

Nieuwe 'brillen' geven beter zicht op hersenen

Jaap Jansen ontwikkelde speciale MRI-technieken om nog beter naar de - epileptische - hersenen te kunnen kijken. Met die technieken zag hij bij topiramaatgebruikers veranderingen in de hersenactiviteit ontstaan. Die veranderingen hebben waarschijnlijk een relatie met de woordvindproblemen en het tragere denken, waarvan gebruikers vaak last hebben. Ook wist Jansen voor het eerst aan te tonen dat secundair gegeneraliseerde aanvallen* hersenschade kunnen veroorzaken. Met subsidie van het Nationaal Epilepsie Fonds wordt daar nu uitgebreid onderzoek naar gedaan.

Mensen worden op veel verschillende manieren in beeld gebracht. Het meest alledaags zijn de opnames met een foto-toestel of videocamera, maar af en toe zien we op tv ook van die groen uitgeslagen oorlogsbeelden, die met speciale nachtkijkers zijn gemaakt. In werkelijkheid is het pikkedonker, maar dankzij de speciale nachtkijkers die warmtestraling opvangen, krijgen we toch een goed beeld van de omgeving. Net als de patrouillerende soldaten ter plekke. Nog een andere techniek: op tv komen regelmatig röntgenfoto's en MRI-opnames voorbij, waarop het binnenste van het menselijk lichaam staat afgebeeld. Wat we zien wordt dus sterk bepaald door de camera die we gebruiken. Een portretfoto-graaf heeft niets aan een nachtkijker, net zo min als een patrouillerende soldaat iets kan met een röntgenapparaat. ►

** Een aanval die plaatsvindt in een klein, beperkt gebied van de hersenen wordt 'partieel' genoemd. Breidt een aanval zich uit over de hele hersenen, dan gaat het om een 'secundair gegeneraliseerde' aanval.*

Samenwerking TU Eindhoven en academisch ziekenhuis Maastricht

De combinatie van beeldvorming met MRI en zorg voor epilepsiepatiënten is typerend voor de opleiding Biomedische Technologie, waarin het academisch ziekenhuis Maastricht (azM) en de Technische Universiteit Eindhoven (TU/e) nauw met elkaar samenwerken. Jaap Jansen - die in juni aan de TU/e op dit onderzoek promoveerde - is vooral te spreken over de kwantitatieve MRI-technieken die hij met collega's heeft verfijnd.



Jaap Jansen
ontwikkelde niet
alleen nieuwe
MRI-technieken,
hij gebruikte ze
ook voor verder
onderzoek.



Landkaart van het brein

Het werk dat Jaap Jansen de afgelopen jaren heeft uitgevoerd, is voor een deel te vergelijken met de bovenstaande problematiek. Jansen: 'Ik wil graag levende menselijke hersenen bestuderen. Dat was tot voor kort onmogelijk zonder de schedel open te maken. Pas met de ontdekking van het EEG en - wat later - de MRI is dat mogelijk geworden. Met een elektro-encefalogram (EEG) meet je de elektrische hersenactiviteit, waardoor je bijvoorbeeld ook epileptische aanvallen goed kunt bestuderen.' Nadeel van een EEG is dat je daarmee de exacte plaats van een epileptische aanval niet goed kunt bepalen. Voor zo'n precieze plaatsbepaling is de MRI bijzonder geschikt. De traditionele, structurele MRI maakt een driedimensionale plattegrond van het brein, een gelaagde landkaart van de hersenen. Jansen: 'Door EEG en MRI-opnames met elkaar te combineren, kun je heel nauwkeurig vaststellen wanneer iemand een epileptische aanval heeft en mogelijk op welke plaats in de hersenen die aanval begint. Kortom, je kunt bepalen waar de epileptische bron precies zit. Voor patiënten die niet reageren op medicijnen tegen epilepsie is die locatie erg belangrijk, want die bepaalt uiteindelijk of de patiënt voor hersenchirurgie in aanmerking komt.'

Techniek en zorg

EEG en structurele MRI worden al jarenlang gebruikt. Jansen heeft zich daarom met nieuwere MRI-technieken beziggehouden, waarmee steeds net iets andere opnames van het brein zijn te maken. Alsof er een kleurenfilter voor de cameralens wordt geschoven, waardoor het beeld verspringt en verandert. Jansen - die in juni aan de Technische

Universiteit Eindhoven op dit onderzoek promoveerde - is vooral te spreken over de kwantitatieve MRI-technieken die hij met collega's heeft verfijnd. 'Deze MRI-metingen kunnen we omrekenen en vertalen naar vaste eenheden', zegt hij. 'Daar kunnen we veel beter mee werken. Vergelijk het met de manier waarop we over afstanden en afmetingen praten. Iets ligt bijvoorbeeld 'ver weg' of is 'heel klein'. Dat zijn relatieve maten. Maar we kunnen ook zeggen dat iets op 3,6 kilometer afstand ligt, of 6 millimeter lang is. Dat zijn duidelijke, harde gegevens die makkelijk met andere, soortgelijke gegevens over de hersenen zijn te vergelijken.'

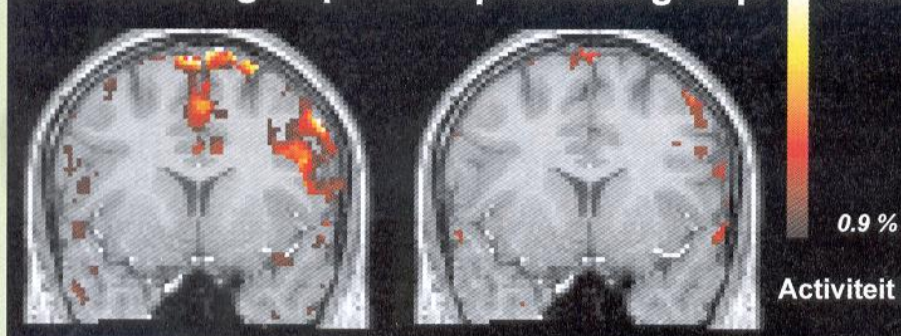
Trager denken

Jansen ontwikkelde niet alleen nieuwe MRI-technieken, hij gebruikte ze ook voor verder onderzoek. Een duidelijke vraag diende zich aan in de vorm van het medicijn topiramaat. Jansen: 'Dit middel tegen epilepsie is al een aantal jaren op de Nederlandse markt en het werkt vrij goed. Wie het slikt, heeft over het algemeen minder vaak een epileptische aanval. Maar het middel heeft ook nadelen. Veel patiënten die het middel gebruiken, krijgen cognitieve problemen; ze kunnen moeilijker op woorden komen en gaan wat trager denken. Deze bijwerkingen hebben het middel - ondanks de voordelen - duidelijk minder populair gemaakt. We zijn daarom gaan uitzoeken of we met onze technieken veranderingen konden vinden in de hersenen die te maken hebben met dit medicijngebruik.'

Twee groepen epilepsiepatiënten gaan voor het onderzoek de MRI-scanner in. Een groep topiramaatgebruikers en een groep epilepsiepatiënten die het medicijn niet slikt. In de scanner krijgen ze dezelfde taken voorgeschoteld. Jansen:

Controle groep

Topiramaat groep



Een functionele MRI van de hersenen van topiramaatgebruikers en mensen met epilepsie die geen topiramaat gebruiken. Bij de topiramaatgebruikers is er minder activiteit in het deel van de hersenen waar woordvorming plaatsvindt.

'We projecteren een letter, waarna iedereen gedurende dertig seconden zoveel mogelijk woorden met die beginletter probeert te bedenken. Ze liggen in de scanner, dus kunnen we precies zien wat er tijdens dat proces van woordvorming allemaal in de hersenen gebeurt. De verschillen vallen onmiddellijk op. Topiramaatgebruikers vertonen in het gebied van Broca - een deel van de hersenen waar woordvorming plaatsvindt - veel minder activiteit dan de patiënten die het medicijn niet slikken. Met functionele MRI (fMRI), een van de technieken die we gebruiken, hebben we voor het eerst laten zien dat de woordvormingsproblemen van topiramaatgebruikers gepaard gaan met veranderingen in de hersenen.'

Hersenschade

Met fMRI is vast te stellen in welke hersengebieden meer zuurstof wordt gebruikt. 'Meer zuurstofgebruik wijst op meer activiteit', zegt Jansen. 'Met een MRI kunnen we de typerende magnetische signaaltes van zuurstofrijke rode bloedcellen meten.' Jansen gebruikte naast fMRI nog enkele andere technieken - de T2 relaxometrie (T2), de diffusie gewogen MRI (dMRI) en de spectroscopie - om het effect van secundair generaliseerde aanvallen te bekijken.

Jansen: 'Al jarenlang wordt gediscussieerd over het effect van dergelijke heftige aanvallen. Volgens sommigen verlopen die aanvallen zonder neurologische schade. De laatste jaren gaan echter steeds meer stemmen op dat door die aanvallen wel degelijk hersenschade ontstaat. Vooral in de prefrontale cortex, het hersengebied dat erg belangrijk is voor cognitie; het vermogen iets te leren. Maar noch voor het ene standpunt, noch voor het andere, was duidelijk bewijs te vinden. Aan ons de uitdaging om in die discussie meer helderheid te brengen.'

Breinvocht

Opnieuw leverde onderzoek bij twee groepen patiënten - een mét en een zónder veel secundair generaliseerde aanvallen - interessante gegevens op. De T2- en dMRI-technieken brachten aan het licht dat patiënten met veel aanvallen daadwerkelijk schade ondervonden. Jansen: 'Ze hadden iets minder hersenvocht dat ook minder makkelijker kon bewegen. Dat wijst in de meeste gevallen op schade.' Bovendien zag Jansen op fMRI-hersenscans duidelijke verschillen tussen beide patiëntengroepen. 'Er treedt een duidelijke verschuiving op in hersenactiviteit', zegt hij. 'Bij de groep met de vele aanvallen is er minder hersenactiviteit in de temporaal-kwab, terwijl die meer wordt in de prefrontale cortex. Met

dit onderzoek hebben we voor het eerst daadwerkelijk aangetoond dat de aanvallen structurele en functionele schade kunnen veroorzaken in de hersenen.'

Groot onderzoek

De resultaten van het onderzoek zijn interessant genoeg om er een vervolg aan te geven. Met subsidie van het Nationaal Epilepsie Fonds is het academisch ziekenhuis Maastricht inmiddels begonnen aan een groter onderzoek, waaraan in totaal ongeveer zeventig patiënten zullen meedoen. Jansen: In epilepsiecentrum Kempenhaeghe in Heeze zullen de patiënten uitgebreid neuropsychologisch worden onderzocht. Vervolgens krijgen de patiënten in Maastricht een uitgebreid MRI-onderzoek. Op die manier hopen we nog duidelijker verband te kunnen leggen tussen de aanvallen, het cognitief en neuropsychologische functioneren en de veranderingen die we aantreffen in de hersenen.' Jansen voert dit onderzoek uit in samenwerking met Mariëlle Vlooswijk, die erop gaat promoveren. Zelf zal Jansen nog een jaar bij het onderzoek betrokken zijn. Daarna gaat hij als postdoc MRI- en kankeronderzoek doen in het gerenommeerde Sloan Kettering Institute in New York.

Tekst: Pieter Lomans / Foto's: Frank van Dam ■

Nieuw onderzoek van start

Het Nationaal Epilepsie Fonds heeft subsidie toegekend aan nieuwe wetenschappelijke onderzoeken. Het gaat om de volgende onderzoeken:

- De gevolgen van epilepsiechirurgie voor de emotionele ontwikkeling van kinderen (door prof. dr. O. van Nieuwenhuizen). Doel is de ongewenste gevolgen van epilepsiechirurgie te beoordelen en wellicht te verminderen.
- De wijze waarop cellen/moleculen zich gedragen tijdens een epileptische aanval, en onder 'normale' omstandigheden (door prof. dr. W.J. Wadman). Dit onderzoek kan nieuwe inzichten verschaffen voor de behandeling van epilepsie.
- Patiënten met een hersentumor (door dr. J.C. Reijneveld). Doel is kenmerken te identificeren die met de aanvalsfrequentie samenhangen. Hiermee kan een maatstaf worden ontwikkeld om de aanvalskans bij mensen met epilepsie te berekenen.