



In het muizenlab in Rotterdam zoeken wetenschappers de oorzaken van zwakzinnigheid

Muizen en mensen

Om werkelijk te begrijpen wat er in het brein van mensen fout kan gaan, blijft wetenschappelijk onderzoek met muizen en ratten van onschatbare waarde

José van der Sman

Kijk, dit zijn de goedgezonden, die krijg je bijna niet kwaad.' Sietse de Boer wijst op een rij kooitjes met kleine bruine muisjes die door schoon zaagsel schuifelen en zich niets lijken aan te trekken van de twee volwassen mensen die hun rust komen verstoren. Hoewel, rust? In de kleine kamer, waarvan De Boer bij binnenkomst zegt 'dit is de fok' omdat hier de muizen en ratten voor zijn onderzoek worden gefokt, staat redelijk luid de radio aan. 'Ze hebben graag omgevingsgeluid,' vertelt de Groningse gedragsfysioloog en neurobioloog, die na jaren onderzoek zijn proefdieren door en door kent. Dus krijg je ze omgevingsgeluid, ook al is het Radio 3. Zoals ze hier in het Instituut voor Gedrags- en Neurowetenschappen van de Rijksuniversiteit Groningen

ook kunstmatig licht en donker krijgen, afgestemd op hun natuurlijke bioritme. Sietse de Boer (51) en zijn medewerkers doen in Groningen sinds jaar en dag onderzoek naar agressie bij muizen en ratten, met de bedoeling om uiteindelijk meer te weten te komen over de neurobiologische achter-



Sietse de Boer:
'We weten nu heel zeker dat ongeremde agressie is aangeboren'

grond van agressie bij de mens. Muizen en ratten zijn bij uitstek geschikt voor dit soort onderzoek, omdat de werking van hun hersenen in heel veel opzichten overeenkomt met de werking van het menselijk brein. Proeven die onmogelijk bij mensen kunnen worden uitgevoerd, gebeuren daarom bij muizen en ratten.

'Onze proefdieren kunnen we fokken om bepaalde genetische eigenschappen af te zwakken of te versterken. We kunnen tegenwoordig rechtstreeks bepaalde genen in specifieke hersencellen naar believen aan- en uitzetten. We kunnen zandertjes bij ze inbouwen om permanent allerlei fysiologische reacties te meten. We kunnen stoffen in welomschreven

Foto: Leven Willemsse

Foto: Leven Willemsse

hersengebieden inbrengen om te bepalen wat voor effect dat heeft. We kunnen hun hersenen verwijderen, nog een tijdje in leven houden en minutieus op verschillende manieren onderzoeken. En intussen kunnen we de dieren ook aan allerlei oefeningen, uitdagingen en frustraties blootstellen om hun agressiviteit te beïnvloeden. Bij mensen is dit allemaal ondenkbaar,' aldus De Boer.

Hij is, dat zal duidelijk zijn, heilig overtuigd van het nut en de noodzaak van zijn werk met proefdieren: 'De wetenschappelijke onderzoeken met muizen en ratten die wij en anderen elders in de wereld uitvoeren, zijn onontbeerlijk om antwoorden te krijgen op grote vragen als: welke erfelijke factoren spelen een rol bij agressie? Waarom is de ene mens agressiever dan de andere? In hoeverre hebben omgevingsfactoren invloed op de agressie van een mens? Wat gaat er mis in het brein van iemand die regelmatig door het lint gaat? Valt er iets te doen tegen een extreme neiging tot agressie? Hoe kan agressief wandgedrag worden voorkomen of worden genezen?'

Domste muizen

Hoog in de toren van de Faculteit Geneeskunde van de Erasmus Universiteit Rotterdam is hoogleraar neurobiologie Ype Elgers-

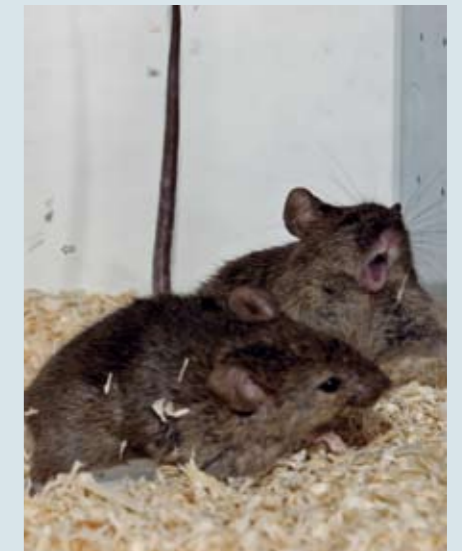
Testjes doen en dan goed kijken in de hersenen

De voor- en nadelen van onderzoek met muizen

Muizen en ratten worden veelvuldig gebruikt in wetenschappelijk onderzoek omdat ze makkelijk kunnen worden gefokt en gehouden. Bovendien zijn er grote anatomische overeenkomsten tussen de hersenen van muizen en die van mensen. Muizen en ratten zijn bovendien zeer geschikt om gedragstests mee te doen, wat belangrijk is voor onderzoek naar de werking van de hersenen en naar de invloed van breinproblemen op het gedrag.

Maar er zijn wel meer genetische verschillen dan aanvankelijk werd gedacht. Een internationaal team van onderzoekers heeft aangetoond dat muizen 20.210 voor eiwitten coderende genen bezitten, terwijl dat er bij de mens 19.042 zijn.

Volgens deze onderzoekers delen de muis en de mens 15.178 genen die ze van een gemeenschappelijke voorouder hebben geërfd, voordat de evolutionaire wegen van knaagdieren en primaten (de aap en de



Agressieve muizen vechten in Groningen

mens) zich van elkaar zouden scheiden.

Wetenschappers die met muizen en ratten werken, weten uit ervaring dat wat ze bij hun proefdieren ontdekken niet vanzelfsprekend ook opgaat voor de mens. De stap van muis naar mens is een grote en die moet voorzichtig worden gezet.

Maar de grote waarde van onderzoek bij muizen en ratten is dat die dieren goede aanwijzingen geven over hoe het bij de mens zou kunnen zijn. Ze zijn de richtingwijzers in de wetenschap.

sma niet minder overtuigd van het nut van zijn onderzoek bij muizen en ratten, hoewel hij zich met heel andere zaken bezighoudt dan agressie. Elgersma (45) en zijn medewerkers proberen meer te weten te komen over wat er gebeurt in het brein als we iets leren en onthouden.

Zoals De Boer onderzoek doet met wat hij zelf 'de meest agressieve muizen en ratten ter wereld' noemt, zo doet Elgersma onderzoek met 'de domste muizen die er bestaan'. Hij probeert erachter te komen wat er misgaat in de hersenen van kinderen die lijden aan de ziekte van Angelman, een zeldzame, maar zeer ernstige vorm van zwakzinnigheid. De kinderen die aan dit syndroom lijden, worden gezond geboren en ontwikkelen zich volko-



Ype Elgersma:
'We begrijpen nu waarom onze testmuizen zo ontzettend dom kunnen zijn'

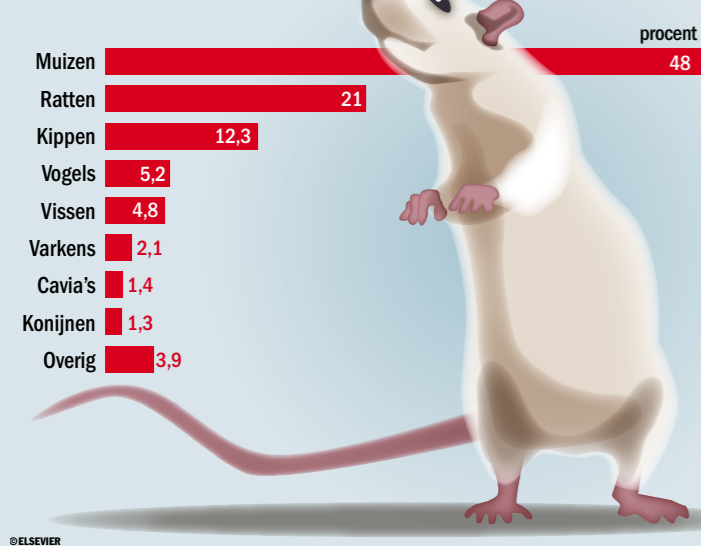
men normaal, tot ze een jaar of twee zijn. Dan gaat het ineens mis. Ze krijgen epilepsie, gaan slecht slapen, reageren niet goed meer op prikkels en blijven achter in hun motorische ontwikkeling. De gezonde groei van hun brein stagneert, ze leren er niets meer bij. Hoewel ze er normaal uitzien, blijven ze voor de rest van hun leven steken op het geestelijke niveau van een tweejarige. Ze leren dus ook niet praten.

Om erachter te komen wat er bij deze kinderen misgaat in het brein, heeft Elgersma muizen nodig. Want alle andere methoden van hersenonderzoek, zoals obductie van hersenen van overleden angelmanpatiënten, EEG's of hersenscans, bieden niet voldoende informatie om het mysterie te ontrafelen. 'Er

worden,' zegt Elgersma, 'tegenwoordig voortdurend genen gevonden die betrokken zijn bij ernstige erfelijke aandoeningen. Zo weten we dat het angelmansyndroom een erfelijke aandoening is die wordt veroorzaakt door een bepaalde genetische afwijking in de eicel van de moeder. Maar dan? Om te begrijpen wat er daarna in de hersenen van de angelmanpatiëntjes gebeurt, hebben we

Vooral knaagdieren

Proefdieren in 2008



Speuren naar ziekten

Gebruikt voor de wetenschap in 2008

	Muizen	Ratten
Ontwikkeling medicijnen	11.469	3.333
Studies schadelijke stoffen	437	-
Opsporen botulisme	380	-
Onderwijs en training	5.291	3.770
Onderzoek naar kanker	23.663	1.570
Onderzoek geestesziekten	18.530	2.307
Onderzoek hart & vaten	15.879	5.543
Andere ziekten mens	49.861	5.376
Lichamelijke kenmerken	590	258
Onderzoek gedrag dieren	1.048	261
Onderzoek ziekten dieren	218	11
Overige onderzoeken	21.286	5.601
Totaal	148.649	38.030

BRON: VOEDSEL EN WAREN AUTORITEIT

proefdieren nodig met hetzelfde genetische probleem. We kunnen dergelijke muizen fokken en observeren. Ze blijken dezelfde symptomen te ontwikkelen. Dus kunnen we verder gaan zoeken naar wát er op celniveau precies misgaat in het brein van deze muizen.'

Schildklier

In het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam probeert neurowetenschapper Anke Alkemade, in samenwerking met het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen, een zo mogelijk nog lastiger vraagstuk op te lossen met behulp van onderzoek bij muizen: hoe schildklierhormonen inwerken op het menselijk brein en waar het mis kan gaan. Alkemade: 'De hele regulatie van schildklierhormonen in de hersenen en andere organen is nog helemaal niet duidelijk. We moeten eerst zien te ontdekken hoe dit biologische systeem normaliter in elkaar zit. Om daarachter te komen, combineer ik onderzoek bij levende muizen met onderzoek aan hersenen van overleden mensen.'

Alkemade kijkt intussen natuurlijk ook naar waar het mis kan gaan in de huishouding van schildklierhormonen en wat voor ziektebeelden dat kan geven.

'We zien bijvoorbeeld dat muizen met een afwijking in een gen dat van belang is voor schildklierhormoonsignalen, heel mager kunnen worden, maar ook onhandig en nerveus. Toch is de hoeveelheid hormoon in hun bloed normaal. Mogelijk worden de problemen veroorzaakt door een verandering in de hersenen. Maar hoe gaat dat dan, en valt het ook te vertalen naar de mens? De puzzel blijkt razend ingewikkeld. Soms denken we iets te vinden, maar blijkt het toch een dood spoor. Langzaam maar zeker kunnen we wel steeds meer stukjes van de puzzel aan elkaar passen. Het is te hopen dat het onderzoek, met behulp van muizen, op den duur leidt tot

goede mogelijkheden om ernstige aandoeningen die samenhangen met schildklierhormonen te voorkomen of te behandelen,' zegt de neurowetenschapper. 'Maar we hebben nog een lange weg te gaan,' voegt ze er behoedzaam aan toe.

'En dit zijn de rotzakken,' zegt Sietse de Boer, terwijl hij naar de muizen wijst in een kooi waaraan een label met het opschrift SAL bungelt. SAL staat voor *Short Attack Latency* en betekent dat het hier om dieren gaat die buitensporig agressief zijn en die een binnendringer in hun kooi onmiddellijk zullen aanvallen, zelfs als het een vrouwtje betreft of een heel onbedreigend muisje dat rustig in de hoek blijft zitten. SAL-muizen vertonen ongeremde vormen van agressie met de bedoeling ernstig te verwonden of te doden. Zinloos geweld in de meest extreme vorm.

Een paar deuren verder worden ook met agressieve bruine ratten van bijna een halve kilo tests gedaan om precies het wat, waarom, waar, wanneer en waartoe van die extreme agressie te onderzoeken. Vroeger alleen met volwassen mannetjes, tegenwoordig ook met volwassen vrouwtjes en adolescenten.

De Boer: 'Het is duidelijk dat impulsieve, ongeremde agressie en gewelddadigheid worden aangeboren en niet aangeleerd. Uit beroemd sociaal-psychologisch onderzoek

van de Canadese kinderpsychiater Richard Tremblay blijkt dat 5 tot 8 procent van de kinderen vanaf de leeftijd van twee jaar problematisch agressief gedrag vertoont. Een deel van deze kinderen blijkt twintig jaar later buitensporig gewelddadig en crimineel te zijn. Dat zijn ze niet pas in de puberteit geworden, zoals vroeger werd aangenomen.'

In de onderzoeken met de muizen en ratten in Groningen is vast komen te staan dat de neiging tot ongeremde agressie inderdaad is aangeboren. De Boer heeft kunnen aantonen dat niet testosteron een biochemische hoofdrol speelt bij agressief gedrag, zoals lang werd aangenomen, maar dat er om genetische redenen problemen zijn met de serotoninehuishouding in het brein van agressieve muizen en ratten. Deze signaalstof speelt een belangrijke rol bij het overbrengen van informatie van het primitieve en impulsieve deel van de hersenen naar het denkende en lerende deel.

Serotonine

Dus wordt er achter een andere deur in het lab van Sietse de Boer inmiddels ook geëxperimenteerd met stoffen om de verstoorde serotoninehuishouding te corrigeren. De agressieve ratten krijgen die stoffen rechtstreeks in hun gewelddadige brein ingespoten. En zie, het blijkt te werken; het extreme en nietsontziende aanvalsgedrag van de dieren blijft achterwege. Maar zijn er ook andere, niet-medicamenteuze oplossingen denkbaar om dit gedrag te veranderen? Werken deze dan ook via dezelfde hersenmechanismen? Er moet nog veel gebeuren om dit uit te zoeken.

Dragen zijn onderzoeken bij aan het einde van agressie



Anke Alkemade:
'We proberen veel meer te weten te komen over schildklierhormonen'

bij de mens? De Boer begint te lachen: 'Dat zou ik wel willen, maar ik heb er geen illusies over. We weten nu beter hoe dit gedrag tot stand komt, wat er in de genen en de hersenen gebeurt. We weten ook dat er allerlei andere factoren in het leven kunnen meewerken om het erger te maken. Maar we hebben er nog altijd geen idee van hoe we het bij de mens moeten beteugelen, want de stap van proefdier naar mens is niet zomaar gezet. Dat gaat nog wel even duren. Het enige wat vaststaat, is dat er al op heel jonge leeftijd bij agressieve kinderen moet worden ingegrepen om latere ellende te voorkomen.'

Hippocampus

In het laboratorium van Ype Elgersma is een medewerkster geconcentreerd bezig een minuscule hippocampus uit de hersenen van een muisje machinaal in ragfijne plakjes van 0,4 millimeter te snijden. Ze kan de plakjes een etmaal in leven houden in artificiële hersenvloeistof die is verrijkt met zuurstof. In die tijd geeft ze bepaalde cellen in die plakjes kleine stroomstootjes, vergelijkbaar met normale hersenprikkels. Ze kan dan met behulp van geavanceerde apparatuur registreren hoe dit signaal wordt opgevangen en doorgegeven in het plakje hippocampus. Of juist niet wordt doorgegeven.

Elgersma en zijn medewerkers hebben op deze manier bij muizen ontdekt wat er wegens de genetische mutatie in de eicel van moeder precies misgaat in het brein. De fout zit in het enzym CaMKII, dat essentieel is om binnenkomende prikkels te verwerken en in het geheugen op te slaan. Dat enzym blijkt inactief. Muizen waarbij dit enzym wordt uitgeschakeld, leren er niets meer bij.

Dit blijkt duidelijk uit tests, zoals die in het waterbad. Dat is een klein bassin met een melkachtige vloeistof waarin de muisjes zwemmend een plateau moeten vinden waarop ze kunnen staan. Elgersman: 'Muizen kunnen wel zwemmen, maar houden niet van water. Ze leren dus al na een paar keer oefenen snel het plateau te vinden. Tenzij we het enzym uitschakelen, dan blijven ze in het bassin rondzwemmen alsof het de eerste keer is. Maar zet CaMKII weer aan en ze leren het plateau snel te vinden.'

Is er hoop voor angelmanpatiënten? 'Muizen zijn geen mensen,' benadrukt Elgersma. 'Wat bij muizen goed werkt, werkt niet vanzelfsprekend ook goed bij mensen. Er zijn ook voorbeelden van het tegendeel.' Hij wil dus niet te vroeg juichen. Toch wil hij proberen of hij met bestaande medicijnen angelmanpatiënten kan helpen. Maar dan moet hij die eerst uitgebreid bij zijn muizen testen. Ouders van patiënten met de ziekte van Angelman volgen zijn werk met spanning. Ze hopen dat Elgersma's muizen de weg zullen wijzen naar een beter leven voor hun kinderen. ■

Phil Nijhuis/Hollandse Hoopje

DE WEEK KENNIS

WETENSCHAPPELIJK NIEUWS SAMENGEVAT

ZEESPIEGEL Een kwart van de jaarlijkse stijging van de zeespiegel wordt veroorzaakt door **verdamping** van opgepompt grondwater. Dit melden onderzoekers van de Universiteit Utrecht en Deltares, een instituut dat is gespecialiseerd in waterbeheer in deltagebieden. Het gebruik van grondwater brengt extra water in de atmosfeer, dat uiteindelijk in de oceaan wordt opgeslagen. De hoeveelheid opgepompt grondwater is wereldwijd sinds 1960 verdubbeld.

DIPLOMA De kwaliteit van de examens is bij een op de drie scholen voor middelbare beroepsonderwijs (mbo) onder de maat, heeft de Onderwijsinspectie bekendgemaakt. Het **niveau** moet omhoog om de waarde van het diploma te garanderen. Ook



Inholland gaf studenten te makkelijk een diplomaploma

in het hoger beroepsonderwijs staat die waarde ter discussie, nu een onderzoekscommissie heeft geconstateerd dat bij hogeschool Inholland ruim 150 falende studenten via een geheim en veel te gemakkelijk traject toch aan een diploma zijn geholpen.

DIABETES Het ooit zo veelbelovende medicijn Avandia, bedoeld voor de behandeling van ouderdomsdiabetes, moet van de markt worden gehaald. Dit adviseert de Europese toezichthouder voor medicijnen EMA aan de Europese Commissie. De werkzame stof verbetert de gevoeligheid van het lichaam voor insuline, maar blijkt ook de kans op **hartfalen** en een hartinfarct te verhogen. In Nederland krijgen 18.000 patiënten met ernstige diabetes Avandia voorgeschreven.

DEMENTIE Het aantal dementiepatiënten zal in Nederland de komende veertig jaar **verdubbelen** tot een half miljoen, zo blijkt uit het World Alzheimer Report 2010. Ook

de kosten van dementie, die nu op 7,5 miljard euro worden geschat, zullen navenant stijgen. Bovendien zullen er over veertig jaar vanwege de vergrijzing minder mensen beschikbaar zijn die, al dan niet betaald, voor de dementerenden kunnen zorgen, waarschuwt Gea Broekema, directeur van de stichting Alzheimer Nederland.

OLIERAMP Het olielek in de Golf van Mexico is definitief dicht, zegt Thad Allen, admiraal van de Amerikaanse kustwacht. Behalve de schade aan natuur en milieu, heeft de ramp ook **psychisch lijden** veroorzaakt onder inwoners, melden psychiaters in de regio. Vooral mensen die zich zorgen maken over hun broodwinning kampen met chronische angst, stress, verdriet, depressie, zelfmoordneigingen en drankmisbruik.

BABYSTERFTE Van het mooie voornemen van CDA-minister van Volksgezondheid Ab Klink om de hoge babysterfte in Nederland van 400 naar 200 baby's per jaar **terug te dringen**, komt niets terecht, omdat hij er niet genoeg geld voor wil uittrekken. Dit zeggen de verenigingen van verloskundigen en gynaecologen. Die hadden samen met de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen berekend dat het 0,25 miljard euro zou kosten om de doelstelling te halen. Maar de

minister wil er niet meer dan 62 miljoen voor uittrekken.

TAAL Kinderen met een taalachterstand hebben vaak andere **problemen** dan wordt aangenomen, ontdekte orthopedagoog Anne Keegstra van de Rijksuniversiteit Groningen. Vaak hebben ze een slecht gehoor of een algehele achterstand in de ontwikkeling. Taalstimuleringsprogramma's zijn voor deze kinderen dus niet de juiste oplossing.

HOMO ERECTUS De aanname dat onze voorouder Homo erectus wel 1,85 meter kon worden, is waarschijnlijk **onjuist**, zegt de Amerikaanse antropoloog Ronda Graves uit Florida. Volgens berekeningen van haar onderzoeksteam werd de gemiddelde man anderhalf miljoen jaar geleden niet langer dan 1,63 meter. José van der Sman

Voor het laatste nieuws: www.elsevier.nl/wetenschap