

Kijken in het brein: MRI-onderzoek bij tweelingen



Dennis van 't Ent

Medisch beeldvormend onderzoek is een belangrijk hulpmiddel in de geneeskunde. Bij dit onderzoek wordt gebruikgemaakt van technieken om de binnenkant van het lichaam zichtbaar te maken zonder dat het lichaam geopend hoeft te worden. Medisch beeldvormend onderzoek wordt gebruikt voor het stellen van diagnoses, maar wordt ook veel gehanteerd voor wetenschappelijk doeleinden.

Gedetailleerde weergaven van het lichaamsinwendige werden voor het eerst goed mogelijk na de ontdekking van de röntgenstraling door Wilhelm Conrad Röntgen in 1895. Hierdoor kon men röntgenfoto's gaan maken. Bij een röntgenfoto wordt een persoon voor een cassette met een fotografische film gezet en vervolgens blootgesteld aan een bundel röntgenstraling. Er ontstaat dan een foto van het inwendige lichaam doordat verschillende weefsels een verschillende doorlaatbaarheid voor deze onzichtbare elektromagnetische straling hebben (zie Figuur 1A). Bot laat weinig straling door en blijft daardoor licht op de foto. Delen van het lichaam die lucht bevatten, zoals de longen, worden donker afgebeeld omdat zij veel straling doorlaten. Organen, weefsels en andere lichaamsbestanddelen met een gemiddelde doorlaatbaarheid (hersenweefsel, spieren, bloed etc.) krijgen een grijstint.

Rond 1970 werd de conventionele röntgentechniek uitgebreid met computertomografie (CT). Bij een CT-scan wordt het lichaam vanuit vele posities doorlicht met röntgenstraling, waarna de computer een driedimensionale weergave van het lichaamsinwendige kan berekenen (Figuur 1B). Met behulp van CT kunnen weefselafwijkingen in drie dimensies en tot op enkele millimeters nauwkeurig worden onderzocht. Zowel röntgenfotografie als CT laten dus vooral de beenderen in het lichaam goed zien en zijn derhalve uitermate geschikt voor het opsporen van botafwijkingen (botbreuken, botontkalking, problemen van botgroei etc.) en voor tandheelkundige opnamen. Met de röntgentechnieken is het ook mogelijk – zij het minder goed – om problemen in zachte weefsels te herkennen, zoals bijvoorbeeld longtumoren en darmob-

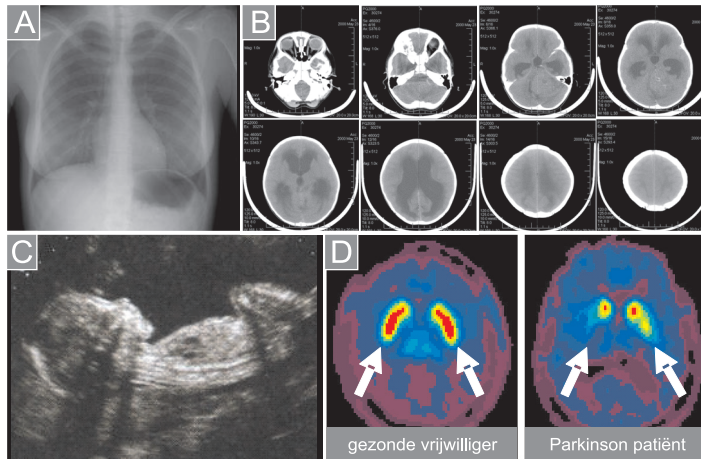
structies. Hierbij kan de beeldvorming in een aantal gevallen nog verbeterd worden door toediening van een contrastvloeistof. Een contrastvloeistof is een stofje dat bijvoorbeeld via de bloedbaan kan worden ingebracht en dat zich bij voorkeur aan een bepaald soort weefsel hecht (bijvoorbeeld tumorweefsel). Doordat het stofje leidt tot een verminderde stralingsdoorlaatbaarheid van het weefsel, wordt dat weefsel op de foto beter zichtbaar. Een belangrijk nadeel van conventionele röntgenfoto's en vooral CT (omdat daarvoor meerdere belichtingen per afbeelding noodzakelijk zijn) zijn de schadelijke effecten van de ioniserende straling op het lichaam.

In de jaren zeventig van de twintigste eeuw kwamen naast röntgen/CT-scans ook volledig nieuwe medische afbeeldingstechnologieën beschikbaar, zoals echoscopie, *single photon emission computed tomography* (SPECT), *positron emission tomography* (PET) en *magnetic resonance imaging* (MRI).

Echoscopie werkt op basis van ultrasonie (voor de mens niet hoorbare) geluidsgolven die het lichaam ingaan. In het lichaam weerkaatsen deze geluidsgolven op grensgebieden tussen de verschillende organen en botstructuren. De gereflecteerde signalen (echosignalen) kunnen vervolgens door een computer worden omgezet in beelden. Ook kan met echoscopie op basis van het zogenaamde dopplereffect beweging van deeltjes in het lichaam worden waargenomen, waarmee bijvoorbeeld verstoringen in de bloedsomloop kunnen worden opgespoord (doppler-echo). Tegenwoordig is het door toepassing van geavanceerde computertechnieken eveneens mogelijk om naast vlakke tweedimensionale plaatjes ook driedimensionale beeldreconstructies te maken. Omdat echoscopie niet belastend is voor de persoon die wordt onderzocht en, voor zover bekend, geen schadelijke effecten heeft op het lichaam, wordt deze techniek bij voorkeur gebruikt voor het onderzoek van de foetus tijdens de zwangerschap (zie Figuur 1C).

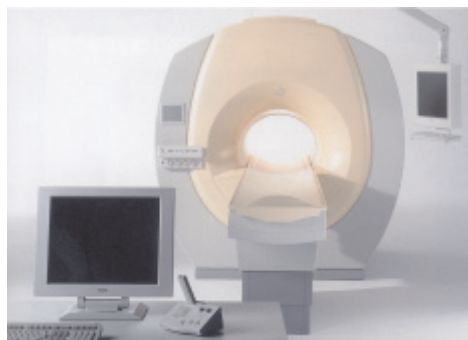
230

SPECT en PET zijn verwante methoden die gebruikmaken van stoffen die radioactieve straling uitzenden. De patiënt krijgt de radioactieve stof (isotoop) toegediend via een injectie in het bloed, waarna deze zich in bepaalde lichaamsdelen nestelt. Waar de isotoop zich heeft verzameld, kan vervolgens gemeten worden. Afhankelijk van het soort radioactieve stof dat wordt toegediend, kan SPECT/PET worden gebruikt voor onder andere het aantonen van hart- en vaatziekten en tumoren. Met name voor het opsporen van uitzaaiingen in het lichaam zijn SPECT en PET beter geschikt dan conventionele röntgen- of CT-scans. Doordat ook concentraties van bepaalde chemische stoffen in de hersenen kunnen worden gemeten, spelen deze afbeeldingstechnieken tevens een voorname rol bij wetenschappelijk hersenonderzoek en het aantonen van verschillende hersenaandoeningen (zoals de ziekte van Parkinson, zie Figuur 1D, en de ziekte van Alzheimer).



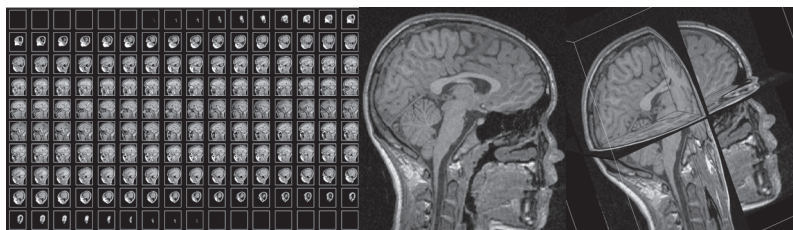
Figuur 1: röntgenopname van de borstkas (A); enkele dwarsdoorsneden van het hoofd met CT (B); echoscopie van een foetus (C); PET-scans van een gezonde vrijwilliger en een Parkinson-patiënt (D). De scans tonen aan dat er in de hersengebieden aangegeven door de witte pijlen bij de Parkinson-patiënt een verminderde concentratie van een bepaalde chemische stof (dopamine) is.

Voor een MRI-onderzoek wordt de persoon in een scannertunnel geschoven, die bestaat uit een holle magneet (Figuur 2). Door het sterke magnetenveld in de tunnel raken waterstofdeeltjes in de weefsels van het lichaam gemagnetiseerd. Vervolgens wordt de persoon in de tunnel blootgesteld aan radiogolven, waardoor de waterstofdeeltjes energie gaan opnemen. Na beëindiging van deze radiogolven wordt de opgenomen energie in het lichaam weer vrij-



Figuur 2: Een MRI-scanner

gegeven, ook in de vorm van radiogolven. Afhankelijk van het weefseltype zijn er kleine verschillen in de golflengte van de uitgezonden signalen. De golflengte van de uitgezonden radiosignalen verschilt ook per plaats binnen de scannertunnel. Op basis van golflengte-informatie van de ontvangen signalen kan de computer van de MRI-scanner plakjes van lichaamsdelen tekenen, zoals bijvoorbeeld van het hoofd (Figuur 3). Ideaal aan deze techniek is dat zij volstrekt ongevaarlijk is. Alle effecten op het lichaam worden weer volledig ongedaan gemaakt als de persoon het magneetveld verlaat.



Figuur 3: MRI-scans van het hoofd; respectievelijk een serie dwarsdoorsneden van links naar rechts (A), een enkele dwarsdoorsnede (B) en drie dwarsdoorsneden loodrecht op elkaar (C).

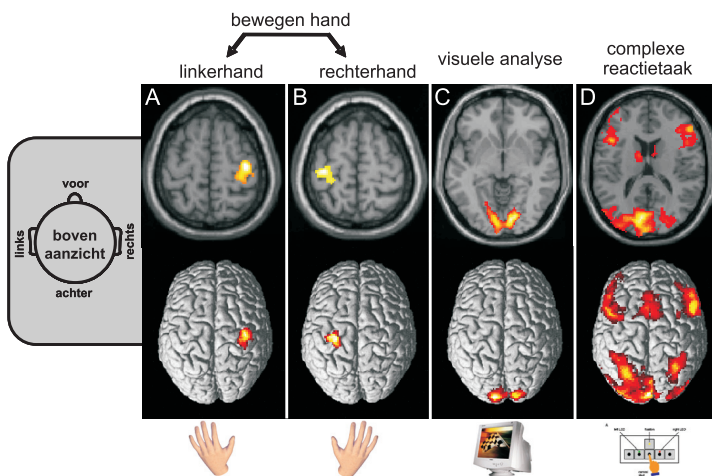
In de MRI-scans worden weefseltypen weergegeven door verschillende grijswaarden. Bot en lucht zijn zwart, omdat deze (vrijwel) geen water bevatten en daardoor nauwelijks meetbare MRI-signalen afgeven. De MRI-scans kunnen direct op het oog worden beoordeeld, maar er kunnen ook met de hand of met behulp van een computer anatomische structuren worden ingetekend (Figuur 4). Op deze manier kan bijvoorbeeld de totale herseninhoud of de omvang van specifieke hersenstructuren worden berekend. Ook kunnen lokale diktebepalingen van de hersenschors worden uitgevoerd (de hersenschors is de buitenste laag van de hersenen, die het overgrote deel van de hersencellen bevat).

232

Naast het maken van anatomische afbeeldingen kan met MRI ook de hersenfunctie worden gemeten. Deze techniek wordt aangeduid als functionele MRI, of fMRI, en is gebaseerd op het feit dat hersendelen meer zuurstof gaan verbruiken naarmate ze actiever worden. Als reactie hierop wordt zuurstofrijk bloed naar deze gebieden in de hersenen gevoerd. Wanneer de persoon in de scanner een taak uitvoert, kan worden gemeten op welke plaatsen extra zuurstofvoorziening plaatsvindt. Dit geeft aan welke hersendelen van de persoon betrokken zijn bij het uitvoeren van de taak (Figuur 5).



Figuur 4: MRI-scan met intekening van de hersenen.



Figuur 5: Functionele MRI tijdens het maken van eenvoudige handbewegingen laat zien dat de linkerhand wordt aangestuurd door een gebied in de rechterhersenhalfrand (A) en de rechterhand door een gebied in de linkerhersenhalfrand (B). Tijdens het bekijken van plaatjes wordt het achterste deel van de hersenen actief (C), dit is de visuele hersenschors. Meer complexe taken, zoals bijvoorbeeld een taak waarbij de persoon iets moet onthouden of berekenen en dan moet kiezen tussen meerdere antwoordknopjes, vereisen een netwerk van samenwerkende hersendelen (D). Voor elke uitgevoerde taak tonen de bovenste plaatjes de gemeten functionele activatie in een geselecteerde plek van de hersenen en de onderste plaatjes dezelfde gemeten activatie op een driedimensionale reconstructie van de hersenen.

MRI-onderzoek bij tweelingen

Omdat de MRI-techniek geen schadelijk effecten op het lichaam heeft en uitstekende structurele en functionele beelden oplevert, heeft het Nederlands Tweelingen Register onlangs met behulp van MRI onderzoek gedaan naar veranderingen in de hersenstructuur die als gevolg van genetische en omgevingsinvloeden optreden bij depressie en *attention deficit/hyperactivity disorder* (ADHD).

Uit recent onderzoek is gebleken dat psychiatrische stoornissen (zoals depressie, ADHD, autisme of schizofrenie) veelal gepaard gaan met onderliggende veranderingen in de hersenstructuur en/of hersenfunctie. Het is ook bekend dat psychische problemen in het algemeen ontstaan door een combinatie van erfelijke (genetische) aanleg en blootstelling aan ongunstige omgevingsinvloeden. Bij omgevingsinvloeden kan men bijvoorbeeld denken aan contact met giftige stoffen, problemen voor, tijdens of direct na de geboorte, maar ook aan het meemaken van ernstige gebeurtenissen, zoals het verlies van een baan, echtscheiding etc. Laten we als voorbeeld depressie nemen: iemand kan een verhoogde erfelijke aanleg hebben om een depressie te krijgen, maar pas echt depressief worden nadat hij een ernstige gebeurtenis heeft meegemaakt. Iemand met een lage erfelijke aanleg voor depressiviteit zal daarentegen relatief minder snel depressief raken na een ernstige gebeurtenis. MRI-onderzoek bij tweelingen kan inzichtelijk maken welke hersenveranderingen horen bij een erfelijke aanleg voor depressie en welke het gevolg zijn van omgevingsinvloeden. Als we weten dat de erfelijk aanleg voor depressie gepaard gaat met veranderingen in bepaalde hersenstructuren, kunnen we ons in de zoektocht naar risicogenen richten op kandidaat-genen waarvan bekend is dat ze de ontwikkeling van deze hersengebieden beïnvloeden. Als we tegelijkertijd weten dat omgevingsinvloeden op depressie gepaard gaan met veranderingen in (andere) hersenstructuren, kunnen we ons richten op de omgevingsinvloeden die vooral van invloed zijn op deze hersengebieden. Het is bijvoorbeeld bekend dat bepaalde hersendelen extra gevoelig zijn voor zuurstoftekort bij de geboorte.

234

Voor het MRI-tweelingonderzoek naar psychische stoornissen worden eeniige tweelingparen uit het Nederlands Tweelingen Register geselecteerd op basis van zeer lage of juist zeer hoge scores op vragenlijsten met betrekking tot het te onderzoeken psychische probleem. Voor depressie en ADHD worden die scores berekend aan de hand van antwoorden op vragen als in de onderstaande tabel:

Voorbeelden van vragenlijstitems:

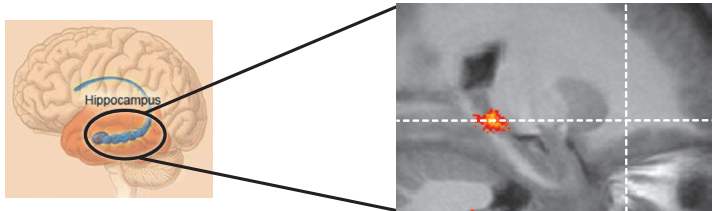
<i>Depressiviteit</i>	<i>ADHD</i>
Piekt over nare dingen	Gedraagt zich te jong voor zijn/haar leeftijd
Voelt zich gespannen	Kan zich niet concentreren
Is in de war	Kan niet stil zitten, onrustig of overactief
Is bang	Impulsief of handelt zonder na te denken
Voelt zich onrustig	Kijkt met een lege of 'wezenloze' blik
Maakt zich zorgen	Zenuwachtige bewegingen of trekkingen
etc.	etc.

Gebaseerd op de vragenlijstcores wordt een onderverdeling gemaakt in drie groepen: een groep tweelingparen waarvan beide helften een hoog risico lopen op het onderzochte psychische probleem (deze groep wordt aangeduid als 'concordant hoog'), een groep tweelingparen waarvan beide helften laag scoren op het probleem (de groep 'concordant laag'), en een groep tweelingparen waarbij de ene tweelinghelft hoog en de andere laag scoort (de groep 'discordant'). Bij de concordant hoge paren ligt de oorzaak van het psychische probleem hoogstwaarschijnlijk in de erfelijke aanleg. De tweelingen zijn immers genetisch identiek en hebben beide hetzelfde probleem. De concordant lage paren daarentegen hebben waarschijnlijk geen erfelijke aanleg voor het krijgen van een depressie. Bij geen van beide doet het psychische probleem zich voor. Door de MRI-hersenbeelden van de concordant hoge paren (erfelijk belast) te vergelijken met die van de concordant lage paren (erfelijk onbelast) krijgen we een beeld van de hersenveranderingen die een erfelijke oorsprong hebben. Bij discordante paren doet het probleem zich maar bij één van de twee voor. Omdat de tweelingen eeneiig zijn, kan dat alleen maar veroorzaakt zijn door nadelige omgevingsinvloeden waaraan alleen de hoog scorende tweelinghelft heeft blootgestaan. Een vergelijking van de MRI-hersenbeelden van de hoog en de laag scorende tweelinghelft geeft derhalve een beeld van hersenveranderingen die hun oorsprong hebben in omgevingsinvloeden.

Resultaten van de MRI-tweelingstudie naar depressie

De vergelijking van MRI-hersenaafbeeldingen van paren met een laag en hoog erfelijk risico leverde geen aantoonbare verschillen in hersenstructuur op. Dit is een aanwijzing dat de risicogenen voor depressie niet leiden tot veranderingen in de hersenstructuur. De vergelijking van MRI-hersenaafbeeldingen van discordante paren leverde wel een verschil op: ten opzichte van hun laag scorende tweelingbroer of -zus vertoonden alle tweelingen die hoog scoorden op depressiviteit een verkleining van een deel van de linkerhippocampus (Figuur 6). Omdat de tweelingen genetisch identiek zijn, moet dit zijn veroorzaakt

door omgevingsinvloeden die slechts één van de tweelingen heeft getroffen (bijvoorbeeld één of meerdere nare gebeurtenissen).



Figuur 6: Links een schets van een hersenhelft met de hippocampus omcirkeld. Rechts een MRI-uitvergroting van het gebied met relatieve volumeverkleining voor de tweelinghelften van discordante paren die hoog scoren op symptomen van depressiviteit (aangegeven door het assenkruis).

Eenzelfde verkleining van de linkerhippocampus is ook gevonden bij oorlogsveteranen met een posttraumatische stressstoornis. Langdurige stress is een mogelijke verklaring voor de verkleining van de hippocampus. Stress leidt tot een verhoogde productie van stresshormonen (met name cortisol) in het bloed, die celsterfte in de hippocampus kunnen veroorzaken. Normaal remt de hippocampus de productie van deze stresshormonen, maar naarmate de hippocampus verder beschadigd raakt, lukt dat minder goed. Er treedt een neerwaartse spiraal op, waarbij een ontremde productie van het stresshormoon tot nog meer celsterfte in de hippocampus leidt etc. Deze vicieuze cirkel kan echter worden doorbroken. Er zijn overtuigende aanwijzingen dat behandeling met antidepressieve medicatie het hippocampusvolume weer groter kan maken.

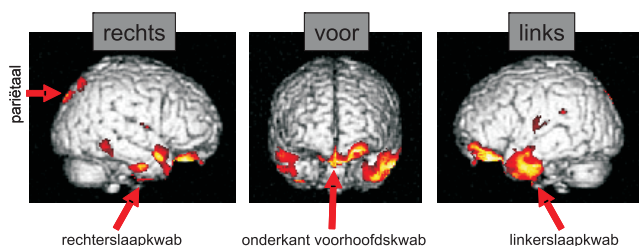
236

De hippocampus is een belangrijke structuur die betrokken is bij geheugenfuncties van de hersenen. Het verband tussen verandering van de hippocampus en depressiviteit ligt mogelijk in het feit dat de hippocampus voornamelijk betrokken is bij het geheugen voor emotioneel neutrale gebeurtenissen, terwijl andere hersengebieden juist belangrijker zijn voor het emotioneel geladen geheugen (zoals herinneringen aan negatieve levensgebeurtenissen). Bij een verstoring van de hippocampusfunctie kunnen emotioneel (negatief) geladen herinneringen de boventoon krijgen, wat kan leiden tot symptomen van depressiviteit.

Resultaten van de MRI-tweelingstudie naar ADHD

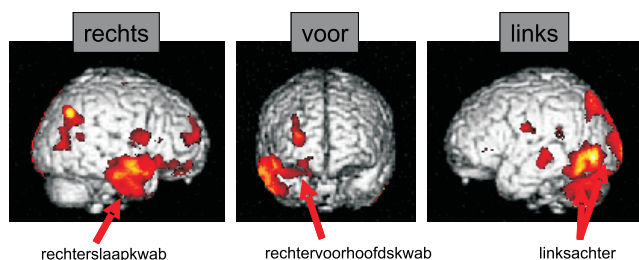
Op dezelfde manier als bij depressie hebben we ook een MRI-tweelingonderzoek naar ADHD gedaan. Daarbij werden veel meer hersenveranderingen ge-

vonden. Uit de MRI-vergelijking tussen paren die concordant hoog of concordant laag scoorden op een aandachtsproblemenschaal, kwam naar voren dat het erfelijk risico op ADHD leidt tot verkleiningen in de linker- en rechterslaapkwab, de onderkant van de voorhoofdskwab en de achterste pariëtaale hersengebieden (Figuur 7).



Figuur 7: Hersengebieden die een relatieve verkleining vertonen bij tweelingparen die concordant hoog scoren voor ADHD-symptomen ten opzichte van paren die concordant laag scoren voor ADHD-symptomen.

Bij discordante tweelingparen vertoonden de tweelinghelften met veel aandachtsproblemen ten opzichte van hun broer of zus zonder die problemen een relatieve verkleining in de rechterslaapkwab en de onderkant van de rechtervoorhoofdskwab en in een derde gebied in de linkerachterzijde van de hersenen (Figuur 8).



Figuur 8: Hersengebieden die een relatieve verkleining vertonen bij de tweelinghelften die hoog scoren op ADHD-symptomen ten opzichte van hun laag scorende tweelingbroer of -zus.

Hieruit kunnen we concluderen dat zowel genetische factoren als omgevingsinvloeden op het risico van ADHD leiden tot veranderingen in de hersenstructuur. Er zijn echter verschillen tussen de effecten van deze twee typen factoren, zowel ten aanzien van de omvang van de veranderingen als van de

betrokkenheid van de linker- en rechterhersenhelft. Omgevingsinvloeden lijken vooral de rechterhersenhelft te raken, terwijl een erfelijke aanleg voor ADHD effecten op beide hersenhelften heeft. Naast deze veranderingen in de grijze-stoflagen (de delen van de hersenen waarin zich de hersencellen bevinden) is er ook gezocht naar veranderingen in de witte stof (de delen van de hersenen met zenuwvezels die de communicatie tussen de hersengebieden verzorgen). Een opvallende bevinding hierbij was dat het volume van de lagen zenuwvezels voor overdracht van visuele (optische) informatie tussen de linker- en rechterhersenhelft bij genetisch bepaalde aandachtsproblemen was afgenomen, maar dat dit niet werd gevonden bij aandachtsproblemen ten gevolge van omgevingsfactoren.

Het is aannemelijk dat er een relatie is tussen de betrokken hersenstructuren en de aandachtsproblemen en hyperactiviteit (impulsiviteit), aangezien de aangedane hersengebieden, en de zenuwvezels tussen de gebieden, een rol spelen bij visuele informatieverwerking en het richten van de aandacht. Verder zijn de voorhoofdskwabben belangrijk voor de impulscontrole (bij jonge kinderen is het voorste deel van de hersenen, inclusief de onderkant van de voorhoofdskwab, bijvoorbeeld nog niet volledig ontwikkeld: ze zijn hierdoor ook impulsiever dan volwassenen). De theorie is dat deze hersengebieden een gezamenlijk netwerk in de hersenen vormen, dat zorg draagt voor het vasthouden en het verplaatsen van onze aandacht en voor het onderdrukken van afleidende prikkels. De MRI-bevindingen wijzen erop dat dit netwerk bij tweelingen met veel aandachtsproblemen is verstoord, maar dat de verstoring onder invloed van erfelijke en omgevingsfactoren deels op verschillende plaatsen in dit netwerk optreedt.

Conclusie

238 Met behulp van de MRI-techniek kunnen heel gedetailleerde plaatjes van de hersenstructuur (en hersenfunctie) gemaakt worden. Op basis van (met name) MRI-studies is er steeds meer bewijs dat psychische problemen gepaard gaan met veranderingen in de hersenstructuur en/of de hersenfunctie. Deze veranderingen ontstaan door een combinatie van erfelijke aanleg en ongunstige omgevingsinvloeden. Met MRI-onderzoek bij tweelingen kunnen de hersenveranderingen die het gevolg zijn van erfelijk aanleg worden onderscheiden van de hersenveranderingen die het gevolg zijn van de omgeving. Toekomstig onderzoek moet de relevante erfelijke en omgevingsinvloeden nu verder in kaart brengen.