

door Niki Korteweg

Jarig Herseninstituut

Een eeuw lang kronkels kijken

Fel licht houdt slim, een ontregelde biologische klok zou wel eens aan de basis van suikerziekte kunnen liggen, en het zijn dezelfde zenuwcellen die je bewust en onbewust dingen laten zien. Een minigreep uit wat honderd jaar hersenonderzoek leerde. Het alleroudste Akademie-instituut is jarig, reden voor een rondgang langs oud en nieuw.

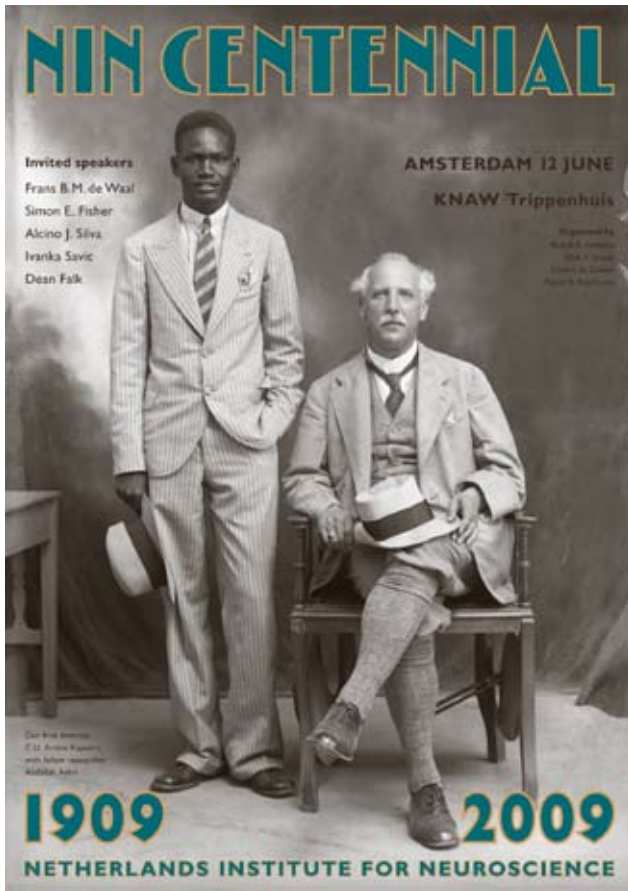
Het was op 8 juni 1909 dat het Centraal Instituut voor Hersenonderzoek zijn deuren opende, in een zijvleugel van het Anatomisch Laboratorium van de Gemeente Universiteit van Amsterdam. Oppericht uit 'de overtuiging, dat een ernstig onderzoek van de hersenen een zaak van zoo groot gewicht is, dat daarvoor wel iets exceptioneels mag gedaan worden', volgens natuurkundige en latere Nobelprijswinnaar Johannes Diderik van der Waals Sr. in het *Algemeen*

Handelsblad van die dag. Uitzonderlijk was het: het was het allereerste onderzoeksinstituut van de KNAW, en zou de bakermat worden van vele hoogleraren aan universiteiten over de hele wereld.

Nu, een eeuw later, bestaat het Herseninstituut eigenlijk officieel niet meer. Want in 2005 fuseerde het met het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (IOI), en gingen die twee samen het 'Nederlands Instituut voor



Reeks coupes van duivenhersenen



C.U. Ariëns Kappers (rechts) met fellow Abdallah Astri

Neurowetenschappen' heten, kortweg NIN. 'Vorig jaar vierden we nog onze officiële opening, en op 12 juni al onze honderdste verjaardag', grapt Pieter Roelfsema, wetenschappelijk directeur van het NIN. 'Die fusie was een logische keuze', vindt hij. 'Het oog is tenslotte een uitstulping van het brein.'

duizend laatjes

De samenvoeging biedt niet alleen betere samenwerkmoogelijkheden aan onderzoekers, maar maakt ook dat zware investeringen in *high-tech* apparatuur lonend zijn. In de neurowetenschappen onontbeerlijk. Het 'ernstig onderzoek van de hersenen' wordt nu door achttien NIN-groepen uitgevoerd, en valt onder vier grote thema's, waarvan het visuele systeem er natuurlijk een is. Allemaal bouwen ze, elk op hun eigen manier, voort op de kennis van het oude Herseninstituut en het IOI.

In Roelfsema's moderne werkkamer, pal naast het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, ademt alles de efficiency van een hedendaags onderzoeker. Maar elders in het instituut bewaren stokoude kasten de kennis

van een eeuw hersenonderzoek, in duizend laatjes met hersenplakjes, en honderden glazen potten met breinen op sterk water.

Al vanaf het prille begin was het Herseninstituut sterk internationaal georiënteerd. De eerste directeur, hersenanaatoom C.U. Ariëns Kappers, reisde en werkte vanaf de oprichting tot aan zijn dood in 1946 over de hele wereld. Hij was het die de vijfhonderd glazen potten met hersenen uit alle windstreken verzamelde. Die breinen, onder meer van mensen, apen, honden, kikkers, een slang, een olifant en een walvis, staan nog altijd uitgesteld in een lange gang van het NIN. De collectie kwam tot stand dankzij Ariëns Kappers' enorme reislust, zijn warme banden met dieren-tuin Artis, en dankzij vroedvrouwen die voortijdig geboren baby's en embryo's kwamen brengen.

verborgen schat

Bij zijn aanstelling kreeg Ariëns Kappers ook de opdracht om een collectie van in plakjes gesneden hersenweefsel aan te leggen en toegankelijk te maken voor onderzoekers. Dat was onderdeel van een internationaal initiatief, waarbij instituten in verschillende landen zich elk op een ander hersengebied zouden concentreren.

De 30.000 onder zijn regie geproduceerde microscoopglasjes met plakjes hersenweefsel liggen als een verborgen schat in honderd jaar oude kasten op het nieuwe, moderne NIN. 'Bij elke verhuizing of fusie dringt de vraag zich op of de collectie wel in het instituut bewaard moet blijven', vertelt Michel Hofman, die al sinds 1980 onderzoek naar de evolutie van het brein doet op het Herseninstituut, en de verzameling graag toont aan bezoekers.

Alsof je één receptor hebt om te zien, en een andere om te denken

'Maar zolang ik hier rondloop, zal ik met hand en tand de plaats van de collectie binnen het instituut verdedigen.'

Het gebied waarop het Herseninstituut zich destijds moest concentreren was het achterste deel van de hersenen, het *rhombencephalon*, waaronder ook de kleine hersenen vallen. Anno 2009 is onderzoek naar het cerebellum, zoals de Latijnse naam voor de kleine hersenen luidt, weer helemaal terug. En wel bij Chris de Zeeuw, projectdirecteur van het NIN en hoogleraar neurowetenschappen aan het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam. Hij probeert in dit deel van het brein de manier waarop het geheugen werkt te ontrafelen.

oogbewegingen

‘Het cerebellum is belangrijk voor het maken van bewegingen’, vertelt hij. ‘Ook die van de ogen. Die blijven normaal gesproken feilloos op een vast punt gericht wanneer het hoofd naar links of rechts draait.’ De groep van de Zeeuw leert muizen nieuwe oogbewegingen aan, bijvoorbeeld door dat vaste punt steeds een fractie mee te laten bewegen met het draaiende muizenhoofd. ‘We kijken welk effect dat heeft op de elektrische activiteit van de lerende

De grote passie van Ariëns Kappers was de pijnappelklier

zenuwcellen in de kleine hersenen, en op het gedrag van de dieren. En hoe het werkt bij genetisch veranderde muizen, bij wie het leerproces op moleculair niveau is veranderd.’

In een brede, multidisciplinaire aanpak, zoals die van de Zeeuw, schuilt de kracht van het huidige NIN. ‘We hebben onderzoeksgroepen die kijken naar moleculen, groepen die kijken naar cellen, naar netwerken van cellen, of naar hoe zaken op systeemniveau werken’, zegt Roelfsema. ‘Op al die niveaus van beschrijving kunnen de groepen met elkaar samenwerken.’

Honderd jaar Herseninstituut

8 juni 1909: opening Centraal Instituut voor Hersenonderzoek

Eerste directeur, C.U. Ariëns Kappers, blijft dat tot 1946

1972: oprichting Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (IOI)

1976: reorganisatie, Centraal Instituut voor Hersenonderzoek omgedoopt tot Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek (NIH)

1985: oprichting Nederlandse Hersenbank

1989: IOI wordt Akademie-instituut

2005: fusie NIH en IOI tot Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (NIN)

9 december 2008: officiële opening NIN

12 juni 2009: NIN Centennial symposium

‘De groep van Arthur Bergen heeft bijvoorbeeld net een aantal genen ontdekt die een rol spelen bij het ontstaan van maculadegeneratie. Bij die oogziekte, die veel ouderen blind maakt, gaat de meest gevoelige plek van het netvlies kapot’, vertelt Roelfsema. ‘Met die kennis kunnen we op termijn misschien nieuwe behandelingen ontwikkelen, zoals genterapie.’ Teamleider Neuromedische genetica Jan Wijnholds onderzoekt de eerste stappen voor zo’n genbehandeling bij een andere erfelijke oogziekte, *retinitis pigmentosa*, die vooral jongere mensen treft. Met behulp van een virus dat specifiek in de aangedane cellen kruipt, kan hij bij muizen met die ziekte een gezonde versie van het kapotte gen inbrengen.’

bliksemsnel

‘Hoe de werking van de lichtgevoelige cellen in het netvlies wordt aangetast door oogziekten, kan de groep van neurofysioloog Maarten Kamermans onderzoeken. Hij meet hoe die cellen werken en de informatie naar het brein transporterend’, aldus Roelfsema.

De biologische klok heeft invloed op de vetopslag

Zelf onderzoekt Roelfsema de visuele cortex, het deel van de hersenen waarmee we zien. ‘Als we iets waarnemen, registreert het brein eerst bliksemsnel de basale eigenschappen ervan, zoals vorm en kleur. Dat gebeurt onbewust. Daarna synthetiseert het brein objecten uit al die losse beeldeigenschappen. Dan nemen we bewust waar.’ Roelfsema ontdekte dat dezelfde zenuwcellen actief zijn bij zowel het snelle zien als het langzamere bewuste waarnemen, maar dat de twee processen gebruik maken van andere receptoren die signaalstoffen registreren. ‘Alsof je een receptor hebt om te zien, en een andere om te denken.’

Er zijn meer groepen die zich richten op het visuele brein. ‘Moleculair bioloog Christiaan Levelt schakelt genen uit bij muizen tijdens de ontwikkeling, en kijkt wat de gevolgen zijn voor de plasticiteit van het brein. En de groep van Christian Lohmann kan met een geavanceerde microscoop precies zien hoe zenuwcellen in het zich ontwikkelende brein contact maken met elkaar.’

De multidisciplinaire manier van werken was bij het IOI al sinds de oprichting in 1972 te vinden. Het instituut was bedoeld om top-oogonderzoekers van verschillende universiteiten samen te brengen. Onder leiding van de

eerste directeur prof. G.M. Bleeker, sloten alle Nederlandse universiteiten zich aan bij het hoog aangeschreven instituut. Aanvankelijk richtte het onderzoek zich op het voorkomen van blindheid. Nadat het IOI in 1989 een

Het had niet veel gescheeld of het Herseninstituut had de laatste 34 jaren niet bestaan

KNAW-instituut werd, breidde het onderzoeksveld zich uit naar fundamentele vragen over wat bepaalde genen, zenuwcellen of neurale systemen bijdragen aan het gezichtsvermogen.

denkvermogen

Ook op het Herseninstituut was de multidisciplinaire koers al ingezet sinds prof. J. Ariëns Kappers, een neef van de eerste directeur, in 1962 als directeur aantrad. Voor de uitbreiding naar andere vakgebieden was meer ruimte nodig, en daarom verhuisde het Herseninstituut in 1964 naar een grotere locatie aan de IJdijk in Amsterdam.

De grote passie van Ariëns Kappers was de pijnappelklier. Dat kleine kliertje middenin de hersenen regelt het slaap-waakritme. Als de avond valt, komt het hormoon melatonine vrij uit deze klier, waardoor mensen en dieren slaap krijgen. De klier staat in nauw contact met de biologische klok in de nabij gelegen hypothalamus.

Nog steeds wordt er op het NIN veel onderzoek gewijd aan de biologische klok en de pijnappelklier. Onder meer door de groep van slaaponderzoeker Eus van Someren, die bijvoorbeeld het effect van slaap op het geheugen bekijkt. De melatonine-productie van de pijnappelklier, die is afgestemd op het ritme van het daglicht, wordt in de loop van het leven steeds minder. Dat verstoort het slaap-waakritme, wat mogelijk verband houdt met de achteruitgang in denkvermogen op latere leeftijd. Van Someren stelde demente ouderen in bejaardentehuizen jarenlang dagelijks bloot aan een hoge dosis licht. Hun denkvermogen ging minder hard achteruit dan dat van bejaarden die aan gedimd licht waren blootgesteld.

De biologische klok in de hypothalamus laat ook de stofwisseling niet onberoerd, ontdekte het team van endocrinoloog Andries Kalsbeek. De klok heeft invloed op de vetopslag en de bloedsuikerhuishouding. Die zijn verstoord bij mensen met diabetes of overgewicht, wat doet vermoeden dat een ontregelde biologische klok een rol speelt bij het ontstaan van die ziektes.

De hypothalamus is ook het veelbesproken onderzoeksterrein van hoogleraar neurobiologie Dick Swaab. Hij begon in 1966 als student-assistent geneeskunde op het Herseninstituut. Bij het pensioen van Ariëns Kappers in 1975 werd Swaab plaatsvervangend directeur, en drie jaar later directeur van het Herseninstituut. Onder zijn leiding verhuisde het instituut naar de huidige plek op het terrein van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

iedereen ontslagen

Overigens had het niet veel gescheeld of het Herseninstituut had de laatste 34 jaren niet bestaan, benadrukt Swaab. 'In augustus 1975 moest de toenmalige staatssecretaris Klein in een week tijd 200 miljoen gulden bezuinigen. Hij deed dat door onder meer het Herseninstituut op te heffen. De regering aanvaardde zijn beslissing, en iedereen werd ontslagen. Dat regeringsbesluit hebben we in december van dat jaar weten terug te draaien met een amendement en een motie die met algemene stemmen werden aangenomen door de Tweede Kamer.'

Het Herseninstituut bleef dus bestaan, en Swaab stichtte in 1985 de wereldvermaarde Nederlandse Hersenbank. Die bank verzamelt de breinen van overleden mensen met een neurologische of psychiatrische aandoening, en van bij leven gezonde donors. 'Het kostte ons voor die tijd vier jaar om vijf breinen van overledenen met

Swaab: 'Ik kwam altijd net op het verkeerde moment'

de ziekte van Alzheimer te bemachtigen', legt Swaab uit. 'En aan de hersenen van gezonde overleden mensen, die we als controle nodig hadden in onze experimenten, was al helemaal moeilijk te komen.'

De Nederlandse Hersenbank is uniek in de wereld, en geliefd bij onderzoekers in binnen- en buitenland. Omdat alleen hier het weefsel razendsnel wordt verwerkt dankzij een dienst die 24 uur per dag, zeven dagen per week beschikbaar is. En omdat bij de breinen de complete medische gegevens van de overledene anoniem worden vastgelegd. 'De oprichting van de Hersenbank sloeg een belangrijke brug van ons experimentele onderzoek naar de kliniek', zegt Swaab.

Ook binnen het NIN is de Hersenbank van onschatbare waarde. Zo ontwikkelde de groep van neurobiologe Elly Hol een unieke manier om bepaalde steuncellen te kweken uit hersenweefsel van pas overleden donoren. Ze

De vier grote onderzoeksthema's van het NIN

- Het lerende en zich ontwikkelende brein
- Het visuele systeem: het lichtgevoelige netvlies van het oog en de visuele hersenschors
 - De hypothalamus en de hypofyse
 - Zenuwceldegeneratie en -regeneratie

ontdekte dat die steuncellen zich kunnen ontwikkelen tot nieuwe zenuwcellen. Hols onderzoek zou op termijn hoop kunnen bieden aan mensen met ziekten waarbij zenuwcellen kapot gaan, zoals de ziekte van Parkinson of die van Alzheimer.

De groep van Joost Verhaagen, hoogleraar moleculaire en cellulaire neurobiologie aan de Vrije Universiteit, richt

Transseksuelen gebruiken het om geslachtsverandering vast te laten leggen in het paspoort

zich ook op aandoeningen waarbij zenuwcellen kapot gaan. Hij onderzoekt welke genen daarbij een rol spelen, welke biologische stoffen het herstel tegenwerken, en of het kapotte zenuwstelsel met gentherapie te behandelen valt.

Van al het onderzoek dat aan het Herseninstituut gedaan is, heeft door de jaren heen vooral dat van Swaab vaak voor maatschappelijke beroering gezorgd. 'Ik kwam altijd net op het verkeerde moment', lacht hij. 'In 1985 publiceerden wij voor het eerst over een verschil tussen mannen en vrouwen in de hypothalamus. Dat leverde afkeurende reacties op van feministen. In die tijd dacht men dat gedragsverschillen tussen mannen en vrouwen waren opgedrongen door de boze mannenmaatschappij.'

Ook het verschil tussen hersenen van homoseksuelen en heteroseksuele mannen dat hij eind jaren tachtig aantoonde, ging tegen de tijdgeest in. 'Wekenlang hadden we dag en nacht telefoonterreur, er kwamen bommeldingen, brieven van homo's die me zouden komen vermoorden, en een demonstratie voor mijn deur,' vertelt Swaab. 'Pas na zeventien jaar schreef de Gay krant 'Kwade homo's zaten aan de verkeerde kant.'

Toen hij in 1995 liet zien dat de hersenen van mannen die zich eigenlijk vrouw voelden, ook een vrouwelijke

hypothalamus hadden, (en andersom) viel dat beter. Swaab: 'Het artikel is door transseksuelen gebruikt om de Engelse wetgeving te veranderen, en om het mogelijk te maken om een geslachtsverandering vast te laten leggen in het paspoort via het Europese Hof.'

Een van de nieuwste onderzoeksgroepen van het NIN borduurt voort op de kennis over transseksuelen. Neuro-endocrinologe Julie Bakker gaat onderzoek doen naar *gender identity*. Welke hormonen, neuronen en genen maken dat meisjes zich in hun ontwikkeling soms meer een jongen voelen? Door de grote expertise, de aanpak van muis tot mens, en de eenvoudige toegang tot het materiaal van de Hersenbank, is het NIN een uitgelezen plek voor haar onderzoek.

neergedwarreld

Het samenvoegen van twee instituten vergt meestal veel van alle betrokkenen, maar de integratie van de twee instituten is goed op weg. 'Bij ons aantreden in 2007 hebben wij besloten alle teams zich vier jaar lang op hun onderzoek te laten concentreren, zonder zich zorgen te maken over hun toekomst binnen het NIN', vertelt Roelfsema. 'Dat werpt zijn vruchten af. Het aantal publicaties in hoge tijdschriften neemt toe, er zijn de afgelopen drie jaar vier grote Vici-subsidies van NWO binnengehaald. Dus je ziet op alle fronten dat de kwaliteit van het onderzoek een opwaartse beweging doormaakt.'

Het stof van de reorganisatie en fusie is zoetjesaan neergedwarreld, en het NIN staat met expertise, *high-tech* apparatuur en honderd jaar bagage, klaar om zijn ambitie waar te maken. Roelfsema: 'We willen bij de tien beste hersenonderzoeksinstituten van de wereld horen!'