



Overgewicht krijgt eindelijk hersenen

Te lang is onderzoek naar overgewicht beperkt gebleven tot het lichaam. De invloed van de hersenen was nauwelijks zichtbaar. Een nieuw en verrassend samenwerkingsverband van de afdelingen Endocrinologie en Metabolisme, Vasculaire Geneeskunde, Psychiatrie, Neurologie, Radiologie en Nucleaire Geneeskunde gaat nu vooral de dikmakende relaties tussen brein en lichaam onderzoeken. Over obesitas, eetverslaving, darmen die praten met het brein en hersenen die communiceren met de lever.

In het obesitasonderzoek lijkt de mens onthoofd. 'Er wordt enorm veel research gedaan naar het te dikke lichaam', zegt internist Mireille Serlie van de Afdeling Endocrinologie en Metabolisme, 'maar het hoofd wordt daar niet of nauwelijks bij betrokken. Dat is opmerkelijk, omdat uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat die relatie enorm belangrijk is.'

Samen met Jan Booij, die als hoogleraar Experimentele Nucleaire Geneeskunde is gespecialiseerd in neuropsychiatrische aandoeningen, en MRI-fysicus Aart Nederveen van de afdeling Radiologie is Serlie nu bezig een omvattend onderzoeksprogramma op te zetten waarbij juist die wisselwerking tussen lichaam en brein centraal staat. 'We willen de kennisexplosie die dierexperimentele studies opleveren, toetsen en vertalen naar de mens', zegt Serlie. 'Dat vraagt om nieuw en grensoverschrijdend onderzoek.'

De samenwerking met Booij is daarvan een direct bewijs. Booij heeft de afgelopen jaren vooral gekeken naar de dopamine- en serotoninehuishouding in het hoofd van drugsverslaafden. 'Dopamine en serotonine zijn neurotransmitters, signaalstoffen in het brein', zegt hij. 'We zien bij drugsverslaafden een ander activatiepatroon dan bij niet-drugsverslaafden. Dopamine heeft te maken met het gevoel van beloning. Opmerkelijk veel drugsverslaafden hebben een laag dopamineniveau, waardoor de hunkering naar beloning en de gevoeligheid voor verslaving waarschijnlijk toeneemt.'

De laatste jaren dringt de vraag zich op, of obesitas misschien ook een vorm van verslaving is. Een eetversla-

ving. Want vrijwel iedere obese patiënt wil afvallen, net zoals vrijwel iedere roker en drugsgebruiker graag zou willen stoppen. Toch lukt dat zelden. Booij: 'We gaan kijken in de hersenen van obese patiënten of hun dopaminepatronen vergelijkbaar zijn met de patronen die we bij drugsgebruikers hebben gevonden. We willen weten of hunkering, beloning en verslaving een rol spelen in het ontstaan en het blijven bestaan van obesitas.'

METABOOL SYNDROOM

Niet alleen de hypothese van de eetverslaving wordt onderzocht. Ook de communicatie tussen lichaam en brein wordt in beeld gebracht. Serlie: 'De hersenen hebben zowel invloed op de suikerstofwisseling als op de vetstofwisseling. Druppel een bepaald stofje in het brein van een muis of rat en er treden onmiddellijk veranderingen op in de suiker- en vetuithouding in het lichaam.'

Andersom gebeurt dat ook. Serlie: 'Druppel wat vet in de darm en de suikerproductie in de lever van het dier neemt onmiddellijk af. Dat signaal loopt niet via het bloed, maar rechtstreeks via het brein. In theorie is het mogelijk dat het signaal tussen de hersenen en de darm bij obese mensen minder uitgesproken is, wat kan leiden tot verhoogde bloedsuikers na de maaltijd. Misschien leidt dat tot langer en meer eten, omdat ook de verzadiging voor een deel via dit systeem loopt. Dat zijn hypothesen die onderzocht moeten worden. Het is een breed en omvattend onderzoeksveld dat op dierexperimenteel terrein al ver is gevorderd, maar waarbij de bevestiging in menselijk onderzoek nog mijlenver achter loopt.'

Serlie is gespecialiseerd in het menselijk metabolisme, in de vet-, suiker- en energiehouding in de mens: 'Bij heel dikke personen is dat metabolisme meestal sterk verstoord en zien we vaak een combinatie van verhoogde bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte en suikerziekte. Dat noemen we het metabool syndroom. Maar dat loopt niet één op één. Ongeveer dertig procent van de heel dikke mensen heeft géén metabool syndroom en is eigenlijk redelijk gezond. Waarom ontwikkelt zeventig procent wel een metabool syndroom en dertig procent niet? Ligt de verklaring hiervoor gedeeltelijk in de hersenen? Functioneert hun dopamine- of serotoninesysteem anders? Is er sprake van een afwijkende activiteit in de hypothalamus, een onderdeel van de hersenen dat in dierexperimenteel onderzoek uiterst belangrijk is bij de regulatie van de suiker- en vetstofwisseling? Dit laatste gaan we met MRI-fysicus Nedeveen onderzoeken.'

UNIEKE MOGELIJKHEDEN

Voor het onderzoek bij mensen bestaan al concrete ideeën. In samenwerking met de bariatrische chirurgie in het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem wordt bijvoorbeeld het metabolisme van extreem dikke mensen onderzocht. Serlie: 'Ze worden metabool volledig gekarakteriseerd en we combineren deze gegevens met neuroimaging, zeg maar breinsscans die informatie geven

over neurotransmitters en doorbloeding. Door de groep dikke mensen in te delen in metabool relatief gezond en metabool ongezond, kunnen we metabole paden identificeren die belangrijk zijn in het ontsporen van het metabolisme bij mensen met obesitas. Eventueel kunnen we bij de geopereerde patiënten na enige tijd het onderzoek herhalen om te zien welke veranderingen bij hen zijn ontstaan in metabolisme, neurotransmitters en doorbloedingspatronen in de hersenen.'

Booij noemt een voorbeeld dat aanhaakt bij al bestaand onderzoek dat door psychiater Damiaan Denys wordt uitgevoerd. 'Een aantal patiënten met een ernstige obsessieve compulsieve stoornis (OCD) wordt door Denys behandeld met diepe hersenstimulatie (DBS). Dit is een techniek waarbij elektroden de *nucleus accumbens* stimuleren, een hersengebiedje dat betrokken is bij het gevoel van beloning, en dat mogelijk ook het metabolisme kan beïnvloeden.'

Bij deze OCD-patiënten staat de stimulator niet voortdurend aan. Daardoor kun je de invloed van dit hersengebiedje op eetgedrag en metabolisme bestuderen. Booij: 'In feite heb je een aan- en uitknop, waardoor je de verschillen perfect in beeld kunt krijgen. Dat geeft ons unieke mogelijkheden voor onderzoek.'

PARKINSON

Serlie: 'Iets vergelijkbaars doen we met de afdeling Vasculaire Geneeskunde in samenwerking met Neurologie. Sommige patiënten met de ziekte van Parkinson worden behandeld met diepe hersenstimulatie, waarbij de stimulator eveneens aan en uit kan worden gezet.' Booij: 'Maar in dit geval vindt de stimulatie plaats in andere gebieden van de hersenen, gebieden die ook te maken hebben met de productie van dopamine. Die productie verandert waarschijnlijk als je de stimulator aanzet, waardoor je ook bij deze patiënten precies in beeld kunt brengen wat het effect is van een veranderde dopaminestoot op allerlei metabole veranderingen.' Dat die effecten er zijn, lijkt inmiddels wel duidelijk. Serlie: 'Het is bekend dat mensen die goed zijn ingesteld met diepe hersenstimulatie vaak dikker worden. Kennelijk verandert er iets in hun energiemetabolisme. Enerzijds kun je zeggen dat dit ligt aan minder energieverbruik doordat de spieren minder stijf zijn of aan meer voedselinname doordat ze lekkerder in hun vel zitten, maar je kunt even goed beweren dat die elektrische stimulatie via het dopaminerge systeem een direct effect heeft op het metabolisme. Dat zijn we momenteel aan het onderzoeken.'

Er liggen veel hypothesen klaar om getoetst te worden, met ongetwijfeld verrassende uitslagen, zo menen de onderzoekers. 'Obesitas en de metabole gevolgen ervan vormen een bijzonder complex probleem', zegt Serlie. 'De oorzaak of oplossing vinden we niet in één eiwit of gen. We moeten kijken naar brede, ingewikkelde processen met allerlei terugkoppelingsmechanismen en daarbij vooral de hersenen niet over het hoofd zien. Die richting zijn we nu net ingeslagen.'

FOTO: VINCENT VAN DEN HOOGEN/
HOLLANDE HOOGTE

Pieter Lomans