

BEDORVEN BREIN

Dick Swaab: Artsen onderschatten de teratogene effecten van geneesmiddelen

Voor en na de geboorte is er een betrekkelijk korte kritische fase, waarin hersencircuits zich vormen. Daarna is het afgelopen. Dat heeft een groot evolutionair voordeel. We kunnen ons snel aanpassen aan de omgeving waarin we opgroeien. Helaas maakt dat het jonge brein ook uitermate kwetsbaar voor permanente schade.



BEELD: DE BEELDREKTE, KICK SMETS

HENK MAASSEN

‘De geest is het product van honderd miljard zenuwcellen en de ziel is een vergissing. Zoiets als een ‘psychon’ bestaat niet; er zijn uitsluitend neuronen. Dat betekent dat de scheiding tussen neurologie en psychiatrie, die ooit zo moeizaam tot stand is gekomen, flauwekul is. Want als onze technieken eenmaal goed genoeg zijn, zullen we ook de zogenaamde functionele stoornissen van de psychiatrie wel degelijk zichtbaar kunnen maken op neuronaal niveau.’ Neurobioloog prof. dr. Dick Swaab (60) is een man met sterke opinies. Hij breidt zijn stelling nog wat uit: ‘Ons lichaam dient uitsluitend om het brein te voeden, voort te bewegen en nieuwe breinen te maken door middel van de voortplanting. Alles wat we zijn en doen komt voort uit de hersenen. Maar alles wat zich afspeelt in het lichaam kan ook het brein beïnvloeden. Een depressieve patiënt bijvoorbeeld moet je daarom altijd goed ‘intern’ en neurologisch nakijken.’

Dat brein is plastisch, maar lang niet zo sterk als sommige deskundigen ons willen doen geloven. Tot het vierde levensjaar neemt het aantal hersencellen nog fors toe. Daarna niet meer. Er zijn weliswaar hersengebieden die blijvend nieuwe neuronen vormen, maar dat betreft slechts kleine aantallen. ‘Was het een groot getal, dan zou de neurologie niet bestaan. Dan zouden we immers voortdurend herstel zien

van schade aan het zenuwstelsel', zegt Swaab.

PROGRAMMEREN

De hoogleraar neurobiologie aan de Universiteit van Amsterdam en directeur van het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek van de KNAW viert dit jaar zijn 25-jarig jubileum in beide functies. Recentelijk publiceerde hij zijn magnum opus: een tweedelige monografie over de menselijke hypothalamus van meer dan 1000 pagina's. Dat kleine orgaantje is één - heel belangrijk - onderdeel van het complexe netwerk dat de hersenen zijn: honderd miljard neuronen, waarvan elk neuron contact heeft met 1000 tot 100.000 andere neuronen.

Het is volstrekt onmogelijk zo'n systeem in al zijn details te programmeren, louter op basis van genetische informatie. Swaab: 'Dat probleem heeft de natuur opgelost door overproductie van cellen en contacten. Bij succesvolle contacten nemen neuronen groeifactoren op

baar. De psychiater Money meende dat we ter wereld komen als een schone lei. Het was de maatschappij die ons leerde ons als vrouw of als man te gedragen. Hij stelde daarom voor dat jongetje op te voeden als was het een meisje. In de puberteit kreeg hij bovendien oestrogenen toegediend. Het verloop van deze geschiedenis is door Money altijd beschreven als een groot succes. Maar een aantal jaren geleden bleek dat er niets van klopte. Het kind was terugveranderd in een jongen - hij had zich nooit een meisje gevoeld. Hij trouwde en adopteerde kinderen. Kortgeleden heeft hij zelfmoord gepleegd.'

PERMANENTE SCHADE

We hebben de periode waarin maakbaarheid bijna religieuze vormen aannam inmiddels achter ons gelaten, meent Swaab. 'We weten nu dat de meeste van onze eigenschappen epigenetisch zijn', zegt hij. 'Daarmee bedoel ik dat er voor en na de geboorte een betrekkelijk korte kritische fase is waarin hersencircuits

andere chemicaliën, die het metabolisme van neurotransmitters en de maternale stress beïnvloeden. Die factoren kunnen microscopische veranderingen in de foetale breinstructuur en in de neurochemische samenstelling teweegbrengen en op die manier permanente stoornissen veroorzaken. Tot nu toe blijken overigens alle stoffen en factoren die op volwassen hersenfuncties inwerken, permanente veranderingen te kunnen veroorzaken tijdens de ontwikkeling.

Van een typisch syndroom is geen sprake, eerder van een waaier aan effecten, die doorgaans pas in een latere levensfase tot expressie komen, bijvoorbeeld in de vorm van een vertraagde motorische of spraakontwikkeling, cognitieve deficits, een bepaalde seksuele oriëntatie, problemen met de geslachtsidentiteit of een psychiatrische stoornis.

FUNCTIETEST

Begrijpelijkerwijs is functioneel teratologisch onderzoek niet gemakkelijk. Functiestoornissen die pas later in het leven aan het licht komen, maken dat het verband met wat zich in de vroegste levensfase heeft afgespeeld niet altijd wordt gezien. 'Onderzoekers proberen zo goed mogelijk te controleren op alle mogelijke factoren die ze wél kennen, om de relatie tussen een bepaalde stof en een latere stoornis hard te maken. Maar je hebt uiteindelijk altijd een 'schoon' dierexperiment nodig om het epidemiologische verband te bevestigen. En dat is precies werk. Want het luistert nauw in welke fase van de hersenontwikkeling bepaalde stoffen opduiken. Wat bij de mens vóór de geboorte is, kan bij >>

Elk brein is anders, zelfs als de genetische informatie identiek is

van de cel waarmee ze contact maken, brengen die terug naar hun cellichaam, en zorgen zo voor een verhoogd metabolisme in de cel, voor verdere uitgroei van vezels en voor het maken van nog meer en steviger contacten. Cellen die niet zo'n stevig contact kunnen vormen, gaan verloren. Deze competitie noemen we neuronaal darwinisme. Het is een proces dat niet alleen onder invloed staat van de activiteit van de cel zelf, maar ook van geslachtshormonen, voedingsstoffen, hormonen via de moeder en stoffen uit het milieu. Zo ontstaat al tijdens de vroege ontwikkeling een uniek brein. Elk brein is anders, zelfs als de genetische informatie identiek is, zoals bij een eeneiige tweeling.'

Maar wie daaruit de conclusie trekt dat opvoeding en omgeving dus een grote invloed hebben op de (hersenen)ontwikkeling van het kind, heeft het mis, aldus Swaab. Hij vertelt de tragische geschiedenis van David, een jongetje dat in de jaren zeventig tijdens een operatie, bedoeld om een vernauwing van de voorhuid op te heffen, zijn penis verloor. 'Het idee was toen: gender is maak-

volgens het neuronaal darwinistisch proces worden gevormd. Zoals de circuits voor onze moedertaal, die zich gedurende de eerste vier levensjaren vormen. Daarna is het afgelopen. Dat heeft een groot evolutionair voordeel. We kunnen ons zo, bijvoorbeeld, snel aanpassen aan de taalomgeving waarin we opgroeien. Helaas maakt dat principe het brein ook uitermate kwetsbaar voor permanente schade.'

Swaab aanvaardde 25 jaar geleden zijn hoogleraarschap met een geruchtmakende oratie: 'Bederven wij de hersenen van onze kinderen reeds voor hun geboorte?' Het antwoord op die vraag was een volmondig ja, waarbij hij zich vooral beriep op de verontrustende uitkomsten van dierexperimenteel onderzoek.

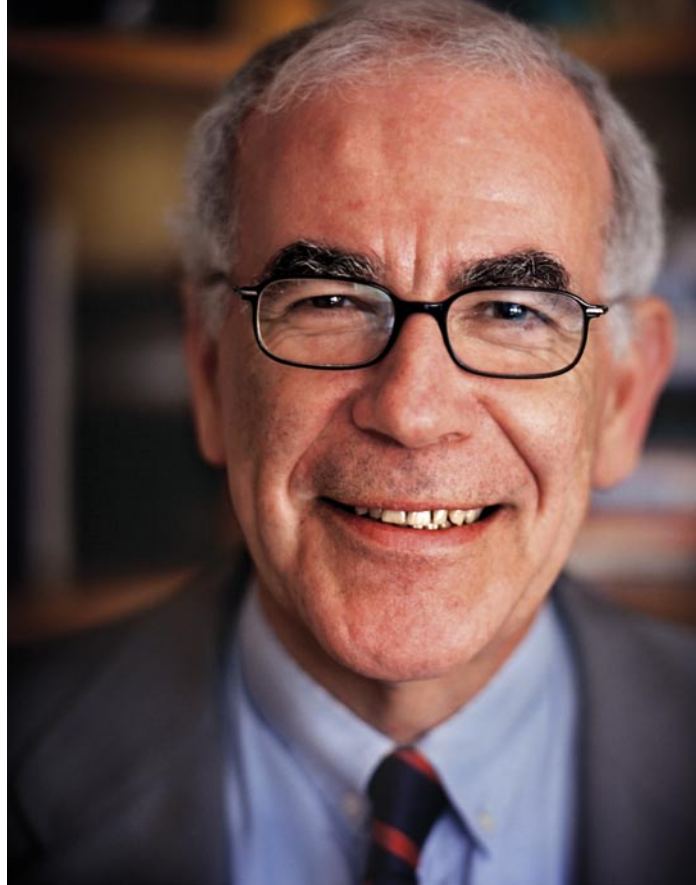
Teratologie, om precies te zijn functionele teratologie, is de naam van het vakgebied dat zich bezighoudt met het in kaart brengen van - vooral - afwijkingen in gedrag en mentaal functioneren van (jong)volwassenen die als foetus, boreling of baby in aanraking zijn gekomen met stoffen als medicijnen, drugs of



<< de rat, een dier dat heel onrijp wordt geboren, pas ná de geboorte zijn.'

Ook na 25 jaar beantwoordt Swaab de vraag of we de hersenen van onze kinderen bederven, bevestigend. 'Na de geboorte en voor de geboorte. Dat het na de geboorte gebeurt, is eigenlijk tamelijk evident: driehonderd miljoen kinderen leven nog altijd met een tekort aan voedsel, hetgeen de hersenontwikkeling blijvend beperkt. En 740 miljoen kinderen hebben een jodiumtekort; ook dat remt de ontwikkeling van het brein. Sommige religies vragen letterlijk kinderoffers doordat ze verbieden kinderen te immuniseren, met ellendige infectieziekten als gevolg. En alleen al in ons land worden jaarlijks 80.000 kinderen mishandeld, die daardoor een verhoogde kans hebben op depressie later in hun leven.'

De geboorte zelf is een heel fijn samenspel tussen de hersenen van de moeder en die van het kind. 'Je kunt de baring zien als de eerste functietest voor de hersenen van het kind', zegt Swaab. 'Bij een gestoorde hersenontwikkeling kan de baring moeilijk verlopen en kan het kind blauw ter wereld komen. Lang is aangenomen dat er een verband was tussen bepaalde psychiatrische ziektebeelden en een moeilijke baring, omdat hypoxie de hersenen van het kind beschadigt. Dat verband is er waarschijnlijk wel, maar anders dan men altijd dacht. Je wordt niet schizofreen van een moeilijke bevalling, maar een gestoorde hersenontwikkeling van het kind, die later de oorzaak kan blijken van schizofrenie, verhoogt de kans op een moeizame baring met



Obstetici, neonatologen en kinderartsen moeten meer besef krijgen van de functioneel teratogene werking van medicijnen, vindt Dick Swaab.

ongeveer veertien dagen over tijd is. 'Dan vormt zich de neurale buis. Veel dokters menen dan ook dat je vooral de eerste maanden van de zwangerschap moet oppassen: dat is de blijvende erfenis van het softendrama. Ze realiseren zich helaas onvoldoende de permanente, schadelijke invloed van geneesmiddelen en andere stoffen in de latere fase van de zwangerschap.'

Swaab wijst als voorbeeld op de benzodiazepinen. 'Die worden veel en vaak genomen tijdens de zwangerschap.

bolisme van de geslachtshormonen interfereren en geven bijvoorbeeld een verhoogd risico op een transseksueel kind. Swaab legt uit: 'De geslachtsorganen komen tot ontwikkeling in de eerste paar maanden van de zwangerschap, hersenen differentiëren seksueel in de tweede helft van de zwangerschap. Door invloeden van buiten kunnen beide processen in een andere richting gaan lopen. Waardoor je vrouwelijke structuren in het brein van een man krijgt of omgekeerd. Zo'n seksueel dimorfe kern hebben we gevonden. Bij genetische mannen die zich vrouw voelen, komt de omvang van die kern overeen met die van 'normale' vrouwen. De enige transseksueel van het type man in vrouwenlijf van wie we de hersenen in onze Hersenbank hebben, laat het omgekeerde zien. De omvang van dat gebied, het aantal cellen dat het telt, is niet meer te veranderen in de volwassenheid, bijvoorbeeld met hormoonbehandeling. We hebben gekeken naar vrouwen met abnormale hormoonspiegels door tumoren, naar gecastreerde mannen of mannen met prostaatkanker. Bij geen van allen vonden we een effect van die hormonale condities op deze hersenkern.'

Swaab maakt zich ook ongerust over een groot aantal stoffen die de seksuele oriëntatie beïnvloeden in dierexperimenten, maar nog onvoldoende zijn onderzocht bij mensen. Hij denkt met

Bepaalde anti-epileptica verhogen het risico op een transseksueel kind

een factor twee of drie. Eenzelfde verband geldt misschien ook voor andere psychiatrische ziektebeelden als autisme en anorexia nervosa. En voor het Prader-Willi-syndroom.' Patiënten met dat syndroom hebben onbeheersbare vreetbuien, zijn vaak depressief en mentaal geretardeerd. Stoornissen die allemaal zijn terug te brengen tot een slecht functionerende hypothalamus.

BLIJVENDE ERFENIS

De ontwikkeling van het brein start zeer vroeg, op het moment dat een vrouw zich afvraagt of ze zwanger is, dus als ze

Het is aangetoond dat ze de aanmaak en de migratie van zenuwcellen kunnen verstoren. Er is een laag cellen tegen het derde ventrikel aan, waaruit nieuwe zenuwcellen ontstaan. Die kruipen vervolgens langs vezels van gliacellen over forse afstanden naar de hersenschors en vormen daar uitlopers. Bij blootstelling aan benzodiazepinen en alcohol vind je heterotopieën: kleine groepjes van deze piramidecellen die niet op hun plaats in de cortex zijn terechtgekomen.

Andere stoffen en geneesmiddelen, zoals bepaalde anti-epileptica, kunnen tijdens de zwangerschap met het meta-

name aan de ook om andere redenen veel geplaagde COX-remmers, die bij ratten de seksuele differentiatie van de hersenen beïnvloeden.

Over corticosteroiden is meer bekend. Die remmen de hersenontwikkeling van kinderen, Swaab wees er 25 jaar geleden al op. De middelen worden ook nu nog vaak toegepast om longrijping te bevorderen bij premature kinderen. 'Destijds werden forse doses langdurig gegeven, dat verbeterde weliswaar de overleving maar het cognitief functioneren verslechterde. Nu is men gelukkig terughoudender.'

Swaab maakte zich destijds ook zorgen over verslavende of opiaatachtige

stoffen. Hij doet dat nog steeds en wijst op recent onderzoek waaruit blijkt dat marihuanagebruik in de hersenen van foetussen een verandering in de hoeveelheid dopaminereceptoren in de amygdala teweegbrengt. 'Ook staat vast dat opiaatagonisten - pethidine bijvoorbeeld - die rond de geboorte worden gebruikt om pijn te stillen of de moeder tot rust te brengen en de weeën weer op gang te laten komen, later een verhoogde kans op verslaving bij het kind geven.'

BIERKAAI

Swaab zou graag zien dat obstetrici, neonatologen en kinderartsen meer besef krijgen van de functioneel teratogene

werking van medicijnen. Maar het is vechten tegen de bierkaai, weet hij. 'Het probleem is: heb je eenmaal gepubliceerd over de bijwerkingen van een stof, dan verdwijnt die vaak en gaat men iets anders geven. Waar we vervolgens weer niets van weten, en dus kunnen we weer opnieuw beginnen met onderzoek. Het is bovendien een enorm uitgestrekt terrein. Hoe vaak kom je op bijsluiters niet de mededeling tegen dat er over schadelijkheid van het gebruik van een geneesmiddel tijdens zwangerschap en lactatie niets bekend is. "Raadpleeg uw arts", lees je dan, maar ja, die weet er ook geen bal van.' ■

ONNODIG LEED

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

OBESITAS

De 14-jarige Jonathan Rojo weegt 114 kilo; hij lijdt aan een aan obesitas gerelateerde leverfibrose en heeft vanwege obstructieve slaapapneu 's nachts een masker op om zijn luchtwegen open te houden. Rojo woont in Houston, Texas. Die plaats is de afgelopen drie jaar tot 'dikste' stad van de Verenigde Staten verkozen. In Houston kampt naar schatting 25 procent van de kinderen met obesitas. Een recente studie in JAMA laat zien dat in de VS jaarlijks 114.000 doden vallen door overgewicht.