schakelen.

Leren en invoelen: kijken in de spiegel

Christian Keysers

Hoe maakt het brein de stap van zien naar begrijpen? Dat is een van de belangrijkste vragen voor onderzoekers die zich bezighouden met de visuele waarneming. Wat gebeurt er in de hersenen als iemand een gezicht ziet, bijvoorbeeld een boos gezicht? Het waarnemingssysteem kan dermate fijn zijn ontwikkeld dat ook subtiele nuances in een gezichtsuitdrukking kunnen worden waargenomen – en daartoe is het menselijke gezichtsvermogen in staat. Het gevolg daarvan is dat allerlei neuronen in de hersenen een signaal afgeven, maar hoe herkennen de hersenen daarvan de betekenis? Hoe begrijpt het brein dat het tegenover een boos persoon staat?

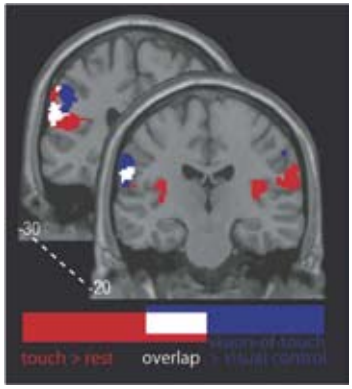
Spiegelneuronen hebben daarin een belangrijke functie, zo is de gedachte sinds hun ontdekking halverwege de jaren '90 door Italiaanse onderzoekers uit Parma. Spiegelneuronen zijn interessante hersencellen die zich bevinden in gebieden in de onderste delen van de frontale cortex en onderin de pariëtale kwabben bovenin en achterin de grote hersenen. Ze worden actief als de zintuigen, bijvoorbeeld de ogen, bepaalde bewegingen en fenomenen waarnemen, zoals gezichtsuitdrukkingen. De spiegelneuronen activeren gebieden in het brein die ook actief worden als we zelf diezelfde beweging zouden maken. Wat de ogen waarnemen, doen de hersenen na. Er vindt dan echter niet een werkelijke uitvoering plaats van wat we zien, maar verder lijkt het alsof we de beweging zelf maken. En opvallender, het *voelt* ook alsof we de beweging zelf maken. Kijken we bijvoorbeeld naar iemand die woedend een manuscript verscheurt en in de prullenbak gooit, dan voelen we zelf die woede en frustratie. Dat voelen is ook te vinden in de activering van hersengebieden die niet alleen betrokken zijn bij het maken van de bewegingen, maar ook bij emoties. Door middel van de spiegelneuronen, die als het ware spiegelen wat we waarnemen, laten de hersenen ons dezelfde bewegingen maken en voelen. Zoals een film van James Bond ons ook werkelijk doet voelen hoe hij angstig aan een rotswand hangt.



Wat gebeurt er in je brein als iemand woedend tegenover je staat? *Bron: © iStockPhoto.com*

De hersenen van mensen die een film zien waarin iemand hun been aanraakt, reageren voor een belangrijk deel hetzelfde als wanneer hun been ook echt wordt aangeraakt. Dat blijkt uit experimenten met vrijwilligers die met hun hoofd in een MRI-scanner liggen. Die overlap in hersenactiviteit is ook waar te nemen bij gebieden die betrokken zijn bij andere zintuiglijke prikkels dan aanraken. Ook voor het onderzoeken van emoties zijn dergelijke proeven gedaan met proefpersonen die met het

Prof. dr. Christian Keysers is hoogleraar Neurowetenschappen bij het Neuro Imaging Center van het Universitair Medisch Centrum Groningen.



Hersenactiviteit bij iemand wiens been wordt aangeraakt (rood) en wanneer deze ziet dat het been van iemand anders wordt aangeraakt (blauw). De hersengebieden die in beide situaties actief zijn (overlap), zijn wit gekleurd. *Bron: Christian Keysers*



Dankzij spiegelneuronen ervaren we bij het zien van dit soort taferelen dezelfde angst als degene die daadwerkelijk naar beneden dreigt te vallen. *Bron: © iStockPhoto.com*

We zien niet alleen wat anderen doen en voelen, maar beleven dit ook bijna letterlijk met hen mee

hoofd in een scanner waren gelegd. Zij droegen een anesthesie-masker waarmee hen plezierige of onplezierige geuren konden worden toegediend. Iemand zien ruiken aan een glas met een lekkere of een smerige geur activeert emotionele gebieden die vergelijkbaar zijn met het opwekken van walging of geluk door een onaangename of een aangename geur in het masker.

Na-apen

De hersenen met ongeveer honderd miljard (100.000.000.000) neuronen kennen vier of vijf verschillende belangrijke typen zenuwcellen. De spiegelneuronen hebben echter niet een eigen type. Het is blijkbaar niet de vorm die hersencellen tot spiegel-neuronen maakt, maar de verbindingen die ze met andere zenuw-cellen maken. Spiegelneuronen krijgen hun input bijvoorbeeld zowel van neuronen van een motorisch programma als van cellen uit de visuele cortex. Daardoor is het geen wonder dat elke keer als je een glas pakt, je ook ziet dat dat gebeurt en omgekeerd



Wanneer je iemand ziet die iets lekkers ruikt, activeert dit je hersengebieden die geluk opwekken. *Bron: © iStockPhoto.com*



Ook apen beschikken over spiegelneuronen.
Bron: © iStockPhoto.com



Sommige mensen zijn meer emotioneel betrokken bij een film dan anderen. Dit valt terug te zien in de activiteit van bepaalde hersengebieden.
Bron: © iStockPhoto.com



Het leren van de tango is gemakkelijker als iemand de dans voordoet.
Bron: © iStockPhoto.com

als je ziet dat iemand (of jezelf) een glas pakt je dat ook in het motorische deel van het brein 'voelt'. Daar maken de hersenen ook gebruik van bij het leren van nieuwe dingen. Als iemand bijvoorbeeld de tango leert van iemand die deze voor doet, hoeft hij niet alles van *scratch* af te leren. Een tango bestaat immers uit diverse aan elkaar geschakelde bekende 'wandelbewegingen' die worden gestart. Het leren zit hem erin die wandelprogrammaatjes in een nieuwe volgorde te zetten.

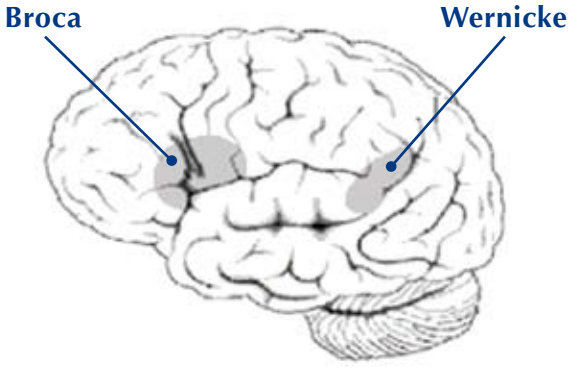
Ook niet hoog-intelligente organismen als apen beschikken over spiegelneuronen. Blijkbaar is de koppeling tussen zien en begrijpen als het ware in de hersenen ingebouwd als het gaat om het delen van nuttige en voorspelbare gevoelens. Dat hoeven ze feitelijk niet te leren. We hebben het hier dus waarschijnlijk niet over een hoog-intellectuele vaardigheid. We analyseren wat James Bond doet niet op een mathematische manier, maar veel directer via intuïtie. Of zoals de Engelsen zo treffend zeggen: door *gut feeling*. Eigenlijk kruipen we letterlijk in de huid van een ander en activeren we overeenkomstige hersengebieden in ons eigen brein als we hun acties, gevoel en emoties waarnemen. Dit mechanisme van na-apen, zo is de gedachte, stelt ons in staat om hun daden, gevoel en emoties te delen. We zien niet alleen wat anderen doen en voelen, maar beleven dit ook bijna letterlijk met hen mee.

Mensen verschillen in de mate waarin zij acties, waarnemingen en emoties aan elkaar koppelen. Sommige mensen huilen van het begin tot het einde bij een romantische of droevige film, terwijl anderen het drama onaangedaan aanschouwen. Psychologen hebben een schaal voor dit *empathisch vermogen*, zoals dat wordt genoemd. Mensen die hoog scoren op die empathische schaal hebben ook meer activiteit in de hersengebieden die daarbij betrokken zijn. Er zijn ook patiënten die stoornissen hebben in hun empathisch vermogen. Mensen die neigen naar schizofrenie of autisme scoren bijvoorbeeld laag. Ook daar zijn verschillen in hersenactiviteit waar te nemen, maar die zijn zeker niet zo groot als men zou mogen verwachten. Blijkbaar is er meer tussen binnen- en buitenwereld dan louter spiegelneuronen.

Taalontwikkeling: meer dan woorden alleen

Peter Hagoort

Over de relatie tussen taal, taalontwikkeling en structuren in de hersenen is al langere tijd relatief veel bekend. Experimenten van de natuur en patiënten met hersenbeschadigingen hebben al vroeg een indicatie gegeven van gebieden die met taal te maken hebben. Zo werd afasie, het onvermogen om taal goed te begrijpen en te produceren, vooral verbonden met gebieden in de linker hersenhelft. Traditioneel stonden de gebieden van Broca en Wernicke rond de groeve van Sylvius in de frontaal- en temporaalkwab van de linker hersenhelft bekend als de plekken waar taal en spraak in het brein zetelen. Nu fMRI en PET technieken worden toegepast op onderzoek naar het verwerken en produceren van taal, blijkt de zaak toch een stuk complexer te zijn. De theorie van Broca en Wernicke hoeft niet direct bij het vuilnis, maar bij taal zijn toch veel meer gebieden dan louter deze betrokken.



Traditioneel stonden de gebieden van Broca en Wernicke bekend als de plekken waar taal en spraak geregeld worden. Maar dankzij moderne technieken, waarmee hersenactiviteit gemeten kan worden, is gebleken dat er meer gebieden bij betrokken zijn. *Bron: Wikipedia*

Prof. dr. Peter Hagoort is hoogleraar Cognitieve Neurowetenschap aan de Radboud Universiteit Nijmegen en directeur van het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging en van het Max Planck Instituut voor Psycholinguïstiek in Nijmegen.

Bijvoorbeeld ook delen in de rechter hersenhelft. Daarmee vormen de gebieden van Broca en Wernicke complexe netwerken. Bij nader inzien is dat ook niet zo verwonderlijk. Het gebruik van taal is immers een zeer complexe functie. In de eenvoudigste vorm bestaat het gesproken woord uit geluidsstromen waaruit de hersenen informatie halen: een klankpatroon waaruit in een aantal stappen duidelijk wordt wat de spreker duidelijk wil maken. Voor een deel valt dat uit de informatie zelf te halen, voor een deel is inferentie nodig – gevolgtrekkingen maken, afleiden wat de spreker bedoelt en redeneren. Als een bezoeker zegt: 'wat is het hier koud', bedoelt hij misschien: 'kan de verwarming wat hoger?'. Letterklanken moeten woorden vormen en woorden moeten aaneen worden geregen tot zinnen volgens de regels van de syntaxis. Vervolgens moeten de hersenen daaruit de – soms zeer complexe – betekenis oppikken. Dat kan slechts als de luisteraar eenheden op de juiste manier weet samen te voegen. Heel veel verschillende soorten informatie gezamenlijk leiden uiteindelijk tot het einddoel: nu zit in mijn hoofd wat de spreker heeft bedoeld. Waar zit daarvoor de controle?

Taal spreken en begrijpen doen we met een groot gemak en een verbijsterende snelheid. Een doorsnee spreker praat met een snelheid van twee tot drie woorden per seconde. Die woorden moeten uit het geheugen worden opgehaald. Bij een volwassene is in het woordgeheugen in het brein kennis over naar schatting 50.000 woorden opgeslagen. Deze kennis behelst de klank van de woorden, wat ze betekenen, maar ook hun grammaticale eigenschappen. *Koe* bijvoorbeeld, is een zelfstandig naamwoord

en *loeien* is een werkwoord. Dit maakt dat 'De koe loeit' gezegd kan worden, maar 'De loei koet' niet. Voor het begrijpen van taal doet het brein een beroep op veel verschillende bronnen tegelijkertijd en de gegevens daaruit moeten in de tijd goed samen komen om wat is gezegd goed te interpreteren. Daarvoor zijn diverse componenten en functies van de hersenen noodzakelijk. Functies en componenten die wellicht ook voor andere vaardigheden nodig zijn. Bijvoorbeeld de functie: 'achterhalen van betekenis'. Die is niet alleen noodzakelijk voor het begrijpen van taal, ook voor het interpreteren van visuele informatie of prikkels die via de tastzin binnenkomen. In hoeverre zijn dit soort functies te onderscheiden van andere componenten?
Moderne psychologische en neurologische onderzoekers hebben diverse middelen tot hun beschikking om dat te onderzoeken. De functionele MRI bijvoorbeeld. Die levert door het zichtbaar maken van de zuurstofbehoefte van hersendelen prachtige plaatjes van de energetische activiteit van de hersenen. Dat kan ook de PET, maar dan op basis van het gebruik van glucose door



'De loei koet' is geen geldige Nederlandse zin.
Bron: © iStockPhoto.com

de aanwezige neuronen. Ook vertelt het aloude EEG iets over de elektrische activiteit die in de hersenen wordt geproduceerd, evenals de MEG, die elektromagnetische signalen van actieve gebieden weergeeft. Die laatste technieken zijn aanzienlijk sneller dan het maken van een fMRI- of PET-opname, maar hebben beperkingen wat betreft het weergeven van details en de exacte localisatie van de activiteit in dieper gelegen hersengebieden. Onderzoekers van het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging van de Radboud Universiteit en van het Max Planck Instituut voor Psycholinguïstiek in Nijmegen hebben een combinatie van deze verschillende technieken ingezet om te

Even een plaatje schieten



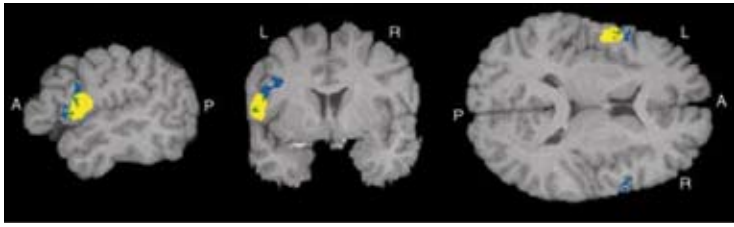
Hersenonderzoek met behulp van scanners is een stuk ingewikkelder dan 'even een plaatje schieten'.
Bron: © iStockPhoto.com

Het is een misverstand te denken dat hersenonderzoek gemakkelijk is. Dat een proefpersoon even met het hoofd in een scanner wordt gestopt, je die naar een paar zinnen laat luisteren, intussen opnamen van diens hersenen maakt en er vervolgens een plaatje uit de bus rolt waarop in mooie kleuren staat aangegeven welke hersengebieden actief zijn en hoe sterk. Hersenonderzoek is aanzienlijk complexer dan dat, want er zijn bijvoorbeeld heel veel variabelen, factoren die elkaar onderling beïnvloeden. Het is belangrijk van te voren goed te kiezen welk aspect met het experiment moet worden onderzocht. Alleen dat aspect mag veranderen, bijvoorbeeld met of zonder taal, de overige omstandigheden moeten volledig gelijk blijven.
Te vaak hebben mensen het gevoel dat die gekleurde hersenplaatjes *het* zijn, iets dat verband heeft met de visuele instelling van de mens: 'ik geloof het pas als ik het zie'. Terwijl van de meest grote onzin met behulp van allerlei grafische toeters en bellen de prachtigste kleurenplaatjes kunnen worden gebrouwen. Bovendien heeft activatie van een hersengebied niet altijd dezelfde betekenis. Er zijn neuronen die als ze actief zijn andere hersengebieden stimuleren, maar ook cellen die andere hersendelen juist remmen als ze worden geactiveerd. Dikwijls wordt de waarde onderschat van andere technieken, zoals het meten van een *event-related brain response* – een terugkerende piek of een dal in het EEG als reactie van het brein op een aangeboden prikkel – omdat de plaatjes daarvan minder spectaculair zijn dan die van fMRI.

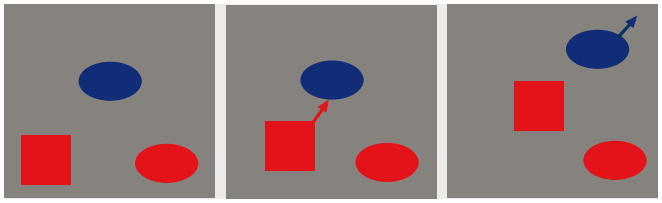
achterhalen waar in de hersenen diverse componenten van de productie en het verstaan van taal plaatsvinden. Zo deden ze een PET-studie om te achterhalen hoe de hersenen losse woorden tot een juiste zin aaneensmeden – het proces van *syntactisch encoderen*.

Broodje met boter en sokken

In het Nijmeegse onderzoek kregen – in dit geval Duitse proefpersonen – filmpjes te zien terwijl ze met hun hoofd in een PET-scanner lagen. Ze moesten beschrijven wat ze zagen: eenvoudige geometrische figuren die tegen elkaar botsen. Bijvoorbeeld een rood vierkant dat een blauwe ellips wegstoot. In een deel van het experiment werd de deelnemers gevraagd de gebeurtenissen in een volledige, grammaticaal correcte zin weer te geven (*'**Das** rot**e** Viereck **stößt die** blau**e** Ellipse weg'*). In een andere conditie beschreven ze dezelfde situaties als een losse reeks van woorden zonder syntactisch verband (*'Viereck rot, Ellipse blau, wegstoßen'*). De syntactische elementen in de zinsconditie zijn hier vet gedrukt. Dit zijn onder andere de naamvalsmarkeringen van de lidwoorden, de verbuigingsuitgangen van de bijvoeglijke naamwoorden en de vervoeging van het werkwoord. Deze elementen brengen het syntactisch verband in de zinnen aan.
In beide gevallen werd de hersenactiviteit gemeten en deze werden met elkaar vergeleken (zie afbeelding). Gebruiken de proefpersonen grammaticaal welgevormde zinnen, dan is er meer hersenactiviteit in de frontaalkwab van de linker hersenhelft dan als ze dezelfde situaties beschrijven in een reeks van losse woorden. Het extra-geactiveerde gebied grenst aan het gebied van Broca en overlapt daar gedeeltelijk mee. Dit gedeelte van de cortex is dus kennelijk van groot belang voor het aanbrengen van syntactische structuur in uitingen die uit meerdere woorden bestaan.
De keerzijde van spreken is luisteren, de keerzijde van schrijven is lezen. Bij luisteren en lezen halen wij vliegensvlug woordinformatie uit ons mentale woordenboek op. Om een gehele uiting te kunnen begrijpen, moeten wij die woordinformatie integreren en in een context plaatsen. Hoe doen wij dat? Welke hersengebieden zijn daarvoor van belang? Al in de jaren '80 van de vorige eeuw publiceerden onderzoekers van de Universiteit van Californië in San Diego een studie waaruit blijkt dat een bepaalde piek in het EEG een rol speelt bij het horen of lezen van een woord dat niet overeenkomt met de verwachting. Daarbij gaat het om zogeheten ERPs (*Event Related Potential*). Dat zijn pieken in het EEG van de hersenen die verschijnen op een vastgelegen moment na een prikkel, zoals een plaatje dat op een beeldscherm verschijnt of een woord dat wordt uitgesproken.
De onderzoekers zagen in het EEG een piek met een zogeheten *negatieve potentiaal* verschijnen, ongeveer 400 milliseconde (iets minder dan een halve seconde) nadat een onverwacht woord was gelezen. Deze N400 geeft aan hoe de hersenen reageren op een bepaalde categorie van uitgesproken woorden. De onderzoekers lieten proefpersonen zinnen lezen waarvan de betekenis van het



Proefpersonen beschrijven wat ze zien. Een deel doet dat in volledige, grammaticaal correcte zinnen, een ander deel in een losse reeks van woorden, zonder syntactisch verband. In het eerste geval wordt meer hersenactiviteit (geel) gemeten dan in het tweede geval (blauw). Het gele gebied is kennelijk van groot belang voor het aanbrengen van syntactische structuur in uitingen die uit meerdere woorden bestaan. Van links naar rechts: zij-, voor- en bovenaanzicht. *Bron: Peter Hagoort*

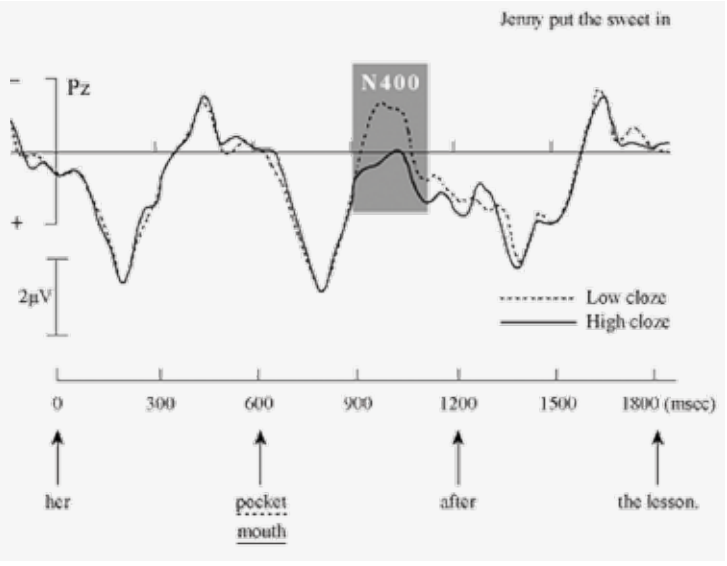


De beeldsequentie die proefpersonen moesten beschrijven. *Bron: Peter Hagoort*

laatste woord wel of niet in de zinscontext paste. Bijvoorbeeld: 'De man eet een broodje met boter en *jam*', versus 'De man eet een broodje met boter en *sokken*'. In het ERP-patroon dat werd opgeroepen door *sokken* was een grote N400 piek te zien na presentatie van het laatste woord in de zin. Eenzelfde piek werd ook voor *jam* geobserveerd, maar in dit geval was de grootte daarvan aanmerkelijk kleiner dan die van de N400 voor sokken.

Haagse Harry

Deze veranderingen van de grootte van de N400-piek treden niet alleen op als er sprake is van een schendingssituatie. Elk betekenisdragend woord (zoals zelfstandige en bijvoeglijke naamwoorden) roept een N400 op. De grootte daarvan neemt echter toe naarmate de betekenis van het betreffende woord minder goed past in de voorafgaande context. Subtiele verschillen in het gemak



Ongeveer 400 milliseconde (0,4 seconde) nadat een onverwacht woord wordt gelezen, is in een EEG een negatieve potentiaal zichtbaar: de 'N400' (grijs vlak). Hier laat het woord *mouth* (mond) zich makkelijker combineren met de rest van de zin dan het woord *pocket* (zak) – in de zin Jenny stopt het snoepje in haar... Men denkt de grootte van de N400-piek een gevoelige maat is voor de betekenisintegratie van woorden.
Bron: Peter Hagoort)

waarmee de betekenis van een woord in de context kan worden ingepast, bewerkstelligen reeds duidelijk meetbare verschillen in de grootte van de N400-piek. Bijvoorbeeld in de zinscontext 'Het meisje stopte het snoepje in haar ...' is de N400 kleiner als daarop het woord *mond* volgt dan het woord *zak*. Beide continueringen van de zin zijn semantisch geheel acceptabel, maar de ene woordbetekenis laat zich wat makkelijker met het voorafgaande combineren dan de andere. Dat valt terug te zien in de N400. Op basis van dit soort onderzoek is geopperd dat de grootte van de N400 een gevoelige maat is voor betekenisintegratie van woorden.
Datzelfde geldt ook voor het luisteren naar de stem van een spreker. Die voegt informatie toe die bij de luisteraar verwachtingen creëert over de spreker. Bijvoorbeeld een kinderstem, iemand met een Wassenaars accent of een Haagse Harry. Direct bij het horen van zo'n stem, halen we stereotypen over zo'n persoon uit ons geheugen. Daarom hebben de hersenen meer moeite om de zin 'ik houd van Chopin' te begrijpen als deze wordt uitgesproken door een Haagse Harry dan door een Wassenaarse dame. Ook dat valt terug te zien in een grotere N400.
Met behulp van fMRI is nagegaan welke hersengebieden een belangrijke rol spelen bij het integreren van een woordbetekenis in de zich ontvouwende interpretatie van een uiting. De onderzoekers keken daarbij naar het verschil in hersenactiviteit tussen taaluitingen die makkelijk en minder makkelijk te interpreteren zijn. Zo vergeleken ze zinnen als 'Amsterdam is een stad die heel *oud* en levendig is', met zinnen als 'Amsterdam is een stad die heel *nieuw* en levendig is.' Hoewel beide zinnen hetzelfde aantal woorden en dezelfde syntactische structuur hebben, is de tweede toch lastiger te interpreteren dan de eerste. De reden is dat deze conflicteert met de in ons lange-termijn geheugen opgeslagen kennis over Amsterdam als een oude stad. Dat Amsterdam een nieuwe stad zou zijn conflicteert met wat we al weten. Amsterdam is tenslotte Almere niet. De fMRI-beelden wezen weer op de prefrontaalschors in de linker hersenhelft als het kritische gebied voor het samenbinden van individuele woordbetekenissen tot een eenduidige interpretatie. Het betreft hier niet hetzelfde stukje van de frontaalkwab dat we eerder tegenkwamen bij syntactisch encoderen. Het ligt er wel in de buurt.

Zelforganiserend systeem

De linker frontaalkwab speelt een belangrijke rol bij het samenbrengen van informatie uit andere frontale hersengebieden. Ook hier geschiedt het verwerken van de gesproken informatie en

de informatie uit de stem niet achterelkaar, deze unificatie van informatie verloopt simultaan. Gelijktijdig wordt de informatie uit de linker frontale hersenschors samengebracht met die uit andere hersengebieden. Die parallelle informatieverwerking is een nieuwe kijk op informatieverwerking bij taal die, naast de analyse van snelle EEG-pieken als reactie op het luisteren naar verwachte en onverwachte zinsconstructies, mede is voortgekomen door beeldvormende technieken van de hersenen als fMRI.

Onderzoekers constateren dat het begrijpen van taal veel complexer en vooral dynamischer is dan men altijd heeft gedacht. De verschillende stappen in het verwerkingsproces – het herkennen van het lopende spraaksignaal, dit vergelijken met het mentale woordenboek, interpreteren van de uitkomst op basis van syntactische kennis, samenhang in de uiting aanbrengen en vervolgens plaatsen in de context – dragen allemaal, vanuit verschillende hersengebieden, bij aan het begrijpen van taal. Maar waar worden die stappen geïntegreerd?

Er lijkt geen centrale dirigent te zijn die alles aan elkaar knoopt. Er is geen centrale 'ik' die de verwerking voor zijn rekening neemt, maar er zijn verschillende hersengebieden die bijdragen aan de diverse cirkels van perceptie-evaluatie-actie die zijn betrokken bij het begrijpen en produceren van taal. Wellicht is het totaal daarvan meer een zelforganiserend systeem. Een recent inzicht gaat ervan uit dat hersengebieden met elkaar 'praten' door synchronisatie van neurale activiteit. Snelheden en sterktes worden op elkaar afgestemd. Daardoor ontstaan koppelingen tussen zenuwcellen en hersengebieden die ook weer kunnen worden verbroken. Wat dat betreft lijkt er een grote dynamiek in de hersenen te zijn, waarbij voortdurend nieuwe verbindingen tussen perceptie en actie worden gemaakt. Door 'snelle' hersenmetingen (EEG) te combineren met methoden die een precieze localisatie toestaan (fMRI), is in recente jaren een steeds nauwkeuriger beeld ontstaan van de neurale dynamiek in de talige cortex van *homo sapiens*.



In de verwerking van spraak en taal lijkt geen sprake te zijn van een centrale, coördinerende dirigent. *Bron: © iStockPhoto.com*

Het is interessant om in de hersenen te kijken. Minstens zo belangrijk is het echter om beeldvormende technieken toe te kunnen passen ten behoeve van het behandelen van patiënten met hersenaandoeningen. Voor een aantal ziekten van het brein komen de ontwikkelingen rond het toepassen van plaatjes van de levende hersenen in een stroomversnelling.



Bron: © iStockPhoto.com/zts

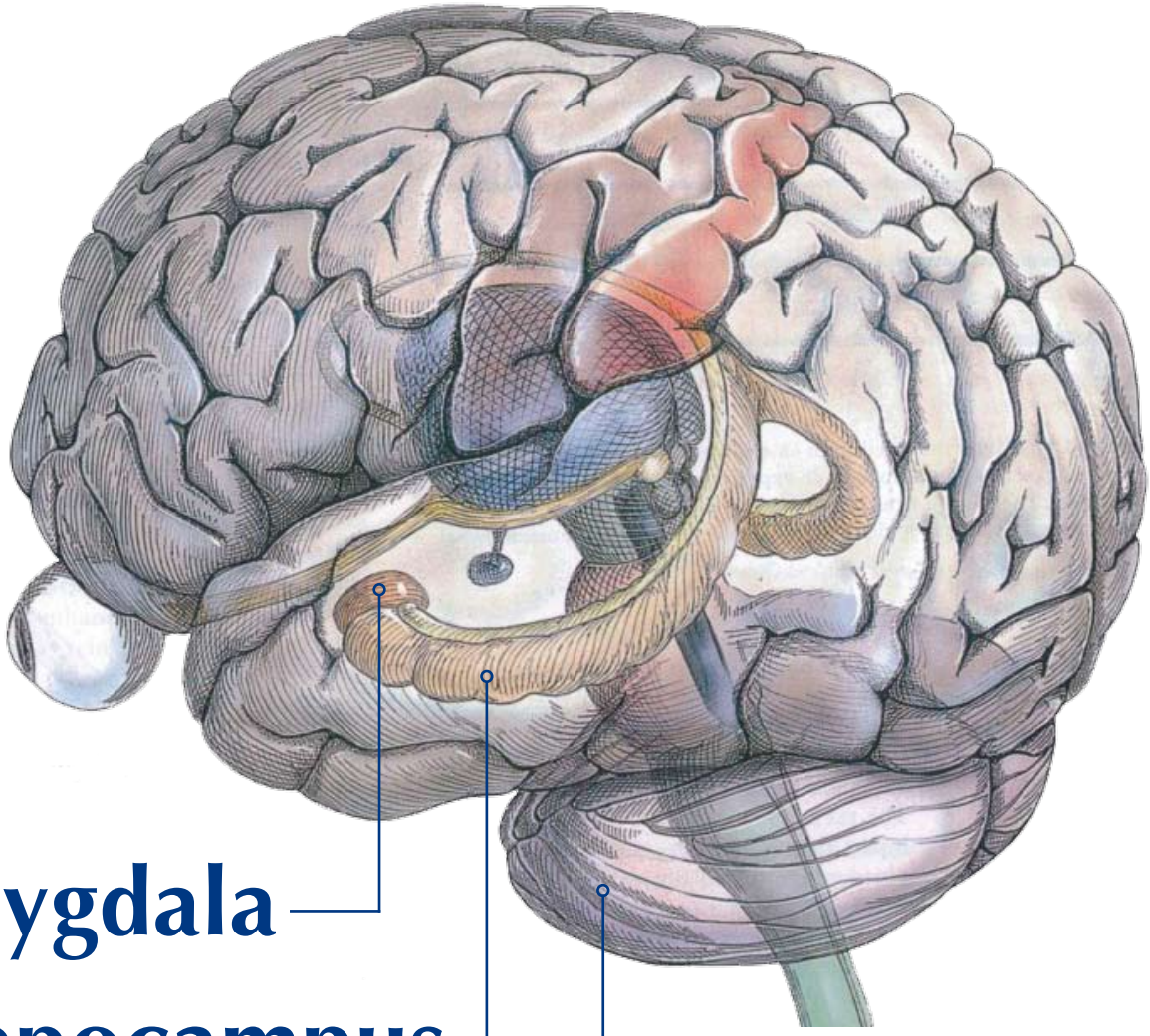
Ziektebeelden

Even in de hersenen kijken

Ziekten hebben een 'biologisch substraat'. Dat betekent dat er iets in het lichaam moet zijn dat is veranderd als gevolg van de ziekte. Voor aandoeningen waarbij de geest en de cognitie zijn betrokken, moeten die biologische veranderingen in de hersenen te vinden zijn. Dat kan een structurele verandering zijn, bijvoorbeeld een hersengebied dat is beschadigd, vergroot of verkleind of zelfs helemaal verdwenen. Het kan ook een verandering zijn in de activiteit van hersencellen in bepaalde gebieden, dat de activiteit hoger of lager wordt, of de prikkeloverdracht sneller of trager is geworden. Ook kunnen het biochemische veranderingen zijn, bijvoorbeeld lagere of hogere concentraties van bepaalde neurotransmitters en andere moleculen, zoals eiwitten. Waarschijnlijk zijn bij een ziekte de diverse soorten veranderingen gelijktijdig te vinden.
Het is altijd moeilijk geweest om een samenhang tussen cognitieve stoornissen en veranderingen in het brein vast te stellen. Want zeer subtiele veranderingen in concentraties van neurotransmitters of van hersenstructuren kunnen grote gevolgen voor cognitie en gedrag hebben. Bovendien kan het brein pas goed en in voldoende detail bestudeerd worden na de dood. Een voorbeeld daarvan zijn de eiwitplaques die bij de ziekte van Alzheimer lange tijd alleen na de dood konden worden vastgesteld. Daardoor moest een definitieve diagnose van de dementie tot dat moment worden uitgesteld. Met technieken als MRI, fMRI, PET en SPECT kunnen nu tijdens het leven goede beelden van het brein worden verkregen. Sommige daarvan leveren een duidelijk zicht op eventuele beschadigingen van hersenstructuren, andere beelden geven meer inzicht in het functioneren van de werkende hersenen.
Dat betekent dat onderzoekers overal ter wereld deze, zich nog steeds snel ontwikkelende technieken, inzetten voor het bestuderen van allerlei ziektebeelden. De eerste stap daarbij is te begrijpen wat er precies in de hersenen gebeurt als iemand depressief wordt, dementeert, een beroerte krijgt of ADHD heeft. Daarvoor zijn ook al belangrijke indicaties verkregen uit post mortem onderzoek van de hersenen (na de dood) en neuropsychologische tests. Kijken in het levende brein kan echter duidelijker zicht geven op oorzaken en gevolgen. Waar in het brein begint de aandoening en wat zijn de vervolgschakels in het ziekteproces? Het allerbelangrijkste is echter dat men door deze in vivo technieken in de hersenen aanwijzingen kan vinden vóórdat een ziekte zich heeft geopenbaard. Dat zou grote winst kunnen betekenen, omdat een behandeling – als deze er is – meestal het beste resultaat geeft in een beginstadium van de aandoening. Dit hoofdstuk laat voor diverse ziektebeelden zien hoe beeldvormende technieken de (vroege) diagnostiek hebben verbeterd.



Om een diagnose te stellen maken artsen gebruik van hulpmiddelen, zoals deze stethoscoop, een onmisbaar instrument om hart en longen te onderzoeken. Voor het onderzoek van de hersenen zijn meer geavanceerde technieken nodig.
Bron: © iStockPhoto.com



Bron: Macalester College

Dementie: plaques aantonen

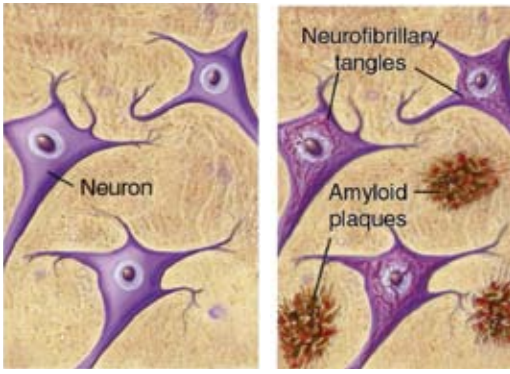
Philip Scheltens

Voor onderzoek en diagnose van dementie wordt MRI steeds beter, mede door de sterkere magneetvelden die in de praktijk worden gebruikt. Daarbij gaat het vooral om onderzoek van de structurele aspecten van het brein, minder om de functionele aspecten. Voor dat functioneren maakt het traditionele EEG, waarmee elektrische activiteit aan de buitenkant van het brein wordt gemeten, een *revival* door vanwege de verbeterde analysetechnieken. EEG geeft de artsen vooral een maat voor de connectiviteit, de zenuwverbindingen, in de verschillende hersengebieden. Met een meer recente en ook niet-invasieve techniek, de MEG (MagnetoEncefalografie) die de corticale activiteit meet, kunnen die verbindingen nog veel beter in kaart worden gebracht. Iets waarvoor overigens ook fMRI steeds vaker wordt gebruikt. De komst van de MRI heeft ten opzichte van de CT-scan vooral meer details betekend. Omdat de hersenen bestaan uit zacht weefsel, zijn röntgenopnamen niet erg geschikt om de structuren ervan zichtbaar te maken. De beste klinisch gebruikte MRI-scanners hebben een 20 tot 25 keer betere resolutie dan de CT-scan en met de 9 Tesla en experimentele 14 Tesla-apparaten wordt deze nog beter en zal zij onder de millimeter duiken. Het grootste voordeel van MRI boven de CT is dat er een beeld gemaakt kan worden van de achter-ste schedelgroeve, de hersenstam en de temporaalkwab aan de zijkanten van het brein. Die laatste structuur is van groot belang voor mensen met de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie. De MRI heeft als het ware de anders moeilijk bereikbare hippocampus aan de binnenzijde van de temporaalkwab zichtbaar gemaakt en hiermee de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer tijdens het leven mogelijk gemaakt.

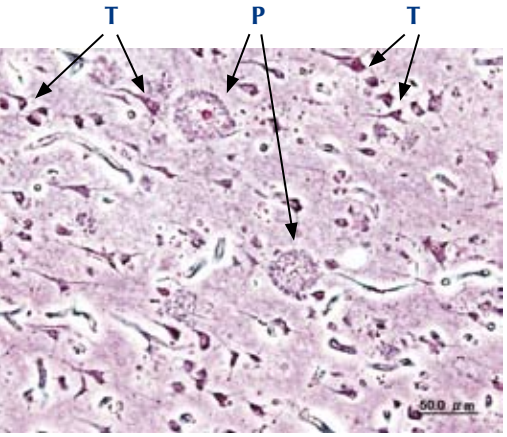
Prof. dr. Philip Scheltens is hoogleraar Neurologie en directeur van het Alzheimercentrum van het VU Medisch Centrum in Amsterdam.

Plaques en tangles

De ziekte van Alzheimer begint in de hippocampus en breidt dan langzaam uit in de richting van de pariëtale en frontale kwabben. De ziekte wordt na de dood gediagnosticeerd door het zichtbaar maken van de zogeheten *plaques* en *tangles* in de delen van het brein die zijn aangedaan. De plaques zijn plekken tussen de zenuwcellen waar eiwit is opgehoopt, de tangles zijn vezelachtige structuren binnen de neuronen zelf. Met de standaard in de kliniek gebruikte 3 Tesla MRI-apparatuur kunnen deze plaques en tangles niet worden waargenomen. Met de volgende generatie MRI-scanners vanaf 7 Tesla zal dat misschien beter gaan. Nu al is tijdens het leven de dichtheid van de plaques zichtbaar te maken met de PIB-PET-scan (Pittsburgh Imaging compound B). Al heel vroeg in het beloop van de ziekte, bij beginnende geheugenklachten, zijn daarmee PIB-positieve gebieden in vooral de frontale, pariëtale en in mindere mate



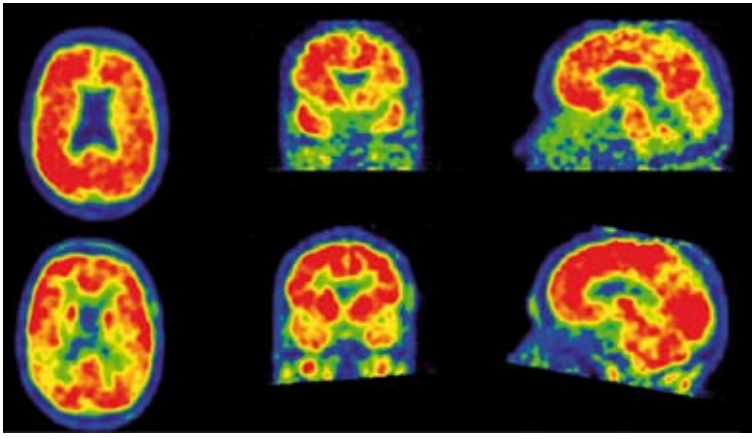
Schematische tekening van de kenmerkende neuropathologische veranderingen bij de ziekte van Alzheimer: de amyloïd plaques (tussen de neuronen) en de neurofibrillaire tangles (in de cellen), die ontstaan door neerslag van eiwitten. Links een gezond persoon, rechts iemand met de ziekte van Alzheimer.
Bron: Alzheimer's Disease Research program, the American Health Assistance Foundation



Microscopisch beeld van plaques (P) en tangles (T) in hersenweefsel. Plaques (grote ronde structuren) liggen buiten de zenuwcellen, tangles (zwartgekleurde vezels) binnen de zenuwcellen, waarvan de langgerekte vorm duidelijk te herkennen is. *Bron: Wikipedia*

de temporale gebieden waar te nemen. Alles wijst erop dat dit de vroegst mogelijke indicatie is van de ziekte van Alzheimer, maar er is meer onderzoek nodig om dat te staven. Een groot nadeel is dat PIB-PET nu nog alleen mogelijk is met PIB dat is gelabeld met ^{11}C-radioactieve koolstof. De halfwaardetijd hiervan is slechts 20 minuten zodat een dergelijk onderzoek alleen kan worden uitgevoerd door een centrum dat een eigen cyclotron heeft en waarmee deze stof dichtbij de patiënt kan worden geproduceerd. Voor de kliniek is het wachten op PIB dat is gelabeld met een fluoride-verbinding, zoals die ook ontwikkeld is voor FDG (radioactief suiker) en die een veel langere halfwaardetijd heeft.

De 3 Tesla MRI-scan van de hersenen is inmiddels een standaard hulpmiddel voor de diagnostiek van dementie. Het is belangrijk vast te stellen dat een beeld van de hersenen nooit op zich zelf kan staan als diagnose van dementie. Beeldvormende technieken moeten altijd in samenhang worden bekeken met klinisch onderzoek, bloedwaarden en de uitkomsten van neuropsychologisch onderzoek en eventueel de aanwezigheid van specifieke markers voor dementie in de vloeistof van hersenen en ruggenmerg (de *liquor*), zoals het bèta-amyloïd, het tau-eiwit en het gefosforyleerd tau-eiwit. Daarbij probeert men onderscheid te maken tussen de ziekte van Alzheimer en niet-Alzheimer dementieën, zoals vasculaire, frontotemporale dementie en Lewy Body dementie. Voor de laatste diagnose wordt tegenwoordig ook de SPECT-techniek ingezet (met het ligand FPCIT) (zie pagina 24).



PET-scans van een patiënt met Alzheimer. In de bovenste rij is met PIB de dichtheid van de plaques zichtbaar gemaakt. In de onderste rij is FDG, een radioactief suiker, gebruikt om de hersenactiviteit weer te geven. Voor beide scans geldt: hoe roder een gebied, hoe hoger de dichtheid of de activiteit. *Bron: Philip Scheltens*

Combinatie van technieken

SPECT was ooit de *poor man's* PET omdat deze techniek goedkoper is dan PET en slechts de bloeddoorstroming in de hersenen zichtbaar maakte met behulp van technetium (Tc) tracers. Helaas bleek de koppeling tussen bloeddoorstroming en hersenactiviteit niet altijd op te gaan, bovendien treden de waargenomen veranderingen pas laat in het ziekteproces op. Inmiddels kan men met SPECT ook kijken naar de activiteit van neurotransmitters zoals dopamine via het labelen van de dopamine-transporter. Voor de diag-

nostiek van dementie zijn de genoemde beeldvormende detectiemethoden goed genoeg. In veel gespecialiseerde geheugenklinieken, zoals het Alzheimercentrum van het VU Medisch Centrum, zijn er inmiddels standaardprotocollen waarvan MRI, FDG-PET, PIB-PET en DAT-SPECT – verschillende typen van de beeldvormende technieken – deel uitmaken, zodat uit de combinatie van verschillende technieken dikwijls een (vroege) diagnose kan worden gesteld.

Zijn artsen voor diagnostiek en differentiatie van de verschillende vormen van dementie redelijk tevreden met de beeldvormende methoden die nu voor handen zijn, voor wetenschappelijk onderzoek naar dementie is dat zeker niet het geval. Er is een sterke behoefte aan gevoeliger technieken om een beginnende dementie te kunnen vaststellen vóór er klachten zijn. Gemiddeld is het ziekteproces al vijf tot tien jaar bezig als mensen zich met klachten in de kliniek melden en de ziekte van Alzheimer kan worden vastgesteld. Worden bij mensen met geheugenklachten ook geheugenstoornissen vastgesteld door middel van neuropsychologische tests dan spreekt men tegenwoordig van *Mild Cognitive Impairment* (milde cognitieve stoornissen, zonder dementie). De relevantie van deze diagnose bestaat eruit dat zich bij gemiddeld vijftig procent van deze groep al binnen drie jaar de ziekte van Alzheimer heeft ontwikkeld. Het is om diverse redenen van belang er vroeg bij te zijn. Een toekomstscenario is dat mensen gescreend worden op hun amyloïd-belasting in de hersenen met behulp van de genoemde PIB-PET-scan of een ruggenmergprik, of liever nog een bloedtest. Zover is het nog niet. Niet alleen vanwege de organisatie ervan en discussies over welke mensen gescreend zouden moeten worden en wanneer, en wat dat allemaal gaat kosten. Ook omdat er op dit moment nog geen medicijnen zijn die de ziekte van Alzheimer kunnen genezen of het verloop ervan significant kunnen vertragen. Want wat heb je aan het vroeg opsporen van een ziekte als je deze toch niet kunt behandelen?



MRI-scan van een patiënt met Alzheimer, waarop te zien is dat de hersenen gekrompen zijn. *Bron: Philip Scheltens*



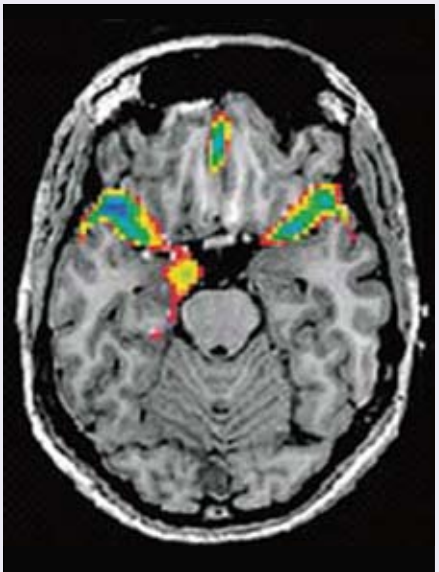
Wellicht kan in de toekomst de ziekte van Alzheimer in een vroeg stadium worden aangetoond door middel van een bloedtest. *Bron: © iStockphoto.com*

Schizofrenie: verband met ernst atrofie

Schizofrenie is een ernstige psychiatrische aandoening met psychotische episoden. Er is een erfelijke component: iemand met een familie waarin schizofrenie voorkomt, heeft een grotere kans de ziekte ook te krijgen. Maar er is ook een belangrijke omgevingsfactor, zoals blijkt uit onderzoek van tweelingen.
Want als één helft van een eeneiige tweeling schizofreen is, heeft de andere helft de aandoening niet vanzelf ook. Inmiddels is aangetoond dat er in de hersenen van mensen met (aanleg voor) schizofrenie structurele veranderingen optreden.
Met MRI-scans zijn verdunningen in de grijze stof te zien – *atrofie* genaamd. Vooral de omvang van de frontaalkwab voorin de hersenschors (cortex) en die van de temporaalkwab aan de zijkant van de cortex neemt in de loop van het leven sneller af dan gebruikelijk. Er is een actief proces van achteruitgang gaande. Die achteruitgang is sterker naarmate de persoon langer ziek is en ernstiger is aangedaan. Het betreft een achteruitgang die komt bovenop de gebruikelijke afname van het hersenvolume die met een normale veroudering gepaard gaat. Normaal neemt het volume na het 25ste jaar af met ongeveer 0,2 procent per jaar. Bij patiënten met schizofrenie is dat het dubbele, waarvan het grootste deel van de achteruitgang ontstaat door een vermindering van de grijze stof in de frontale hersenschors en de slaapkwabben.

Ernst in relatie tot veranderingen

Bij schizofrenie onderscheidt men negatieve symptomen, zoals een afname van gevoelens, sociaal functioneren, aandacht en cognitief functioneren. Daarnaast zijn er de positieve symptomen, die zich vooral tijdens een psychose uiten: hallucineren, wanen, stemmen horen, ongeremdheid. Bij patiënten met sterke positieve symptomen is vooral de temporaalkwab in volume verkleind, terwijl patiënten met vooral negatieve symptomen een kleinere voorhoofdskwab (de frontale schors) hebben. Bij schizofrenie zijn veranderingen in het gedrag dus terug te vinden in hersenstructuren.
Vijftien jaar geleden was het nog de vraag of er bij schizofrenie wel iets in het brein viel te zien, inmiddels kan men zien wat er waar verandert. Ook kan een verband worden gelegd tussen de mate van de hersenveranderingen en de ernst van de schizofrenie. Zo zijn er patiënten bij wie de ziekte een vroege progressie kent en daarna stabiliseert. Dat is terug te zien in het verloop van het volumeverlies van de cortex. Vooralsnog gelden de bevindingen alleen voor groepen van patiënten en is deze kennis over de structuurveranderingen in de hersenen nog niet geschikt voor de diagnose van schizofrenie bij individuele patiënten.
Onderzoekers hopen dat met MRI-scanners met sterkere magneetvelden, zoals die van 7 Tesla, wel individuele diagnosen gesteld kunnen worden. Zulke scanners kunnen ook helpen om het mechanisme dat leidt tot de gevonden afname in omvang van deze specifieke hersengebieden te achterhalen. Bijvoorbeeld door het meten van concentraties van specifieke moleculen en de activiteit van bepaalde netwerken in de hersenen. Wellicht zijn die netwerken bij patiënten met schizofrenie minder actief of fluctueert hun activiteit.



De gekleurde gebieden in de hersenen geven aan waar de grijze stof dunner is bij patiënten met schizofrenie.
Bron: Philip Scheltens

Referentie: prof. dr. Hilleke Hulshoff Pol, hoogleraar Neurowetenschappen aan de Universiteit Utrecht.

Depressie: onbalans in activiteit van hersengebieden

Dick Veltman

In grote delen van de psychiatrie is het toepassen van beeldvormende technieken om in de hersenen te kijken geen dagelijks gebruik. Alleen bij de diagnose en de differentiatie tussen verschillende vormen van dementie raakt een hersenscan als hulpmiddel steeds meer ingeburgerd. Ook bij wittestofziekten, waarbij afwijkingen op een MRI-opname van de hersenen zelfs bepalend zijn voor de diagnose, is een hersenscan gebruik. Daarbij gaat het echter om relatief kleine patiëntengroepen. Bij grote groepen van mensen met psychiatrische aandoeningen zoals depressie en angst- en dwangstoornissen is het gestructureerde psychiatrische interview met de patiënt nog steeds de zogeheten 'gouden standaard' voor het stellen van een diagnose.

Prof. dr. Dick Veltman is psychiater en hoogleraar Beeldvormend Onderzoek in de Psychiatrie bij zowel het VU Medisch Centrum als het AMC in Amsterdam en concentreert zich daarbij op onderzoek naar depressie, angst en verslaving.

Veel technieken nog te ongevoelig

Lange tijd was de gevoeligheid van beeldvormende technieken te laag voor toepassing in de psychiatrie. De methoden om afwijkingen waar te nemen, waren voor psychiatrische doeleinden lange tijd te ongevoelig. Bijvoorbeeld voor het waarnemen van anatomische afwijkingen (zoals krimp en atrofiëring (massaverlies) van hersengebieden), van functionele afwijkingen (zoals de activiteit van hersengebieden in rust of bij het uitvoeren van bepaalde taken), en van biochemische veranderingen (zoals die van neurotransmitters). In de psychiatrie heeft men dikwijls te maken met subtiele veranderingen in het brein. Pas de laatste tien, vijftien jaar heeft de beeldvorming van het levende brein zich dermate ontwikkeld dat deze een plaats kan krijgen binnen de psychiatrie. Inmiddels kunnen er wel verbanden worden gezien tussen veranderingen in structuur, functionaliteit en biochemie van de hersenen en bijvoorbeeld depressie of schizofrenie.
Dat kan nu nog slechts louter op populatieniveau, wat betekent dat deze waarnemingen van waarde zijn voor groepen van patiënten en niet voor individuele patiënten.
Daarom zijn ze vooralsnog ongeschikt voor toepassing binnen de diagnostiek. Aan het traditionele gestructureerde psychiatrische interview van een patiënt met bijvoorbeeld depressie voegt beeldvorming niets toe. Een verdere verbetering van bijvoorbeeld MRI-technieken zou die rol van beeldvorming bij diagnostiek echter wel kunnen wijzigen. Zeker als deze onderdeel wordt van een uitgebreider arsenaal aan diagnostische technieken die naast elkaar worden ingezet. Wellicht kunnen artsen daardoor bij een eerste depressieve episode zien of deze deel uitmaakt van een depressieve stoornis en dat daarom een volgende depressieve periode te verwachten valt of dat de depressieve periode het symptoom is van een bipolaire stoornis en hoogstwaarschijnlijk zal worden gevolgd door een manische episode – een periode van euforie. In de psychiatrie worden de



Een psychiatrisch interview is nog steeds de belangrijkste bron van informatie bij het stellen van de diagnose bij mensen met psychiatrische aandoeningen.
Bron: © iStockPhoto.com

eerste resultaten van beeldvormende technieken verwacht bij de diagnostiek van schizofrenie, dwangneurosen en natuurlijk wittestofziekten.



Depressieve mensen hebben vaak een afwijkende activiteit in bepaalde hersengebieden. Met *deep brain stimulation* kunnen deze gebieden geremd of gestimuleerd worden. *Bron: MedGadget*

vraag 1 Waarom zou deep brain stimulatie werken bij depressie of dwangstoornissen?

Hersenstimulatie

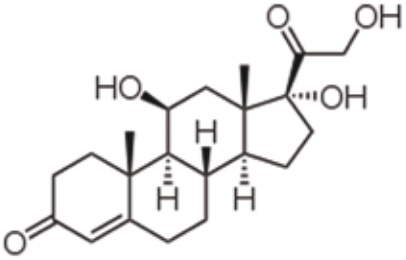
Voor onderzoeksdoeleinden – om meer te begrijpen van bijvoorbeeld het verschijnsel depressie – worden steeds vaker beeldvormende technieken ingezet. Zoals *functionele imaging* van het brein in rust waarmee de energieopname, een maat voor de activiteit van hersengebieden, kan worden gemeten. Daarin blijken opvallende verschillen tussen mensen met een gediagnosticeerde depressie en proefpersonen zonder deze diagnose. Het gaat daarbij vooral om een verschil in de balans van de activiteiten van twee grote hersengebieden. Ten eerste het dorsale – aan de rugzijde gelegen – deel van de prefrontaalkwab en de pariëtaalkwab aan de boven-achterkant van de hersenen. Ten tweede de ventrale – aan de buikzijde gelegen – lagere gebieden, die ook wel worden aangeduid als het limbische systeem. Dat is sterk betrokken bij geheugen en emoties. Vergeleken met gezonde mensen hebben depressieve patiënten een verlaagde activiteit in het dorsale gebied en een hogere activiteit in het ventrale deel. Deze disbalans is te weinig specifiek om te dienen als diagnose, maar kan misschien wel voorspellen of mensen goed reageren op antidepressiva die op het herstel van deze onbalans inwerken.
In een onderzoeksomgeving hebben deze bevindingen al geleid tot veelbelovende experimenten met het stimuleren of remmen van de hersengebieden die een afwijkende activiteit vertonen bij depressieve mensen. Dat is gebeurd door het overactieve limbische systeem te remmen met *deep brain* stimulatie of delen van de dorsale hersenschors te stimuleren door een magneetveld aan de buitenkant van de schedel aan te brengen (transcraniële magnetische stimulatie, TMS). Deze experimenten komen nog niet veel verder dan het aantonen van de werkzaamheid van het principe (*proof of principle*). De vragen op het gebied van effectiviteit op langere termijn, neveneffecten, toepassing op grotere schaal en selectie van patiënten zijn nog talrijk. Toch zien veel psychiaters ze als een belangrijke stap naar het leggen van verbanden tussen de biologische eigenschappen van het brein en psychiatrische aandoeningen. Die kan leiden tot mogelijke toepassing bij de diagnose en, uiteindelijk, de behandeling. De waargenomen verschillen in activiteit in de hersenen kunnen wellicht ook meer licht werpen op het feit dat sommige mensen met depressie beter reageren op medicijnen en andere beter op psychotherapie. Valt tussen die groepen patiënten misschien een onderscheid te maken op basis van opnamen van de hersenfuncties in verschillende delen van hun brein?

Merkerstoffen

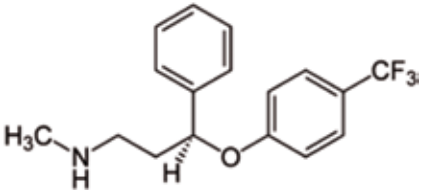
Bij depressie is er ook behoorlijk wat onderzoek gedaan naar veranderingen in de structuur van de hersenen. Met name van het middelste deel van de slaapkwab, waar zich de hippocampus bevindt. Dit gebied, dat deel uitmaakt van het limbische systeem, speelt een rol in het opslaan van gebeurtenissen in het geheugen – vooral waar het gaat om die gebeurtenissen in een context (gekoppeld aan bijbehorende emoties) te onthouden. Van de hippocampus is bekend dat deze bij depressie enigszins – slechts enkele procenten – kleiner is dan bij gezonde mensen. Dat zou ermee samen kunnen hangen dat het lich-

aam bij depressie teveel stresshormonen – corticosteroïden – aanmaakt. De zenuwcellen in de hippocampus hebben relatief veel receptoren voor corticosteroïden en wellicht ontstaat door een overmaat aan stresshormonen daar een verschuiving in hun werking. Dat zou kunnen verklaren waarom mensen die lijden onder een depressie ook problemen hebben met de werking van hun langetermijn geheugen.

Technieken waarmee beelden van de biochemische opmaak in de hersenen zichtbaar kunnen worden gemaakt zijn PET en SPECT. Daarmee kunnen bijvoorbeeld de aanwezigheid en de stofwisseling van neurotransmitters in kaart worden gebracht. Bij depressie is de neurotransmitter serotonine interessant. De bekendste groep van medicijnen die een effect hebben bij mensen met depressie zijn de SSRI's, de selectieve serotonineopname remmers, zoals Prozac. Deze beïnvloeden de huishouding van serotonine. Sommige mensen reageren niet direct op deze medicijnen en de neiging van artsen is dan de dosis te verhogen. Uit recent onderzoek van het AMC Amsterdam, dat is gedaan met behulp van SPECT-scans, blijkt dat dit weinig tot geen zin heeft. Op de hersenplaatjes is duidelijk te zien dat ook al bij een lage dosis van een SSRI tachtig procent van de receptoren is geblokkeerd. Een hogere dosis SSRI brengt daarin nauwelijks verandering. Blijkbaar is er bij deze depressieve patiënten iets anders aan de hand waardoor zij niet volgens verwachting reageren op de antidepressiva. Voor serotonine bestaan merkerstoffen die kunnen worden gebruikt om serotonine met PET- en SPECT-technieken zichtbaar te maken; voor de neurotransmitters noradrenaline en cortisol zijn dit soort merkerstoffen nog niet beschikbaar. Mochten die merkerstoffen er komen, en het is waarschijnlijk dat dat zal gebeuren, dan zou beeldvorming wellicht een grotere bijdrage kunnen gaan leveren aan de diagnostiek van bijvoorbeeld depressie. Net als dat is gebeurd met de merkerstoffen waarmee amyloïd in Alzheimerplaques zichtbaar kan worden gemaakt. Sinds die er zijn, heeft beeldvorming van de hersenen de afgelopen vijf jaar sterk bijgedragen aan de diagnostiek van dementie.



De structuurformule van het stresshormoon cortisol. *Bron: Wikipedia*



De structuurformule van het antidepressivum Prozac, een middel uit de categorie van de selectieve serotonineopname remmers. *Bron: Wikipedia*

Praktische toepassingen

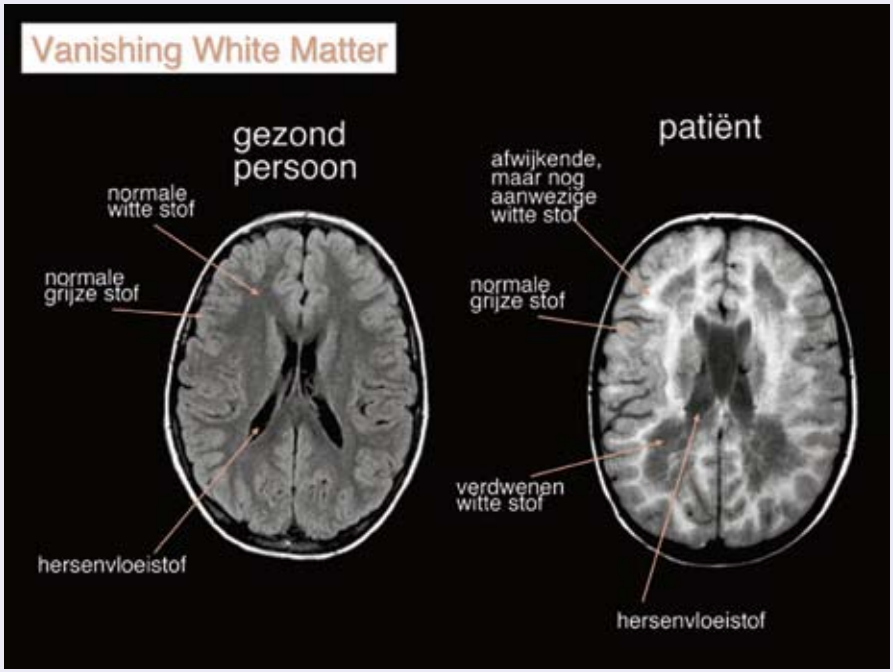
De komende vijf jaar zal de belangrijkste toepassing van beeldvormende technieken in de psychiatrie zich vooral beperken tot het fundamenteel wetenschappelijke onderzoek. De aard van de studies zal wel verschuiven van exploratief (beschrijven wat er in de hersenen gebeurt) naar een instrument om hypothesen te toetsen (te onderzoeken of theorieën over wat er aan de hand zou kunnen zijn, kloppen). De beeldvorming zal ook worden ingezet als onderdeel van meer complexe testbatterijen voor patiënten om onderscheid te kunnen maken tussen verwante aandoeningen. Zoals de vraag of iemands depressie een symptoom is van een primaire enkelvoudige depressie of onderdeel is van een bipolaire stoornis. De verbetering van de apparatuur zal daaraan in hoge mate bijdragen. De praktische toepassing ervan zal voorlopig meer liggen op het terrein van het opsporen van risicofactoren voor depressie dan op de diagnose ervan. Want ook in de psychiatrie is men op zoek naar kenmerken voor verhoogde risico's. Wat bijvoorbeeld kun je doen om bij iemand met risicofactoren voor depressie in het brein, de (omgevings)factoren die een depressieve episode kunnen uitlokken te verminderen?

Wittestofziekten: talrijke varianten

De term wittestofziekten is een vergaarbak voor neurologische aandoeningen met als kenmerk veranderingen in de witte stof in de hersenen van de patiënt, die te zien zijn op een MRI-opname. In de witte stof lopen de uitlopers van de hersencellen – de axonen – in banen van het ene hersendeel naar het andere. In tegenstelling tot de grijze stof, waarin de cellichamen van de neuronen liggen, zijn de uitlopers van de neuronen in de witte stof voorzien van een vettige mantel van myeline. Deze veroorzaakt de witte kleur. Er zijn al een paar honderd verschillende vormen van wittestofziekten ontdekt. Omdat de neurologische afwijkingen steeds dezelfde structuren in de hersenen treffen, namelijk de witte stof, lijken de ziekten op elkaar met nogal non-specifieke klinische verschijnselen. Maar er kan een veelheid aan oorzaken voor de wittestof-afwijkingen zijn.

In het algemeen uiten wittestofziekten zich door neurologische afwijkingen, vooral spasticiteit en ataxie – een ongecontroleerdheid van beweging en spraak die erop lijkt alsof iemand dronken is. In Nederland krijgt ongeveer één op de duizend kinderen een wittestofziekte. De verschijnselen kunnen echter ook pas tijdens de adolescentie en de volwassenheid ontstaan. Soms zijn ze sprongsgewijs progressief en leiden ze tot coma en zelfs tot de dood. Kenmerkend voor de aandoening zijn de MRI-plaatjes van de hersenen waarop dikwijls specifieke patronen in de grijstinten zijn te herkennen.

Door goed te kijken naar de patronen in de afwijkingen van de witte stof hebben onderzoekers, onder andere van de Vrije Universiteit Amsterdam, een aantal, vaak genetische, oorzaken kunnen herkennen. Er zijn inmiddels diverse genen gevonden die een cruciale rol spelen bij het ontstaan van verschillende wittestofziekten. Zo heeft de VU vijf genen gevonden voor de aandoening die bekend staat als *vanishing white matter*. Fouten in elk van deze genen zijn voldoende om de witte stof te doen verdwijnen. Ze veranderen een eiwitcomplex in de cel en veroorzaken daarmee een afwijkende reactie van bepaalde steuncellen in het brein op fysieke stress (dat kan een bal op het hoofd of koorts zijn). Door die reactie veranderen steuncellen van vorm, sterven ze en degenereert de myeline.



MRI-scans van een gezond persoon (links) en een patiënt met wittestofziekte (rechts), in dit geval *vanishing white matter*. *Bron: Prof. M. van der Knaap, VUmc Amsterdam*

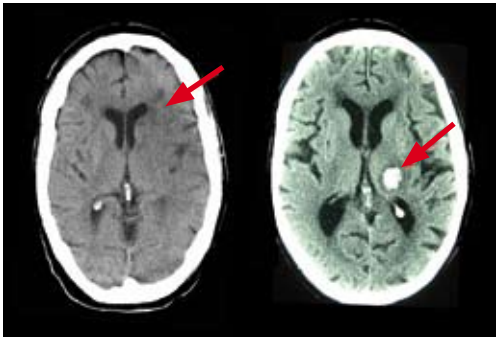
Beroerte: op zoek naar afgestorven hersenweefsel

Joost Bot

Wie bij de spoedeisende hulp wordt binnengebracht met een mogelijke beroerte, gaat zo snel mogelijk onder de scanner. De CT-scanner wel te verstaan. Met deze moderne driedimensionale variant van de bekende röntgenfoto kan een bloeding in de hersenen worden aangetoond en ook worden gezien of er een infarct is, veroorzaakt door de afsluiting van een bloedvat. De CT-scan, computer tomografie, is een uitstekend middel om een bloedige beroerte te onderscheiden van een onbloedige beroerte, wat directe consequenties heeft voor de aard van de behandeling.

Referentie: dr. Joost Bot, neuro-interventieradioloog bij de afdeling Radiologie van het VU Medisch Centrum en het AMC te Amsterdam.



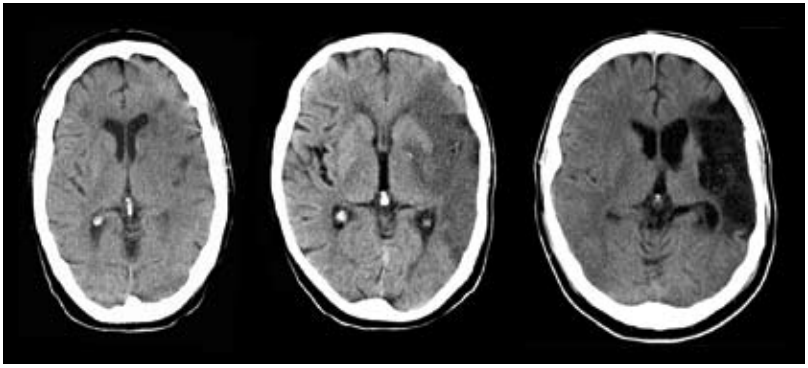


Iemand die vermoedelijk een beroerte heeft gehad, wordt op de spoedeisende hulp zo snel mogelijk onder de CT-scanner gelegd om te bepalen of het om een hersenbloeding of om een herseninfarct *gaat. Bron: © iStockPhoto.com*

Het verschil tussen een herseninfarct (links) en een hersenbloeding (rechts) is in een vroeg stadium duidelijk te zien op een CT-scan. *Bron: Joost Bot*

Voor het opsporen van een infarct – een gebied met afgestorven of afstervend weefsel als gevolg van de afsluiting van een toevoerend bloedvat – is een CT-scan in de eerste uren minder gevoelig. Artsen zouden dan liever een MRI-opname maken, omdat daarmee veel kleinere details van het hersenweefsel zichtbaar te maken zijn, dus ook kleine infarcten direct na het ontstaan van de klachten. Bovendien maakt een CT-scan gebruik van schadelijke röntgenstraling die men zoveel mogelijk wil vermijden. Met MRI kunnen al tien minuten na de afsluiting kleine infarctjes zichtbaar worden, terwijl het soms wel twaalf uur kan duren voor een infarct groot genoeg is om met CT te worden waargenomen.

En tijd is belangrijk in de wereld van het herseninfarct. De huidige richtlijnen schrijven voor dat iemand met een herseninfarct alleen met trombolytica – middelen die bloedstolsels kunnen oplossen – mag worden behandeld als dit binnen drie uur na het ontstaan van de klachten gebeurt en het infarct niet te groot is. Anders is het risico te groot dat binnen het afgestorven weefsel bloedingen ontstaan door toediening van stolseloplos-



acuut (<24 uur) sub-acuut (24-72 uur) laat (2 maanden)

Een acuut herseninfarct is op een CT-scan moeilijk te zien. Pas na enkele dagen wordt het beter zichtbaar. *Bron: Joost Bot*

sende medicijnen. Een MRI-scan is gevoeliger en geeft artsen een grotere zekerheid. Helaas zijn niet altijd MRI-scanners beschikbaar, bovendien is het werken in een groot magneetveld lastig. Zeker als de patiënt, vanwege diens beroerte, ondersteunende apparatuur nodig heeft. De kans is groot dat metalen delen daarvan de magneet in vliegen, daarnaast verstoren ze het beeld. In de toekomst zal dat veranderen omdat er steeds meer apparatuur beschikbaar komt die niet reageert in een sterk magneetveld: Onderdelen van (magnetische) ferro-metalen worden vervangen door componenten die niet of nauwelijks reageren in een magneetveld.

In geval van een beroerte is een MRI-scan gevoeliger en geeft artsen een grotere zekerheid

Perfusie CT

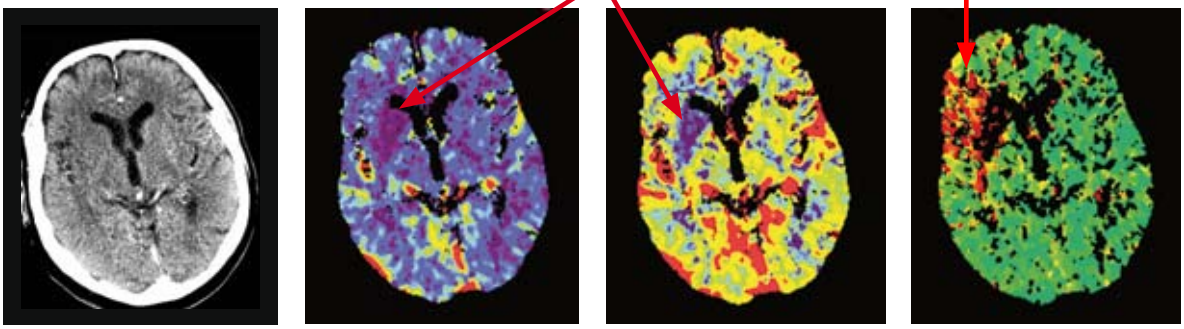
Voor het zover is, zijn de neuro-radiologen dus aangewezen op CT. Met nieuwe toepassingen daarvan kan nu meer worden gezien dan alleen bloedstolsels, globale structuren in het hersenweefsel en de ophoping van bloed en vocht in het brein. Door de inzet van een hogere stralingsintensiteit en het gebruik van contrastmiddelen kunnen bijvoorbeeld ook de aderlijke en slagaderlijke bloedvaten worden gezien. Ook kan zichtbaar worden gemaakt hoeveel weefsel inmiddels definitief is afgestorven door al tijdens het inspuiten van de contrastvloeistof te scannen. Met deze *perfusie CT* kan bijvoorbeeld worden aangetoond dat een gebied dat al was opgegeven als afgestorven toch nog veel weefsel bevat dat weliswaar slecht is, maar nog niet is verloren. Dat maakt de inzet van trombolyse alsnog zinvol, ook al zou dat gebeuren na de eerste drie uur na het infarct. Zo probeert men het zogeheten *time window* van behandeling te vergroten.

De perfusie CT heeft het nadeel dat er hogere stralingsdoses moeten worden gebruikt en ook dat de intraveneus toegediende contrastmiddelen niet onschadelijk zijn – ze kunnen, zeker bij verzwakte nieren, nierproblemen geven. Een belangrijk voordeel is echter dat dikwijls exact kan worden vastgesteld waar een afsluiting zich in de hersenbloedvaten

vraag 1 Waarom is men bij een herseninfarct geïnteresseerd in betere beelden van wat er in het brein aan de hand is?

bevindt. Dat opent, net als bij het dotteren van de kransslagaderen bij een hartinfarct, de mogelijkheid om die plek via de lies te benaderen met een katheter. Daarmee kan de bloedprop mechanisch of via een hoge concentratie van stolseloplossende middelen te lijf worden gegaan.

Neuro-radiologen vestigen hun hoop echter op de komst van MRI. Dan hoeft die vermaledijde straling niet meer te worden gebruikt en komt een zee aan details beschikbaar. Dan kunnen artsen ook gemakkelijker onderscheid maken tussen een klein infarct, of bijvoorbeeld epilepsie of bijverschijnselen van migraine. Met MRI vallen zeer gevoelig kleine puntbloedingen waar te nemen. Bloedinkjes die met een CT-scan worden gemist. Veel puntbloedingen betekenen een zwak weefsel en een verhoogd risico op bloedingen bij het gebruik van trombolytica. De aanwezigheid van veel puntbloedingen kan een contra-indicatie zijn voor toepassing van stolseloplossende middelen of interventies via de bloedvaten, vanwege het gevaar op bloedingen.



Met perfusie CT-scans kan vrij precies worden bepaald waar het bloedvat is afgesloten dat het herseninfarct veroorzaakt. Ook kan worden bepaald of er gebieden zijn die minder bloed toegevoerd krijgen door het infarct *(at risk)*. *Bron: Joost Bot*



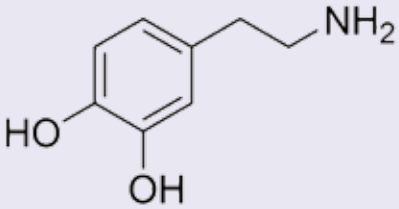
Een patiënt met een beroerte wordt zo snel mogelijk naar het ziekenhuis vervoerd. Door betere beeldvorming van de hersenen bij een beroerte, kan het tijdvak waarin de patiënt nog kan worden behandeld met stolseloplossende medicijnen worden verlengd.
Bron: Hollandse Hoogte/Marco Okhuizen

Dwang en verslaving: hang naar beloning



Bij mensen met een dwangneurose wordt een hogere activiteit gevonden in de basale ganglia, en vooral in de nucleus caudatus (gearceerde gebieden). *Bron: Wikipedia*

De hersenen van mensen met dwangstoornissen, zoals het honderd keer per dag handen wassen, precies op de stoeptegels lopen of dingen recht leggen, lijken op die van mensen met een depressie. Uit het weinige onderzoek dat tot nu toe is gedaan, blijkt eenzelfde onbalans in activiteit tussen de het dorsale deel van de frontale cortex en de meer dieper gelegen ventrale delen van het brein, waar het limbische systeem zetelt. Er zijn ook verschillen: zo wordt bij mensen met een dwangneurose, maar niet bij depressie, een hogere activiteit gevonden in de basale kernen, wat dieper in de hersenen. Dit geldt vooral voor de nucleus caudatus, die waarschijnlijk bij gedragspatronen is betrokken. Ook bij dwangneurosen experimenteert men met het toepassen van deep brain stimulatie. Bij verslaving wordt veel *imaging* gedaan. Vooral naar de wederwaardigheden van de verschillende neurotransmittersystemen in de hersenen. Vrijwel alle verslavende stoffen maken in het brein de neurotransmitter dopamine vrij in het beloningssysteem van de cortex. Het idee dat het dopaminesysteem bij mensen met een verslaving een lagere activiteit heeft, wordt steeds meer bevestigd door beeldvorming in de hersenen. Zowel bij patiënten als bij (verslaafde) proefdieren. Die ongevoeligheid valt op het beeldscherm te zien. Doordat het doorgeven van signalen moeizamer verloopt bij deze mensen hebben ze mogelijk steeds sterkere prikkels nodig om een gevoel van beloning te ervaren. Maar wat is oorzaak en wat is gevolg? Hebben ze die ongevoeligheid al waardoor ze sneller verslaafd raken of ontstaat de gevoeligheid door het nemen van verslavende stoffen? Om dat goed uit te zoeken is zogeheten prospectief onderzoek nodig. Daarvoor moeten mensen die behoren tot een risicogroep, bijvoorbeeld doordat hun ouders alcoholist of drugverslaafde zijn, langere tijd worden gevolgd. Een moeizaam type langetermijn onderzoek.



De structuurformule van de neurotransmitter dopamine. Vrijwel alle verslavende stoffen veroorzaken afgifte van dopamine in het beloningssysteem van de cortex. *Bron: Wikipedia*

ADHD: cortex en cerebellum kleiner

Sarah Durston

ADHD wordt wel afgedaan als een modeziekte. Veel ouders die hun kind erg druk vinden, denken dat het lijdt aan *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD. Er zijn veel kinderen die druk zijn, maar toch geen ADHD hebben. Omgekeerd, dat er veranderingen in de samenleving zijn opgetreden wat betreft tolerantie en prikkels, betekent niet dat de aandoening niet zou bestaan. Er is een spreiding van concentratieproblemen en drukte over de bevolking en ADHD zit aan een van de uiteinden daarvan en vormt een beperking in het dagelijks leven. De diagnose betekent dat de mate waarin het kind zich kan concentreren slecht aansluit bij die van leeftijdgenootjes. Ongeveer vijf procent van de kinderen heeft ADHD en de aandoening lijkt bij een deel van hen over te gaan als de puberteit inzet – in de periode van zeven tot tien à twaalf jaar als het brein zich ontwikkelt en er een betere controle over het gedrag ontstaat. Maar er zijn ook volwassenen met ADHD, die dat dan bijvoorbeeld beschrijven als een 'interne onrust'. Ongeveer de helft van de kinderen met ADHD heeft daar ook op volwassen leeftijd last van. Het ene kind met ADHD is het andere niet. Erfelijke factoren spelen een rol. Ook omgevingstrauma's, zoals zuurstoftekort bij de geboorte waardoor de basale ganglia een tik krijgen, kunnen een relatie hebben met ADHD. De basale ganglia zitten diep in de hersenen, vormen een verbinding tussen de kleine en de grote hersenen en hebben een rol bij het controleren en automatiseren van beweging en bij beloning. Allergie voor suiker en kleurstoffen wordt ook wel in verband gebracht met ADHD, maar er is nooit overtuigend aangetoond dat er een groep kinderen met ADHD is die overgevoelig is voor kleurstoffen.

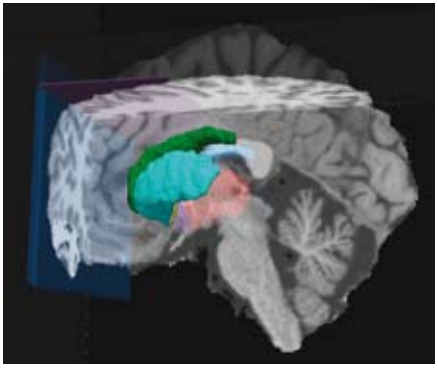
Minder grote cortex, nucleus caudatus en kleine hersenen

Er zijn in de hersenen aanwijzingen voor ADHD te vinden. Met ondermeer MRI en fMRI zijn duidelijke verschillen gevonden. Bijvoorbeeld in een studie van het Utrechtse UMC met tweehonderd gezonde kinderen en tweehonderd kinderen met ADHD die vanaf hun zesde tot hun volwassenheid elke paar jaar worden gescand. Dit soort studies laat zien dat de hersenen van kinderen met de diagnose ADHD gemiddeld vijf procent kleiner zijn dan die van gezonde leeftijd- en seksegenootjes. Die verkleining is vooral terug te vinden in bepaalde gebieden. En wel in de prefrontale cortex, de gebieden waar de 'hogere' functies van het gedrag zetelen. Daarnaast is de nucleus caudatus kleiner. Dit gebied is één van de basale ganglia en bevindt zich midden in de hersenen, naast de ventrikels, met verbindingen naar de cortex. Deze hersenkern is betrokken bij de automatisering van gedrag, zoals het leren piano spelen. De nucleus caudatus is bij kinderen met ADHD wel vijf tot tien procent kleiner dan normaal. Ook de kleine hersenen, het

Dr. Sarah Durston is universitair hoofddocent bij de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het UMC Utrecht, hoofd van het Neuroimaging Lab en verbonden aan het Rudolf Magnus Instituut van het UMC Utrecht.



Niet alle drukke kinderen hebben ADHD.
Bron: © iStockPhoto.com



Hersengebieden die betrokken zijn bij ADHD. Middenin de hersenen liggen de basale ganglia. De frontaalkwab is aangegeven in blauw en paars.
Bron: Sarah Durston

cerebellum, zijn vijf tot tien procent kleiner. Het cerebellum is een complex, en evolutionair oud, deel van de hersenen dat bijna evenveel neuronen bevat als de rest van het brein. Hoewel de kleine hersenen in totaal kleiner zijn bij kinderen met ADHD, is nog onbekend om welke gebieden in het cerebellum het precies gaat. Dat is ook lastig te zien met de gebruikelijke MRI-techniek, waarschijnlijk kunnen de nieuwste en sterkere MRI-apparaten met een magneetveld van bijvoorbeeld 7 Tesla meer duidelijkheid bieden.

Verwachtingscentrum

Het feit dat het brein wat kleiner is, zegt op zich nog niet zo veel. De activiteit van de hersenen geeft mogelijk meer duidelijkheid over wat er aan de hand is. Wel geven de inmiddels gevonden verschillen in omvang van bepaalde hersengebieden een richting aan waar onderzoekers zich als eerste op zouden kunnen concentreren bij het meten van hersenactiviteit. Zo blijkt bij meting van het prefrontale gebied van de cortex dat dit bij kinderen met ADHD vaak minder actief is als ze een taak moeten uitvoeren. De prefrontale cortex controleert (remt) het gedrag en dat remmen zou door die geringere activiteit wel eens minder goed kunnen verlopen. Ook het cerebellum, waarvan is gevonden dat het kleiner is bij kinderen met ADHD, is minder actief. Dat is een redelijk nieuwe vinding en onderzoekers denken dat de cortex daarom misschien niet goed werkt. Ze denken dat er bij ADHD stoornissen in onderliggende structuren van het brein optreden, zoals in de kleine hersenen en de basale ganglia. Die basale ganglia, met name de nucleus caudatus, zijn ook betrokken bij het opbouwen van een verwachtingspatroon.

Dit deel van het brein vraagt zich af 'Wat zal er gaan gebeuren?', zodat de rest van de hersenen daarop kan anticiperen. De activiteit van dat 'verwachtingscentrum' kan ondermeer worden gemeten met een test die elke vier seconden een plaatje op een beeldscherm weergeeft. Als de hersenen dat regelmatige patroon niet goed herkennen en zich – iedere keer vol verwachting – klaar maken voor het volgende plaatje, presteert de proefpersoon slechter dan als het brein die verwachting wel goed opbouwt en weet dat er een nieuw plaatje komt. Het gevolg daarvan is dat het brein meer moeite heeft om het gedrag aan te passen aan de omstandigheden. Het cerebellum, dat achteraan en onderaan het brein ligt, is belangrijk voor timing. Er zijn aanwijzingen dat er bij

ADHD is waarschijnlijk niet één ziekte, maar twee stoornissen die tot hetzelfde ziektebeeld leiden

kinderen met ADHD iets mis is met die timing. Zij hebben bijvoorbeeld minder baat bij het aanbrengen van voorspelbaarheid in hun dagelijkse leven en reageren minder actief als er iets onverwachts gebeurt. Sommige studies met een techniek die snelle reacties in de hersenen kan meten, de magneto-elektrografie, MEG, laten zien dat de cortex van mensen met ADHD inderdaad minder snel reageert op iets onverwachts.

Niet één aandoening, maar meer

Dé verklaring voor ADHD is nog niet gevonden. Timing (waarbij het cerebellum een sleutelrol speelt) is wellicht een aspect, maar ook het opbouwen van verwachting (waarbij de basale ganglia een rol hebben). Ook daar is immers minder activiteit te vinden bij kinderen met ADHD. Wellicht, zo denken onderzoekers nu, is ADHD niet één aandoening, maar wordt het veroorzaakt door verschillende aandoeningen die uiteindelijk een effect hebben op hetzelfde systeem. De ene oorzaak zou dan kunnen liggen in het moeite hebben met het opbouwen van een verwachtingspatroon. Bij de andere oorzaak wordt wel een adequate verwachting opgebouwd, maar heeft de patiënt moeite met het controleren van het gedrag.

Het is lastig te onderzoeken wat er op moleculair niveau precies mis gaat bij kinderen met ADHD. Daarvoor zouden in de hersenen studies met PET en SPECT moeten worden gedaan. Die zijn tamelijk belastend, vooral voor kinderen, en om ethische redenen daarom moeilijk uitvoerbaar. Wellicht kan dat wel bij volwassenen met ADHD. Bij hen zou men kunnen kijken naar boodschappermoleculen in de hersenen. De neurotransmitter dopamine bijvoorbeeld, is heel belangrijk bij ADHD. Een bekend medicijn dat wordt gegeven aan kinderen met ADHD, Ritalin, werkt op het dopamine-systeem en blokkeert daar de dopaminetransporter zodat er meer dopamine beschikbaar is. Ritalin beïnvloedt ook de beschikbaarheid van andere neurotransmitters – noradrenaline en serotonine. Bij het Rudolf Magnus Instituut van het UMC Utrecht heeft men een traditie in onderzoek naar serotonine, vandaar dat men zich daar nu concentreert op de betrokkenheid van serotonine bij ADHD. Van serotonine is bekend dat het een relatie heeft met agressief gedrag. Het heeft een zogeheten *des-inhiberend* effect – het remt de remming van gedrag. Bijvoorbeeld agressie of obsessieve neigingen, zoals tien keer kijken of het gas wel is uitgedraaid of voortdurend de handen wassen omdat er misschien ziekmakende bacteriën aan zitten.

Naast het gebruik van beeldvormende technieken, zoals MRI, proberen onderzoekers ook langs andere wegen achter de oorzaken van ADHD te komen, zoals door middel van de genetica. Daarvoor zijn enkele genen geselecteerd die betrokken zijn bij het transport en de beschikbaarheid van de neurotransmitter dopamine in de overdacht van zenuwprikkels. Nu zoeken ze naar een combinatie van een mogelijke genetische kwetsbaarheid voor ADHD en uitlokkende factoren zoals zuurstofgebrek tijdens de geboorte.

vraag 3 Uit welke twee afzonderlijke stoornissen lijkt ADHD te bestaan?



De oefenscanner waarmee deelnemers aan het onderzoek alvast kunnen oefenen voor de echte MRI-scan.
Bron: Sarah Durston

antwoord 1 Doordat sommige hersengebieden bij een depressie of een angststoornis minder actief lijken dan bij gezonde mensen. Andere gebieden zijn juist actiever. Prikkeling van buitenaf kunnen die gebieden remmen of juist stimuleren.

antwoord 2 Stolseloplossende middelen worden alleen toegediend in de eerste drie uur na aanvang van de klachten. Als artsen kunnen zien welke schade echt in de hersenen is ontstaan, kunnen ze dat behandelbeleid aanpassen en zo het time window voor de behandeling vergroten.

antwoord 3 Bij de ene oorzaak hebben patiënten moeite met het opbouwen van een verwachtingspatroon. Bij de andere oorzaak bouwt de patiënt wel een adequate verwachting op, maar is er moeite met het controleren van het gedrag.

Neuro-navigatie: opereren via een beeldscherm

Sinds een decennium maakt de beeldvorming een spectaculaire opmars door in de hersenchirurgie. De neuro-navigatie, zoals de techniek heet, is inmiddels volledig ingeburgerd in de grote Nederlandse ziekenhuizen. Niet dat de chirurg tijdens de operatie *real time* ziet wat er in de hersenen gebeurt als hij zijn instrumenten binnenbrengt. Daarvoor zijn de technieken nog niet ver genoeg ontwikkeld, zijn de apparaten te groot en is het, zoals met MRI, lastig opereren in een ruimte met een sterk magneetveld. Alle metalen instrumenten zouden in de MRI-scanner verdwijnen. Beelden van het inwendige van de hersenen van de patiënten worden vooral gebruikt als een persoonlijke anatomische atlas om de operatie voor te bereiden en onverwachte situaties tijdens de operatie het hoofd te kunnen bieden.



In de T-vormige arm bovenaan dit apparaat voor neuro-navigatie zitten twee infraroodcamera's. Tijdens de operatie 'kijken' deze naar de instrumenten van de chirurg waarop balletjes zitten gemonteerd die het infrarode licht terugkaatsen. De navigatiecomputer berekent vervolgens het precieze punt van het instrument ten opzichte van de eerder van de patiënt gemaakte MRI-scan.
Bron: Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie

Referentie: dr. Jan Willem Berkelbach van der Sprenkel, neurochirurg bij de afdeling Neurochirurgie aan het UMC Utrecht.

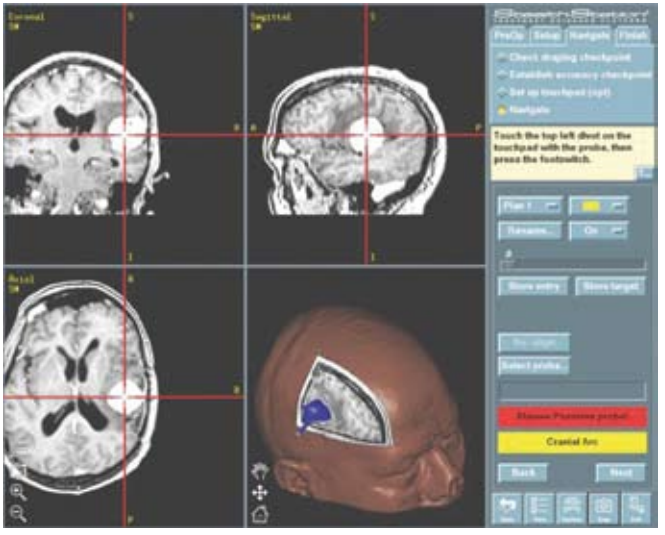
Bij neuro-navigatie worden alle beeldvormende technieken gebruikt, maar vooral anatomische MRI en functionele MRI. En de CT-scan omdat deze goed bloedingen en botstructuren weergeeft. Zicht op het bot helpt de chirurg bij het kiezen van de juiste toegang tot het brein door de schedel. Korte tijd voor de operatie worden er opnamen gemaakt van de hersenen van de patiënt met bijvoorbeeld een hersentumor of een vaatbeschadiging. Door de diverse beelden over elkaar heen te projecteren ontstaat een drie dimensionaal beeld van het brein waarin bepaalde functionele gebieden zijn te onderscheiden. Op basis daarvan kan worden bepaald wat de kortste route is naar bijvoorbeeld een tumor en hoe de chirurg cruciale gebieden kan omzeilen, zodat zo min mogelijk beschadigingen ontstaan. Met bijvoorbeeld Difusion Tensor Imaging (DTI), een vorm van diffusie-MRI, kunnen vezelbanen zichtbaar worden gemaakt en met CT-scan dus het botweefsel. Tijdens de operatie wordt de positie van de patiënt gekoppeld aan het eerder gemaakte driedimensionale beeld. Het hoofd van de patiënt is vastgemaakt aan de operatietafel en

een camera detecteert eventuele bewegingen daarvan die op het beeldscherm worden gecorrigeerd. De positie van de gebruikte instrumenten kan worden weergeven in de afbeelding van het brein. De chirurg weet daardoor precies waar hij zich in de hersenen bevindt.

De meest eenvoudige toepassing van de neuro-navigatie is het nemen van een biopt uit de hersenen voor onderzoek van het weefsel. De techniek wordt ook ingezet bij meer complexe operaties zoals het verwijderen (in feite het wegzuigen) van een tumor. De tip van de zuiger gumt als het ware de gebieden waar deze is geweest weg. Ook kan een waarschuwing worden gegeven als de tip buiten een van te voren vastgesteld gebied dreigt te raken en gezond weefsel dreigt te beschadigen. Zoals het parkeeralarm dat sneller piept als de autobumper een obstakel nadert. Een belangrijke nieuwe en vergelijkbare toepassing is het afbakenen van het gebied tijdens het boren in de schedel en wegfrezen van bot om lastig bereikbare tumoren toegankelijk te maken – bijvoorbeeld via de schedelbasis. De navigatietechniek is vooralsnog een hulpmiddel en geen vervanging van de chirurg. Wellicht zullen robots in de toekomst wel worden ingezet bij het uitboren van de schedel, wat soms een ingewikkeld en tijdrovend karwei is. Automatisering is daar mogelijk omdat bot, in tegenstelling tot de hersenen, geen *shift*-problemen heeft. Omdat het brein uit zacht weefsel bestaat, kan het in de schedel bewegen. Daardoor kan het tijdens de operatie net iets anders liggen dan toen de hersenscans werden gemaakt. Shift is vooral een probleem als er relatief grote volumes uit de hersenen moeten worden verwijderd en als er veel hersenvocht tijdens de procedure wegloopt. Daardoor verandert de eerder gemaakte landkaart van de hersenen enigszins en zou een minder ervaren chirurg kunnen verdwalen.



Kijkend naar de navigatiemonitor kunnen de chirurgen precies zien wat ze aan het doen zijn.
Bron: Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie



Dankzij neuronavigatie kan de chirurg steeds op de navigatiecomputer zien waar hij precies bezig is.
Bron: Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie



Ontwikkelingen staan niet stil. Nog maar net zijn onderzoekers gewend aan de mogelijkheden en beperkingen van een bepaalde techniek of er zijn alweer nieuwe varianten van. De gedetailleerdheid van de beelden neemt snel toe, maar vooral ook het aantal soorten verschijnselen dat met een hersenscan in beeld kan worden gebracht. En dat vaak in één scanbeurt die steeds korter duurt.

Bron: © iStockPhoto.com

De toekomst

Gedetailleerder, sneller en vooral meer!

Maarten Evenblij

Hoewel de theorie en de technieken waarop de moderne beeldvormende apparatuur is gebaseerd, stammen uit het begin van de vorige eeuw, is de toepassing ervan in de klinische praktijk pas recent. De eerste MRI-opname van een mens werd iets meer dan drie decennia geleden gemaakt; PET en SPECT kwamen enige tijd later. Inmiddels hebben de technieken een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt. Er is in Nederland geen ziekenhuis van enige betekenis meer dat geen MRI-scanner heeft staan. Er zijn zelfs speciale centra die zich, zoals diagnostische laboratoria, richten op diagnostische MRI. Die brede toepassing, de sterk gedaalde kosten en de grote mogelijkheden die deze technieken bieden voor niet-invasieve of weinig schadelijke onderzoeken, hebben ertoe geleid dat talloze onderzoekers nieuwe toepassingen verzinnen en nieuwe mogelijkheden uitproberen. Voorlopig lijkt de techniek hen daarbij niet in de steek te laten. De magneetvelden bijvoorbeeld, worden sterker. Werkten de eerste MRI-apparaten met een veldsterkte van 0,3 tot 0,5 Tesla, nu hebben de standaard MRI-scanners in ziekenhuizen een veld van 1,5 tot 3 Tesla en zijn er scanners voor research-doeleinden van 7, 9 en zelfs 14 Tesla.

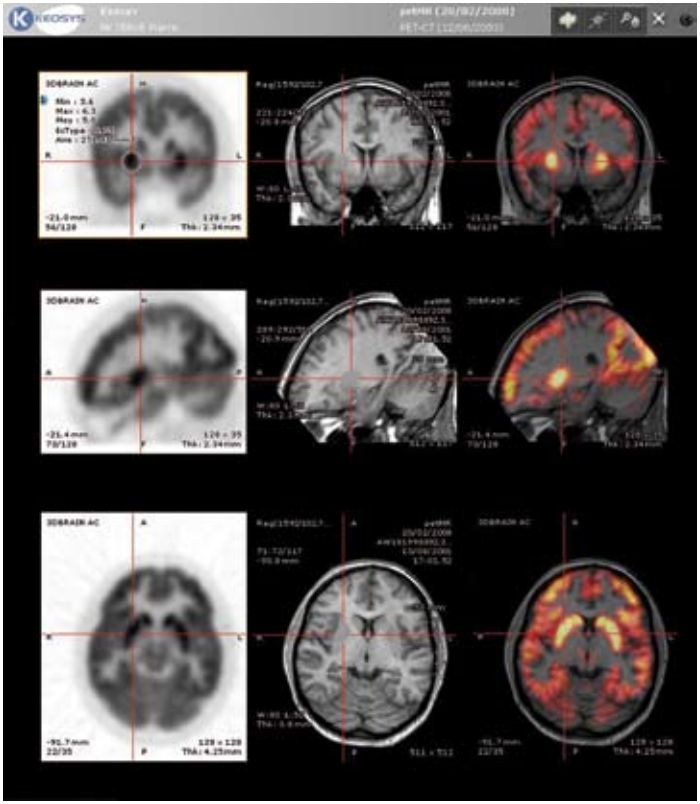
Hybride technieken

Er zijn al meer dan tien verschillende soorten MRI voor diverse toepassingen en er zullen er de komende tijd nog veel meer bij komen. Was de klinische toepassing van magnetische resonantie aanvankelijk gericht op beeldvorming, inmiddels kan men de techniek ook gebruiken voor functionele doeleinden (zoals het meten van het energieverbruik in hersengebieden), voor kwantitatieve doeleinden (het vaststellen van hoeveelheden materiaal in het hersenweefsel) en voor het bepalen van de aanwezigheid van verschillende soorten moleculen. De resolutie van de apparaten is enorm toegenomen: van vele millimeters bij de eerste opnamen in de jaren ’70 tot 0,05 millimeter bij de nieuwste apparaten die geschikt zijn voor dieren. Daarmee kunnen groepjes van neuronen in de hersenen van dieren zichtbaar worden gemaakt. Vergelijkbare ontwikkelingen doen zich ook voor bij PET en SPECT, hoewel de grootste winst daar tot nog toe heeft gezeten in nieuwe moleculen die kunnen dienen als *tracers*. Daarmee kunnen uiteenlopende structuren en de aanwezigheid van stofwisselingsproducten en eiwitten zichtbaar worden gemaakt. Bij PET lijkt de *time of flight* techniek de resolutie sterk te gaan verbeteren. Door betere tijdsregistratie valt daarbij het minieme tijdsverschil waar te nemen waarmee elk van de twee fotonen die ontstaan bij de botsing van het positron en elektron (de basis van de PET-techniek) de detector bereikt. Zo kan nog nauwkeuriger worden vastgesteld waar het signaal vandaan komt.

Maarten Evenblij is freelance wetenschapsjournalist en eindredacteur van dit cahier.



De magneetvelden in MRI-scanners worden steeds sterker, wat leidt tot meer gedetailleerde beelden.
Bron: © iStockPhoto.com



Met een PET/MRI-scanner kan in één apparaat zowel een PET-scan als MRI-scan worden gemaakt. Op deze manier kan een anatomisch en een functioneel beeld van de hersenen in één plaatje worden weergegeven. Hier een opname van een beeldscherm waar de twee technieken geïntegreerd zijn. Van links naar rechts zijn de hersenen weergegeven met PET, met MRI en als een combinatie van PET en MRI. Onder elkaar staan drie verschillende doorsneden van het brein.
Bron: Wikipedia

De consequentie van deze ontwikkelingen is dat onderzoekers met steeds meer detail in de hersenen van patiënt of proefpersoon kunnen kijken. Dat detail betreft niet alleen de structuur, zoals vergrote en verkleinde hersengebieden of kleine beschadigingen, maar vooral ook een gedetailleerder zicht op de aanwezigheid van merkermoleculen die kenmerkend zijn voor een bepaalde aandoening. Dat zal de diagnostiek bij mensen die met klachten komen, zoals geheugenverlies, verbeteren. Vooral de combinatie van

Een scan maken zal minder dan een kwartier duren en veel meer informatie opleveren

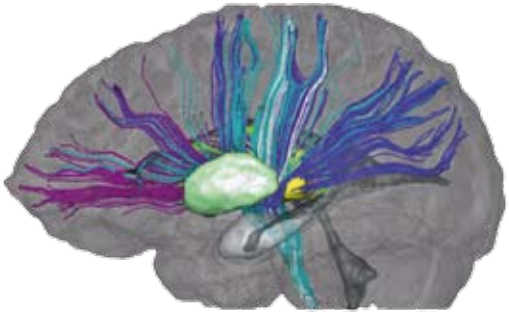
verschillende technieken zal sneller duidelijk kunnen maken wat iemand mankeert. Bij een combinatie van CT met PET of SPECT bijvoorbeeld, kan zowel een anatomisch als functioneel beeld van de hersenen worden gemaakt. Er zijn hoge verwachtingen van de combinatie van PET en (f)MRI, waarmee tegelijkertijd de hersenactiviteit en de

aanwezigheid van bepaalde moleculen, zoals neurotransmitters, kan worden waargenomen. De trend is om de apparaten ook werkelijk hybride te maken. Daardoor hoeft iemand niet vanuit de MRI-scanner te worden doorgeschoven naar de PET-scanner, maar kunnen beide opnamen tegelijkertijd in één apparaat worden gemaakt.

Zeer kleine veranderingen zichtbaar

Vooralsnog zal ontleding van de hersenen na de dood superieur blijven aan beeldvormende technieken als het gaat om het analyseren van structuren. Want daarmee kunnen cellen, zelfs onderdelen van cellen worden waargenomen. Met de beeldvormende technieken die op het levende brein worden toegepast, is daarvan geen sprake. Groepen van cellen is het maximaal haalbare. Wel kunnen met MRI, door slimme combinaties van de eigenschappen die magnetische resonantie biedt en de grotere magneetvelden, nieuwe vormen van contrasten worden verkregen. Daardoor kunnen hersenbanen en groepen van zenuwuitlopers worden waargenomen in het werkende brein. Vanuit dit oogpunt zijn de moderne beeldvormende technieken superieur aan het *post mortem* onderzoek van de hersenen: zij kunnen worden toegepast op de hersenen van levende patiënten en proefpersonen. Er zullen ook steeds nieuwe structuren duidelijker in beeld gebracht worden. Bijvoorbeeld door met MRI te kijken naar het effect van ijzerhoudende stoffen op het signaal van waterstofatomen. Zo is de gevoeligheid voor ijzer van MRI inmiddels zo verbeterd dat ook kleine bloedvaten zichtbaar kunnen worden gemaakt. Daardoor kunnen artsen dichter bij afwijkingen in het microvaatbed van de hersenen komen. Verbetering van het contrast en de signaal/ruisverhouding, maakt het mogelijk in te zoomen op hersenaandoeningen waarbij ijzer is betrokken, zoals de plaques bij de ziekte van Alzheimer, en microbloedingen bij *small vessel diseases*. Op korte termijn zullen ook kleine lekkages van bloedvaten met MRI betrouwbaar kunnen worden weergegeven. Dat zal leiden tot een gedifferentieerd beleid ten aanzien van het geven van bloedverdunners bij een beroerte, het voorspellen van het beloop bij aandoeningen van de hersenvaten en bij afwijkingen die niet direct tot pathologie leiden – waarvan dus nog geen symptomen merkbaar zijn – maar die wel een aanloop naar pathologie zijn. De beeldvormende technieken gaan echter verder dan louter het in beeld brengen van structuren in de hersenen. Een belangrijk deel van de kracht ervan zit in het vermogen de stofwisseling in de hersenen weer te geven. Het meten van de activiteit van hersengebieden, zoals kan worden afgeleid uit zuurstofgebruik of glucosestofwisseling, is een toepassing die al in de praktijk wordt gebracht en nog verder zal worden verfijnd. Behalve zuurstof en glucose staan nog veel meer metabolieten (stofwisselingsproducten) op de nominatie te worden toegepast in de kliniek en bij het wetenschappelijk onderzoek. Niet alleen door de toepassing van nieuwe radioactieve tracers bij PET en SPECT, ook door spectroscopische MRI. Stofwisselingsproducten, peptiden, neurotransmitters: stoffen van diverse pluimage die gemeten kunnen worden in het levende brein zullen iets onthullen over de werking van de hersenen. Door de combinatie van nieuwe tracers en een grotere gevoeligheid van de detectie-apparatuur zullen ook zeer kleine veranderingen in de stofwisseling van het brein kunnen worden waargenomen.

vraag 1 Waarom is het voordelig om diverse beeldvormende technieken in één apparaat te integreren?



Driedimensionale reconstructie van de zenuwbanen in de menselijke hersenen. De banen werden gereconstrueerd door gebruik van de DTI-MRI techniek. De lichtblauwe lijnen zijn de banen tussen de hersenstam en de cortex. Rood, paarsrood en paarsblauw zijn vezels die uitstralen vanuit de hypothalamus. De lichtgroene, groene en gele structuren zijn de globus pallidus, de nucleus caudate en de thalamus. De ventrikels zijn in donkergrijs weergegeven. *Bron: Prof. Susumu Mori, Johns Hopkins University, Baltimore*

vraag 2 Wat is het uiteindelijke doel van al die verbeterde beelden van de hersenen?

Diagnostiek en behandeling op maat

De kracht van beeldvorming ligt ook in het in beeld brengen van de relatie tussen structurele en functionele verbindingen in de hersenen. De MRI techniek met DTI (Diffusion Tensor Imaging) bijvoorbeeld, kan zenuwbanen in beeld brengen en daarmee structurele verbindingen tussen hersengebieden zichtbaar maken. De fMRI (Functionele MRI) brengt functionele activiteit in hersengebieden in beeld. Combinatie van deze twee MRI-technieken geeft veel informatie over hoe structuren betrokken zijn bij functionele verbindingen tussen hersengebieden, iets wat onderbouwing geeft aan diverse theorieën over de samenwerking tussen diverse gebieden in het brein en het ontstaan en behandelen van aandoeningen daarin. Wat bijvoorbeeld gebeurt er wat betreft het ontstaan en de ontwikkeling van dementie of schizofrenie als bepaalde banen verstoord zijn? Valt die verstoring in de tijd te volgen en biedt dat perspectieven voor therapie? Bijvoorbeeld voor het herstellen ervan door structurele ingrepen of via reorganisatie van de hersenactiviteit door compensatie (*biofeedback*)? Een dergelijke relatie tussen structuur en functie kan alleen in de werkende hersenen worden bestudeerd en daarvoor is op dit moment geen andere aanvaardbare methode dan een combinatie van beeldvormende technieken.

Tot slot is er niet alleen een gestage verbetering van de ruimtelijke mogelijkheden (meer details in de beelden) gaande. Er is ook een aanzienlijke verbetering van de snelheid. Scanners worden steeds sneller. Een driedimensionale afbeelding van de hersenen kan al in enkele minuten worden gemaakt. De introductie van een geavanceerde combinatie van verschillende radiofrequentie spoelen voor MRI-scanners maakt het ook mogelijk om via diverse kanalen tegelijkertijd informatie te verzamelen, waardoor de meettijd korter wordt. Daardoor kunnen doorbloeding, structuren en beschadigingen daarin, maar ook functionele aspecten, zoals de hersenactiviteit gemakkelijker in een enkele sessie worden gemeten. Dat maakt het mogelijk om binnen een kwartier een registratie van diverse eigenschappen in de hersenen te krijgen. Dat betekent dat voor elke patiënt afzonderlijk veel extra gegevens kunnen worden verkregen, waarmee een betere, op het individu toegesneden, behandelingsstrategie kan worden bepaald, in plaats dat moet worden teruggegrepen op meer algemene behandelrichtlijnen.

De sky is (bijna) the limit

De mogelijkheden zijn eindeloos en de *sky is the limit*, denken wetenschappers. Het doel van deze zoektocht naar gedetailleerdere weergave van structuren en moleculen in het brein is tweeledig. Allereerst voor de wetenschappers die meer willen begrijpen van de veranderingen in de hersenen die ten grondslag liggen aan cognitieve aandoeningen en ziekten van de hersenen. Van geheugen-, leerproblemen en verslaving tot dementie, schizofrenie en anorexia. Meer begrip van die biologische oorsprong moet leiden tot een betere diagnose en behandeling. Daarnaast is gedetailleerde kennis van het werkende gezonde en zieke brein belangrijk voor het stellen van een vroege diagnose en het meten van het effect van een ingezette behandeling. Hoe gedetailleerder in het brein kan worden gekeken, des te eerder zouden artsen tekenen kunnen zien van een ziekte, ook al zijn de eerste symptomen daarvan nog niet merkbaar. Wellicht, en dat geldt bij uitstek



Wordt screening voor schizofrenie of depressie straks net zo gewoon als voor borstkanker?

voor detectiemethoden die niet invasief of schadelijk zijn, kan dit zelfs leiden tot een screenings-instrument voor mensen met een verhoogd risico op bepaalde aandoeningen, zoals schizofrenie en depressie. In het algemeen geldt voor therapie: hoe vroeger hoe beter.

De komende vijf tot tien jaar zullen de technieken op het terrein van de MRI dermate zijn verbeterd dat de 7 Tesla scanners in gespecialiseerde centra zullen worden gebruikt bij het stellen van klinische diagnosen. Dit omdat daarmee ook kleine afwijkingen in de hersenstructuren kunnen worden waargenomen. Verschillende vormen van dementie zullen gemakkelijker en met meer zekerheid te onderscheiden zijn en ook diverse vormen van wittestofziekten. Ook zal gering hersenletsel – bijvoorbeeld na een val van de schommel – al vroeg kunnen worden vastgesteld. Door toepassing van nieuwe tracers bij PET en SPECT zullen ook duidelijker vroege aanwijzingen kunnen worden gevonden bij aandoeningen waarbij een onbalans is tussen de diverse neurotransmitters in de hersenen, zoals de ziekte van Parkinson, ADHD en depressie. Niet verwacht mag worden dat MRI-, PET- en CT-scans van de hersenen ingezet gaan worden om werkgevers te helpen bij het selecteren van sollicitanten, zoals sommigen beweren. Vooralsnog hebben onderzoekers en neurologen de handen vol om met de modernste beeldvormende technieken een betrouwbare vroeg-diagnostiek van een aantal ernstige hersenaandoeningen te ontwikkelen.



De mogelijkheden van hersenscans roepen ethische kwesties op: is het bijvoorbeeld wenselijk om de hersenen van sollicitanten te scannen? *Bron: © iStockPhoto.com*

vraag 3 Waar valt verbetering van de beeldvormende techniek te verwachten?

Hoogveld-MRI: meer details

Mark van Buchem

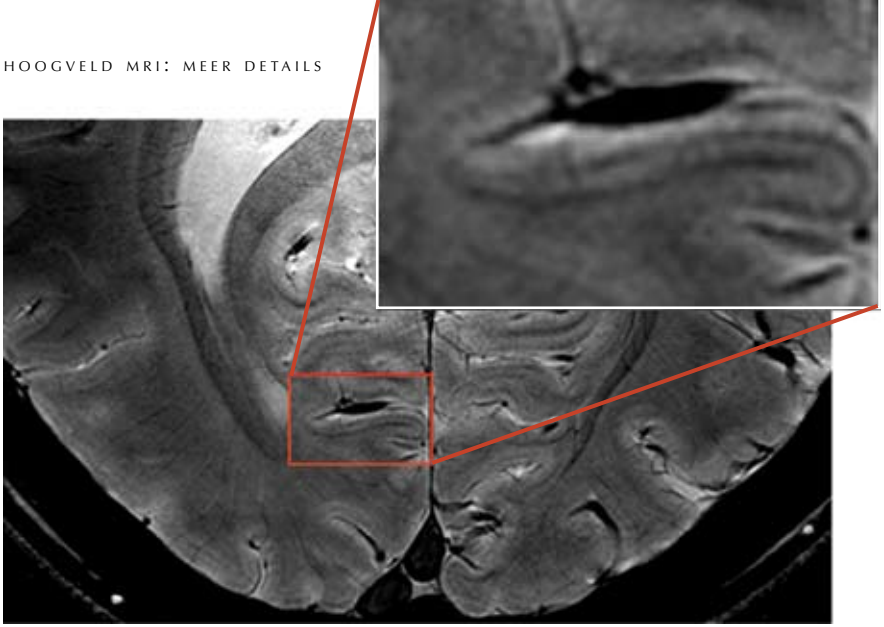
Meer en beter, dat zijn de codewoorden als het gaat om beeldvorming. Zoals MRI. In de kliniek worden standaard MRI-apparaten gebruikt die een magneetveld hebben van anderhalf en drie Tesla. Maar apparaten met een groter magneetveld geven niet alleen plaatjes met een beter oplossend vermogen, zodat er meer details op te zien zijn, er kunnen ook andere structuren in bijvoorbeeld de hersenen mee worden waargenomen, zoals banen van zenuwvezels. Die zogeheten hoogveld-MRI is nog in ontwikkeling, maar wordt ook al toegepast. Machines van 7 Tesla en meer worden gerekend tot de hoogveld-MRI. 7 Tesla is nog zeldzaam in de praktijk, maar er zijn ook al MRI-scanners die een magneetveld van 9 Tesla hebben en er wordt gewerkt aan 14 Tesla. Over de gezondheidsaspecten van zulke hoge magneetvelden is discussie. Als je stil ligt in een 9 Tesla veld is er niets aan de hand, word je er echter snel ingeschoven dan merk je dat. Een geleider die beweegt in een magneetveld wekt immers stroom op, zoals in een dynamo. Vandaar dat het inschuiven langzaam moet gebeuren en de proefpersoon of patiënt goed in de gaten moet worden gehouden. Uit experimenten met celkweek en proefdieren blijken geen blijvende effecten. De techniek van hoge magneetvelden is echter complex. Vooral de koeling die nodig is voor de supergeleiding in de magneetspoelen, vereist de nodige aandacht. Evenals het sterke magneetveld. In het Leids Universitair Medisch centrum is bijvoorbeeld een bunker met 400.000 kilo staal gebouwd om het magneetveld van de 7 Tesla MRI-scanner in te perken.



Een bunker van 400.000 kilo staal houdt het magneetveld van de 7 Tesla MRI-scanner binnen de perken in het Leids Universitair Medisch Centrum. *Bron: Thijs van Osch, LUMC*

Hoe hoger het magneetveld, hoe beter de signaal-ruisverhouding is, dus hoe gedetailleerder het beeld. Kleinere structuren in de hersenen kunnen dan worden afgebeeld en nauwkeuriger worden gemeten. De hogere resolutie leidt ertoe dat meer structuren kunnen worden gezien. De 1,5 Tesla apparatuur maakt de cortex in de hersenen zichtbaar, met 3 en vooral 7 Tesla vallen diverse laagjes binnen de cortex te onderscheiden. Bij proefdieren kan men nu met een hoogveld-MRI-scans details van ongeveer 50 micron (0,05 millimeter) onderscheiden, dat is nog maar weinig groter dan een hersencel. Ook de functionele aspecten van een hoogveld-MRI zijn groter. De activiteit van hersengebieden valt met een hoogveld-fMRI met meer detail vast te stellen en de bloedstroom is nauwkeuriger te meten dan met traditionele fMRI. Zo kunnen ook kleinere veranderingen worden gemeten.

Referentie: prof. dr. Mark van Buchem, hoogleraar Neuroradiologie bij het Leids Universitair Medisch Centrum.



MRI-scan van de occipitale hersenschors gemaakt met de 7 Tesla MRI-scanner van het LUMC. Op de detailopname een vergroting van de visuele cortex waarin de verschillende lagen binnen de hersenschors zijn te onderscheiden.
Bron: Thijs van Osch, LUMC

Maar de hoogveld-MRI kan ook worden gebruikt voor andere doeleinden, zoals spectroscopie, waarbij de aanwezigheid van bepaalde moleculen en stofwisselings-producten kan worden vastgesteld. De basis daarvoor zijn grafieken waarbij de plaats op de X-as iets zegt over de aard van het molecuul en de hoogte op de Y-as iets over de hoeveelheid. Met weer andere MRI-methoden kan het amyloïd in de hersenen dat is betrokken bij de ziekte van Alzheimer worden gedetecteerd. Amyloïd bevat ijzer. Dat verstoort het magneetveld waardoor het is te detecteren met hoogveld-MRI. Ook is het mogelijk microscopische afwijkingen zichtbaar te maken met zogeheten moleculaire *imaging* technieken. Daarbij worden specifieke contrastmiddelen gebruikt, vergelijkbaar met die bestaan voor PET. Toepassing daarvan zou een revolutie betekenen omdat MRI, doordat de noodzaak van het gebruik van radioactieve tracers met een korte halfwaardetijd ontbreekt, gemakkelijker in de kliniek valt toe te passen dan PET.

Met beelden van de hersenen zullen onderzoekers meer leren over anorexia en boulimia



Met hoogveld-MRI proberen onderzoekers iets meer te weten te komen over eetstoornissen als boulimia en anorexia.*Bron: © iStockPhoto.com*

Vooralsnog echter, is de 7 Tesla MRI nog niet klaar voor de patiëntenzorg. In Leiden wordt het apparaat gebruikt voor mensgebonden onderzoek. Bijvoorbeeld naar wat de hypothalamus doet bij het eten. Dit gebied diep in de hersenen heeft een rol bij het gevoel van verzadiging. Met hoogveld-MRI meten de onderzoekers hoe metabolieten (producten van de stofwisseling) veranderen als reactie op het opnemen van voedsel. Bijvoorbeeld de activiteit van de neurotransmitter glutamaat voor en na het eten. Dat kan met MRI nog niet *real time* worden gemeten, maar al wel met een vertraging van slechts één minuut. Zo hopen onderzoekers iets meer te weten te komen over eetstoornissen als boulimia en anorexia.

Farmacologische Imaging

Farmacologische imaging is een variant van functionele MRI (fMRI). fMRI brengt de haemodynamische reactie op de activering van een hersengebied in beeld: de toename in doorbloeding, die een maat is voor de energetische activiteit van het hersenweefsel. Zo kan worden waargenomen welke hersengebieden geactiveerd worden bij het uitvoeren van een bepaalde taak, zoals onthouden, keuzes maken of naar spraak luisteren. Bij farmacologische MRI is dat ook het geval, alleen gaat het dan niet om het uitvoeren van een taak, maar om het toedienen van een stof die actief is in het brein. Welke gebieden reageren op het farmacon en hoe snel een reactie optreedt, zijn vragen die met farmacologische imaging kunnen worden beantwoord. Daarmee kan de werking van bepaalde neurotransmitters worden bestudeerd, zoals die welke een rol spelen bij de ziekte van Alzheimer, schizofrenie of de ziekte van Parkinson. Ook kan de werking van specifieke drugs worden bestudeerd. Door het combineren van fMRI en farmacologische MRI kan worden bestudeerd wat het effect van een bepaald middel is op de hersenactiviteit tijdens het uitvoeren van een specifieke taak. Zo kan worden vastgesteld wat het directe effect in de hersenen is van een middel op bijvoorbeeld geheugen of aandacht. Tegelijk kan in beeld worden gebracht of een bepaalde stof een specifiek gebied in de hersenen activeert of juist remt. Experimenten met deze farmacologische imaging worden nu uitgevoerd bij mensen die verslaafd zijn aan cocaïne. Zulk onderzoek kan ook meer duidelijkheid geven over stoffen die de werking van een bepaalde neurotransmitter stimuleren of nabootsen (agonisten), of juist remmen of blokkeren (antagonisten).

Referentie: dr. Rick Dijkhuizen, senior-onderzoeker bij het Image Siences Institute van het UMC Utrecht.



Met farmacologische imaging kan de werking van specifieke drugs, zoals bijvoorbeeld cocaïne, worden bestudeerd. *Bron: © iStockPhoto.com*

Optische imaging: cellen volgen in het brein

De afgelopen jaren is een groot scala aan technieken ontwikkeld waarmee optische beelden kunnen worden gemaakt. Deze optical imaging behelst technieken waarmee moleculen kunnen worden waargenomen die licht uitzenden of juist absorberen. Vanwege de relatief beperkte diepte waarmee licht in niet-transparante materialen kan doordringen, kan met optische imaging geen beeld worden gemaakt van het hele lichaam, zoals met MRI, PET en SPECT. Vooral studies van de hersenen zijn slecht geschikt voor toepassing van optische technieken door de aanwezigheid van de schedel. Vandaar dat optische imaging een relatief bescheiden positie heeft binnen de beeldvorming van de hersenen. De toepassingen nemen echter wel sterk toe. Dat komt door de enorme verscheidenheid aan processen die met optische methoden kan worden gemeten. Bij proefdieren, waar het gebruik van invasieve technieken mogelijk is, gebruikt men kleurstoffen die in de bloedbaan worden geïnjecteerd. Zo bestudeert men bijvoorbeeld de fundamentele basis van het gezichtsvermogen en van andere hersenprocessen.

Een andere belangwekkende toepassing van optische imaging is het afbeelden van de ruimtelijke verdeling van stamcellen in het brein. Vooralsnog alleen bij proefdieren. Allerlei typen stamcellen, waarvan de embryonale stamcellen het meest bekend zijn, zijn in principe in staat zich tot elk gewenst type cel te ontwikkelen. Daarom heeft men hoge verwachtingen van hun mogelijke rol bij het herstel van schade aan vitale weefsels, zoals de hersenen en het hart. Stamceltherapie staat nog in de kinderschoenen en voor de verdere ontwikkeling ervan is een belangrijk hulpmiddel dat onderzoekers kunnen zien wat het lot van de stamcellen is nadat ze in het te herstellen weefsel zijn ingespoten.

Eén manier om dat te doen is de stamcellen vóór injectie genetisch te manipuleren, zodat ze worden uitgerust met het gen dat codeert voor het enzym luciferase. Dit gen maakt een enzym dat in vuurvliegjes verantwoordelijk is voor het uitzenden van lichtsignalen, een proces dat zuurstof, energie en de co-factor luciferine vereist. Levende cellen die het enzym activeren zullen dus licht uitzenden. Omdat zoogdieren van zichzelf geen licht uitzenden, kunnen cellen die zo met luciferase zijn gemanipuleerd dat ze licht uitzenden, zoals de stamcellen, worden gevolgd. Dat gebeurt met uiterst lichtgevoelige CCD-camera's, in een donkere ruimte. Zo ontstaat een unieke manier waarmee de migratie van de stamcellen in het proefdierlichaam en hun overleving in het weefsel in kaart kunnen worden gebracht. De resolutie van dit type imaging is vrij grof: de fotonen – de door luciferase opgewekte lichtflitsjes – worden verstrooid door het weefsel. Dat maakt het moeilijk om de exacte plaats ervan te bepalen. Meer perspectief voor toepassing in mensen biedt het gebruik van optische probes tijdens operaties. Detectie daarvan tijdens de operatie kan de chirurg helpen. Bijvoorbeeld bij het verwijderen van hersentumoren. Het is voor de hersenchirurg vaak lastig heel precies de rand van de tumor te zien. Het inspuiten van een optisch actief molecuul dat specifiek bindt aan het tumorweefsel en zich niet ophoopt in het omringende gezonde hersenweefsel kan helpen de tumor met grotere precisie te verwijderen. Daarbij gaat het meestal om fluorescerende probes, die in een donkere ruimte kunnen worden gedetecteerd. Hoewel ook hier het beeld vrij grof is, is optische imaging niettemin een geweldig hulpmiddel bij het verfijnen van de chirurgie.

Referentie: prof. dr. Klaas Nicolay, hoogleraar Biomedische NMR aan de faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven.



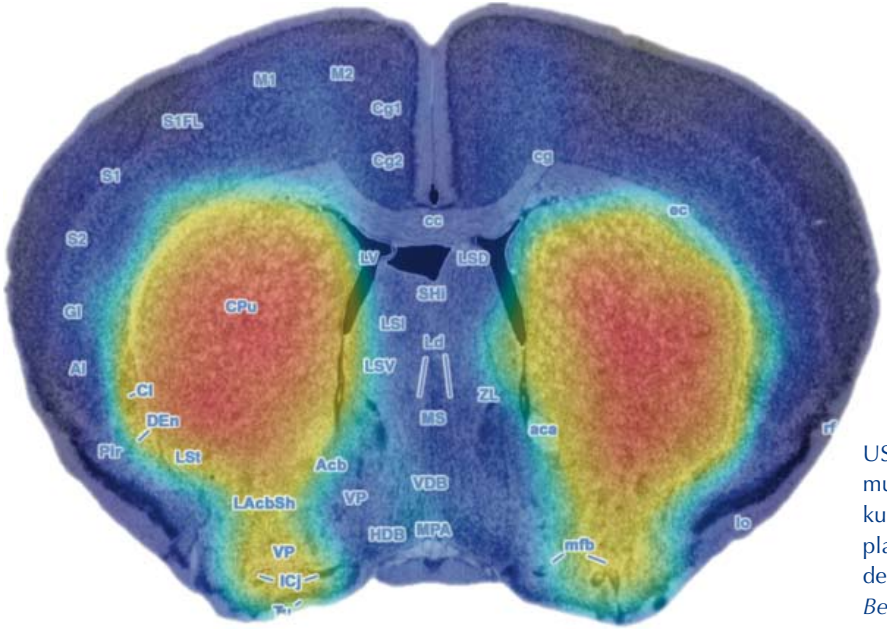
Dankzij het enzym luciferase zenden vuurvliegjes licht uit. Cellen die zó met luciferase gemanipuleerd zijn dat ze licht uitzenden, kunnen met lichtgevoelige CCD-camera's worden gevolgd.
Bron: © iStockPhoto.com

USPECT: snelle processen zichtbaar maken

Freek Beekman

Met SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography, kunnen metabolieten en andere moleculen in het lichaam zichtbaar worden gemaakt. Dat staat of valt met het vinden van geschikte *tracers*, licht radioactieve moleculen die interacties aangaan met de te onderzoeken weefsels of daaraan binden. Daar zijn op dit moment doorbraken in, waardoor het scala aan geschikte tracers steeds groter wordt.
SPECT heeft een oplossend vermogen van zes tot tien millimeter. Voor toepassing in mensen is dat, buiten de hersenen, vaak voldoende. Voor proefdieren is dat echter veel te grof. Zeker als onderzoekers iets zinnigs willen zeggen over wat er gebeurt in een muizenbrein van slechts een kubieke centimeter groot. Daarom zijn er nieuwe technieken ontwikkeld die het mogelijk maken om in proefdieren SPECT-opnamen te maken met een resolutie van 0,4 millimeter. Daarmee kan bijvoorbeeld in *real time* worden vastgelegd hoe in een deel van de muizenhersenen de merkstoffen (tracers) die binden aan receptoren op dopamineneuronen van die receptoren op deze hersencellen worden weggeblazen door de drug cocaïne.
Door het slim toepassen van technieken is het straks met de in

Referentie: prof. dr. ir. Freek Beekman, hoogleraar Radiation, Detection and Medical Imaging aan de Technische Universiteit Delft en oprichter en directeur van Milabs in Utrecht.



USPECT-scan van de hersenen van een muis. Het muizenbrein meet ongeveer een kubieke centimeter. De breedte van het plaatje is in werkelijkheid 7 millimeter, de hoogte 5 millimeter. *Bron: Prof. Freek Beekman, TU Delft*

Utrecht en Delft ontwikkelde USPECT waarschijnlijk zelfs mogelijk details van 0,2 millimeter groot te zien. Met SPECT kunnen ook zeer lage concentraties van tracers worden gemeten en kunnen zelfs twee, drie verschillende moleculen tegelijkertijd zichtbaar worden gemaakt. Dat betekent dat kan worden vastgesteld hoe verschillende stoffen in de hersenen op elkaar inwerken.
Er zijn inmiddels voor SPECT heel veel tracers die commercieel verkrijgbaar zijn. De toepassing van SPECT met dit soort hoge resoluties vindt zijn weg vooral naar de onderzoekers die met proefdieren werken. In de kliniek is het oplossende vermogen nog lang niet zo groot – voor de hersenen ongeveer zes millimeter. Dat heeft alles te maken met de grootte van het menselijk lichaam (3000 keer zwaarder dan een muis). Maar ook met de nog geringe commerciële belangstelling voor de toepassing van SPECT bij het hersenonderzoek. De toepassing van SPECT voor oncologische en cardiologische doeleinden, waarvoor niet zulke hoge resoluties nodig zijn, staan in het klinische onderzoek nu nog voorop.
Bij de TU Delft werkt men nu aan een SPECT-apparaat met een resolutie van twee millimeter bij de toepassing in de menselijke hersenen. Daarmee kan meer van de dynamiek van snellere processen in het brein zichtbaar worden gemaakt, maar kunnen ook kwantitatieve metingen worden gedaan, zoals de grootte van het effect dat mogelijke Alzheimer-medicijnen hebben op de hoeveelheid in plaques neergeslagen amyloïd. Verschillende technieken, zoals USPECT en hoogveld-MRI zullen elkaar daarbij aanvullen en zelfs in één systeem geïntegreerd kunnen worden: een scanner waarmee tegelijkertijd zowel MRI als SPECT opnamen gemaakt kunnen worden. Over een jaar of tien zullen patiënten tijdens zo'n 3D-scan niet meer stil hoeven te liggen, zoals nu het geval is. Dan zullen bewegingsfouten automatisch worden gecorrigeerd.

antwoord 1 Omdat de patiënt dan minder lang en stil in de scanner hoeft te liggen (patiëntvriendelijker), beelden precies over elkaar heen gelegd kunnen worden en er verschillende fenomenen tegelijkertijd bestudeerd kunnen worden.

antwoord 2 Het doel van betere beelden is een betere diagnostiek en behandeling op maat voor patiënten. En voor het wetenschappelijk onderzoek: gedetailleerder inzicht in wat er in de hersenen gebeurt.

antwoord 3 Kleine verbetering in details die kunnen worden weergegeven en in snelheid van het scannen. Nieuwe moleculen die zich hechten aan structuren en metabolieten van de hersenen en die in een scanner zichtbaar kunnen worden gemaakt.

Begrippenlijst

Amyloïd: eiwit dat zich tussen de zenuwcellen ophoopt, karakteristiek voor de ziekte van Alzheimer.

Axon: uitloper van een zenuwcel die de prikkel doorgeeft aan een andere cel via een synaps (zie ook synaps).

Brownse beweging: minuscule chaotische beweging van moleculen en zeer kleine deeltjes in een vloeistof door voortdurende willekeurige botsingen met vloeistofmoleculen.

Cognitie: begrip dat duidt op de (denk)processen die geacht worden zich af te spelen in de hersenen, zoals leren en herinneren, waarnemen en interpreteren, organiseren en probleemoplossen, en nog vele andere.

Connectiviteit: het geheel van verbindingen en onderling verbonden zijn in de hersenen, het netwerk van verbindingen.

Contrastmiddel: stof die duidelijk zichtbaar is met een beeldvormende techniek en in weefsels of de aderen wordt gespoten om die zichtbaar te maken.

Cyclotron: apparaat waarmee isotopen worden gemaakt door versnelde elektronenbundels.

Dendriet: uitloper van een zenuwcel die een prikkel van een andere cel ontvangt en doorgeeft aan het cellichaam.

Diffusie: beweging van deeltjes door hun eigen kinetische energie: vaak van hoge naar lage concentratie.

Foton: uitgezonden energiepakketje dat ontstaat door een terugval van een energetisch 'aangeslagen' atoom of door een botsing tussen atomen of elektronen.

Halfwaardetijd: tijd waarin de helft van een instabiele (radioactieve) stof uiteen valt.

Invasief: als een organisme of weefsel wordt binnengedrongen met naald of mes.

Ioniserende straling: straling met voldoende energie om een elektron uit een atoom te slaan (kunnen zowel deeltjes – elektronen of protonen – als pakketjes energie – fotonen, zoals röntgen- en gammastraling – zijn). Ioniserende straling beschadigt cellen.

Label, gelabelde stof: stof die een eigenschap heeft waarmee deze herkend kan worden bij een beeldvormende techniek.

Laesie: beschadiging, litteken in weefsel.

Marker, merkstof, merkermolecuul: een stof die kenmerkend is voor een bepaalde eigenschap van cellen en weefsels en valt te detecteren – al dan niet met behulp van een label.

Mentaal lexicon: woordenboek in het hoofd.

Metabolisme, metaboliet: stofwisseling (opbouw en afbraak) in cellen en weefsels, stoffen die daaraan deelnemen of daarbij ontstaan heten metabolieten.

Myeline: isolerende laag van eiwitten en vet om axonen (zenuwuitlopers): vooral aanwezig in witte stof.

Neuron, zenuwcel: prikkelbare cel die informatie en signalen kan verwerken en doorgeven, zonder dat verlies van signaalsterkte optreedt: schakelelement in hersennetwerken, voornaamste onderdeel van grijze stof.

Neurotransmitter: boodschappermolecuul in de hersenen betrokken bij de prikkeloverdracht.

Plaque: eiwit-ophoping bij de ziekte van Alzheimer, zie amyloïd.

Probe: gelabeld molecuul.

Radioisotoop: radioactief tweelingbroertje van een atoom (zie ioniserende straling).

Informatie

Receptor: eiwit in celmembraan dat aan de buitenkant van de cel een signaalstof specifiek herkent en bindt (soort sleutelgat waarin maar één sleutel past) waardoor een boodschap van buiten naar binnen wordt doorgegeven (zonder dat de signaalstof naar binnen gaat).

Resolutie: het oplossend vermogen van een beeldbewerking; hoe hoger de resolutie, hoe groter het detail dat nog is te onderscheiden.

Scan: opname.

Spiegelneuron: zenuwcel die een bijzondere rol speelt bij waarnemen en leren.

Spine: structuurtje op dendrieten, waar axonen contact maken met de dendriet.

Synaps: stuctuur aan het eind van een axon, waar de elektrische prikkel van de ene op de andere zenuwcel wordt overgedragen via neurotransmitters.

Syntaxis: opbouw en structuur van zinnen.

Tangles: ophoping van tau-eiwit in de zenuwcel, karakteristiek voor de ziekte van Alzheimer.

Tracer: stof die specifiek wordt gedetecteerd met een beeldvormende techniek, label.

www.mbe.bmt.tue.nl/nmr
Deze site van Molecular Bioengineering & Molecular Imaging (TU Eindhoven) biedt onderzoeksinformatie over verschillende MRI-technieken.

www.brainanddevelopmentlab.nl
Het Leidse Brain and Development Laboratory geeft informatie over hersenonderzoek.

www.hersenen-in-actie.nl
Deze site geeft inzicht in hersenonderzoek, specifiek voor jongeren.

www.hersenenenleren.nl
Site van het Centrum Brein & Leren van VU Amsterdam en Universiteit Maastricht geeft veel vragen en antwoorden over uiteenlopende hersenonderwerpen.

www.hersenstichting.nl
Uitgebreide site over vele aspecten van de hersenen, het functioneren van de hersenen, hersenziekten en wetenschappelijk onderzoek.

www.milabs.nl
De site van Milabs Utrecht biedt diverse mooie illustraties en filmpjes van SPECT.

www.fmri.nl
Een nogal wetenschappelijke site over fMRI-onderzoek in Nederland.

www.phegi.com/neuroframe.html
Een particuliere site met uitgebreide verwijzingen naar andere sites over hersenen en gedrag.

www.mricentrum.nl
Deze site van MRI Centrum Nederland is voornamelijk bedoeld voor patiënten en geeft informatie over MR-technieken en procedures.

www.alzheimercentrum.nl
Een site van het VUmc met veel informatie over (onderzoek naar) de ziekte van Alzheimer.

www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html
Dit is een online breinatlas van Harvard University met eindeloos veel hersenplaatjes.

www.bartleby.com/107/
Grey's anatomy of the human body, een getekende encyclopedie van het lichaam, inclusief de hersenen.

Brein in Beeld Beeldvorming bij hersenonderzoek

Een hersenscan maken is inmiddels gewoon. Met behulp van geavanceerde scanners wordt steeds meer verband gelegd tussen afwijkingen in de hersenen enerzijds en ziekten die te maken hebben met gedrag anderzijds. Ernstige achteruitgang in geheugen, zoals bij de ziekte van Alzheimer, is een bekend voorbeeld. Maar er is een heel scala van aandoeningen waar ook zulke verbanden zijn gevonden. Van schizofrenie, depressie en ADHD tot verslaving, dwangstoornissen en dyslexie. In de kliniek worden de technieken ingezet om die afwijkingen te begrijpen zodat artsen betere diagnosen kunnen stellen en het effect van behandeling kunnen volgen. Ook ondersteunen geavanceerde beeldvormende technieken de chirurg bij hersenoperaties, zoals het verwijderen van tumoren.

De nieuwe beeldvormende technieken hebben ook een enorme slinger gegeven aan het hersenonderzoek. Onderzoekers hoeven niet meer te wachten tot een patiënt of vrijwilliger is overleden om vast te kunnen stellen wat in diens hersenen aan de hand is. Ze kunnen het werkende brein onderzoeken. Zo komen ze meer te weten over hoe de hersenen zich gedurende het leven ontwikkelen, op welke manier het brein omgaat met taal of hoe de hersenen leren. De beeldvorming heeft de afgelopen twintig jaar dan ook sterk bijgedragen aan de explosie van kennis over het functioneren van de hersenen.

Dit cahier 'Brein in Beeld' laat iets zien van die stormachtige ontwikkeling in zowel het hersenonderzoek als de diagnostiek van hersenziekten. Een keur aan Nederlandse deskundigen toont de lezer de nieuwste beeldvormende technieken en inzichten. Van MRI tot SPECT, van spiegelneuronen tot functionele connectiviteit en van Alzheimerplaques tot wittestofziekten.



Bio-Wetenschappen en Maatschappij

ISBN 978-90-73196-54-4

9 789073 196544

Kwartaalcahiers zijn een uitgave van de onafhankelijke Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij.
Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.