



## Geneeskunde

Er hoeft maar iets kleins te gebeuren, een lichtflits of iets hormonaals, en de migraine begint. Een wiskundig bioloog, een natuurkundige en een neuroloog willen weten hoe.

Door Jannetje Koelewijn

**W**onderlijk toeval. Een wiskundig bioloog, een natuurkundige en een neuroloog leren elkaar kennen door dat ze alle drie een Spinozapremie krijgen. Ze gaan samen onderzoek naar migraine doen. En?

Zes jaar later hopen ze op een publicatie in *Nature of Cell* of een ander toptijdschrift. Daarin willen ze beschrijven welke signalen in de hersenen een migraineaanval voorspellen, ver voordat die begint.

De neuroloog is Michel Ferrari van het UMC Leiden, die als eerste migrainegenen identificeerde en daarmee internationaal een vooraanstaand migrainespecialist werd. „Migraine”, zei hij in 2009, „is een ziekte waarbij iemand op een onvoorspelbaar moment en om onbekende redenen een aanval krijgt die drie dagen kan aanhouden, waarna de toestand om onbekende redenen weer normaliseert. Wat ik wil weten: waarom treedt die aanval op.”

De natuurkundige die tegelijk met hem de Spinozapremie kreeg is Albert van den Berg van de Universiteit Twente, de man van de *lab-on-a-chip* waarmee met nanotechnologie lichaamsvocht kan worden geanalyseerd. „Met die techniek”, zei Ferrari in 2009, „kunnen we de bloedwaarden van patiënten van uur tot uur in kaart brengen.”

Dan de inbreng van Marten Scheffer, de wiskundig bioloog. Die is misschien wel het opmerkelijkst. Scheffer heeft zijn sporen verdiend met de ontwikkeling van een wiskundig model dat voorspelt wanneer een meertje troebel of helder wordt. Het model kan worden toegepast op andere complexe systemen, mensenmassa's bijvoorbeeld. Het voorspelt dan het moment waarop er paniek uitbreekt.

Dát model, bedachten de Spinozapremiewinnaars in 2009, zou ook bruikbaar kunnen zijn voor de hersenen. Het zou kunnen voorspellen wanneer de zenuwcellen een toestand bereiken die tot mi-

# Wat komt er vóór de pijn van migraine?

## WAAR KOMT DE PIJN VANDAAN?

### Experimenten om aanvallen te voorkomen

De hersenen zijn gevoelloos, dus waar komt de pijn bij migraine vandaan? Recente studies laten zien dat die wordt veroorzaakt door **activering van de vijfde hersenzenuw**, wat samengaat met een prikkeling van de zenuwuiteinden rond de bloedvaten in de hersenvliezen. Tegelijkertijd neemt de onderdrukking van de pijngeleiding in de hersenstam naar hoger gelegen pijn-percipierende hersende-

len als de thalamus tijdelijk af. De zenuwboodschapperstof **CGRP** speelt hier een belangrijke rol bij. Medicijnen als sumatriptan remmen onder andere de afgifte van CGRP en kunnen zo een aanval onderdrukken. Op dit moment wordt er geëxperimenteerd met het eens per drie maanden inspuiten van **anti-lichamen** tegen CGRP of CGRP-receptoren, waardoor aanvallen voorkomen kunnen worden.

graine leidt. Ferrari toen: „Marten kan uitrekenen wanneer het omslagpunt komt en vertelt ons hoe het gekeerd kan worden.”

Is die verwachting uitgekomen?

„Ja”, zegt Scheffer nu. „Het belangrijkste dat we kunnen melden is dat onze intuïtie van zes jaar geleden...”

Ferrari: „...blijkt te kloppen.”

Scheffer: „En dat is dat migraine ontstaat als je hersenen in de buurt van een kantelpunt zijn. Dan hoeft er maar iets kleins te gebeuren, een lichtflits of iets hormonaals, en de aanval begint. Maar je zat dus al op het randje. We hebben nu een paar ideeën ontwikkeld hoe je kunt meten of je in de buurt van dat kritieke punt komt.”

Ferrari: „Want daar zijn wij in geïnteresseerd. Niet in wat er tijdens de aanval gebeurt, maar in de uren of dagen ervoor.”

Ze zitten op het terras van The Faculty Club op de campus van de Universiteit Twente, de lente is begonnen. Eerder op de dag waren er presentaties van de promovendi en postdocs die ze op hun onderzoek hebben gezet. Zo'n bijeenkomst is er ieder jaar, maar de promovendi en postdocs zien elkaar vaker. Ze komen uit uiteenlopende disciplines - elektrotechniek, nanotechnologie, neurologie, neurofysiologie, neurobiologie, moleculaire biologie, genetica - en alleen al daardoor leidt hun samenwerking, zeggen de drie mannen, tot onverwachte inzichten.

Ferrari, de neuroloog: „Het is net als bij de NASA, toen ze die raketten naar de maan stuurden. De nevenopbrengst was de ontwikkeling van allerlei nieuwe technieken. En bij ons, het gaat om migraine, maar daarnaast ontwikkelen we dingen als - tegen Van den Berg, de natuurkundige - „jouw glutamaatmeter.” Glutamaat is een belangrijke neurotransmitter.

Van den Berg: „Ik zou anders nooit geweten hebben dat zo'n meter nodig was.”

Ferrari: „Dat bedoel ik.”

Van den Berg: „Er zijn meer stoffen die we straks op onze manier kunnen analyseren.”

Ferrari: „Albert is in staat om in zo'n

klein muizenbreintje” - hij houdt zijn duim en wijsvinger bij elkaar - „zes of acht meetprobes te stoppen. Zonder hem had ik nooit geweten dat het mogelijk was.”

Van den Berg: „We gaan ook stukjes hersenweefsel op een chip zetten, of stukjes huid die we met stamceltechnieken hebben laten differentiëren naar hersenweefsel. Daar kunnen we dan aan gaan meten.”

Scheffer: „Een nieuwe richting in het stamcelonderzoek.”

Van den Berg: „We hebben er net een Europese subsidie van 2,5 miljoen euro voor gekregen. We zouden een *brain-on-a-chip* kunnen maken en daar dan migraine-onderzoek op doen.”

Ferrari: „A migraine-brain.”

Van den Berg: „A migraine-brain-on-a-chip.”

Een van de postdocs, een ingenieur die gespecialiseerd is in de signaalverwerking in de hersenen, heeft in zijn presentatie laten zien dat de eeg's van mensen met migraine die naar een lichtflits hebben gekeken er anders uitzien dan bij mensen zonder migraine. Een neuroloog in opleiding liet iets vergelijkbaars zien, namelijk dat de elektrische stroompjes in de hersenen van epilepsiepatiënten na een magnetisch pulstje langer dan normaal blijven oscilleren. Het idee is dat het bij mensen met migraine ook zo is. Migraine en epilepsie - en ook depressie, zegt Ferrari - hebben waarschijnlijk een deels gemeenschappelijke onderliggende oorzaak.

Betekent het dat de hersenen van mensen met migraine na zo'n puls of lichtflits inderdaad te vergelijken zijn met een meertje waarin het evenwicht verstoord raakt?

Ferrari vindt dat wat al te simpel gedacht. Daarvoor, zegt hij, bestaan de hersenen toch teveel uit verschillende compartimenten. Die communiceren wel met elkaar, maar werken individueel.

Scheffer zegt: „De besmettelijkheid van een oscillatie, dat speelt toch wel een beetje bij migraine. Als je naar de wiskunde ervan kijkt, lijkt het op het omvallen van





ILLUSTRATIE GETTY IMAGES / BEWERKING FOTODIENST NRC

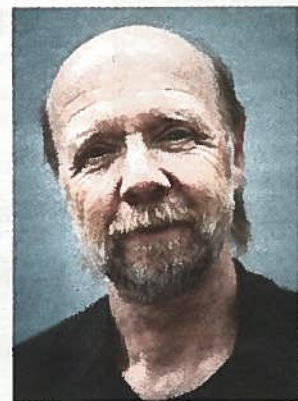
## DRIE WETENSCHAPPERS

### Drie disciplines

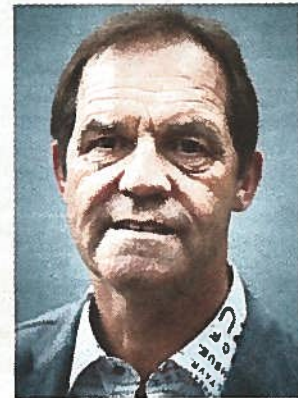
**Marten Scheffer** (1958) is hoogleraar ecologie en waterkwaliteit aan de Universiteit Wageningen. Hij ontwikkelde wiskundige modellen die de evenwichtstoestanden – troebel of helder – in een meertje voorspellen. Die modellen zijn ook bruikbaar voor andere complexe systemen.

**Albert van den Berg** (1957) is hoogleraar sensorsystemen voor biomedische en milieutoepassingen aan de Universiteit Twente. Hij ontwikkelde sensoren voor het monitoren van medicijnen (lithium) in bloed en het meten van de vruchtbaarheid van zaadvloeistof. Ook ontwikkelde hij nanosensoren voor de vroege diagnostiek van ziekten als kanker.

**Michel Ferrari** (1954) is hoogleraar neurologie in het Leids UMC. Hij identificeerde migrainegenen en was betrokken bij de ontwikkeling van medicijnen die een migraineaanval kunnen onderdrukken.



FOTOS KEES VAN DE VEEN



banken in een financiële crisis, of op het ontstaan van sociale onrust. De zaak staat op scherp, er gebeurt iets en hup, daar gaat de hele handel, als een rij dominostenen. Maar misschien – hij kijkt naar Ferrari – „speelt Michels beroepstrots op als je de hersenen met een meertje vergelijkt.”

Hoe zit het volgens Ferrari dan met dat evenwicht in de hersenen en het omslagpunt dat tot migraine leidt?

Ferrari: „De aanleg voor migraine is erfelijk, daar twifelen we niet aan. Maar daar bovenop zit een oscillerend systeem dat ontspoord. Hoe ontspoord dat? Een aantal mogelijkheden.” Hij aarzelt, hij kan niet alles prijsgeven. „Nou ja, we hebben aangetoond – we hebben er net over gepubliceerd – dat vrouwelijke geslachtshormonen de neiging om een *spreading depression* te krijgen sterk verhogen.”

*Spreading depression* – daar gaat het om. Die begint met een kortdurende elektrische activering van de zenuwcellen, gevolgd door een langdurige *onderdrukking* van die activiteit. Het is de oorzaak van migraine-aura's en is waarschijnlijk een van de mechanismen die een migraine-aanval in gang zetten. Ferrari: „Als de vrouwelijke hormonen gaan fluctueren, bijvoorbeeld tijdens een menstruatie, zie je dat op het moment van een omslag gemakkelijker een *spreading depression* kan ontstaan. Maar je moet wel de aanleg hebben. Het is nooit alleen erfelijkheid of alleen omgeving, altijd een combinatie van die twee. In experimenten met muizen hebben we samen met een groep in Harvard aangetoond dat de neiging tot een *spreading depression* verdwijnt als je de vrouwelijke hormonen vervangt door mannelijke hormonen.”

Scheffer: „Om terug te komen op het meertje: door klimaatverandering kunnen er giftige blauwalgen in komen, maar aan klimaatverandering kun je op de korte termijn weinig doen, het is zeg maar de erfelijke aanleg. Je kunt er wel voor zorgen dat er minder fosfaat in het meertje komt. Daarmee kun je compenseren. Er zijn din-

## WAT WETEN WE VAN MIGRAINE?

### Genen, en onderdrukte zenuwactiviteit

**Onderzoekers denken dat migraine voor 60 procent genetisch bepaald is.** Lang werd het gezien als aanstellerij of een uiting van stress, maar dat veranderde toen in 1996 de eerste migrainegenen werden ontdekt.

**Migraine komt bij ongeveer 15 procent van de mensen voor, drie keer vaker bij vrouwen dan bij mannen.** De helft heeft minstens twee keer per maand een aanval, een kwart minstens een keer per week. Volgens de World Health Organization is migraine een van de meest meest invaliderende ziekten.

**Een aanval uit zich gewoonlijk in kloppende hoofdpijn,** soms wel drie dagen lang. Migraine betekent halve schedel, hemikrania, maar de helft van de lijdens voelt de pijn aan beide kanten. Verder: misselijk, braken, overgevoelig voor licht en geluid.

**Kort voor een aanval heeft een op de drie lijdens auraverschijnselen.** Ze zien lichtflitsen, sterren of vlekken, soms is er een halfzijdige verlamming of een dood gevoel aan één kant. Een aura hoeft niet te worden gevolgd door hoofdpijn.

**Een migraine-aanval wordt waarschijnlijk in gang gezet door een 'spreading depression':** een kortdurende, zich verspreidende elektrische activering van zenuwcellen in de hersenen, gevolgd door een langdurige onderdrukking van die zenuwactiviteit.

**Hoe een 'spreading depression' begint, is nog onduidelijk.** De gevoeligheid van hersenen voor prikkels van buiten, bijvoorbeeld fel licht, speelt mogelijk een rol. Van vrouwelijke geslachtshormonen is zeker dat ze een belangrijke rol spelen. Het verklaart waarom vrouwen vaker migraine hebben dan mannen.

**Migraine, depressie en epilepsie lijken een deels gemeenschappelijke onderliggende oorzaak te hebben.** Middelen tegen epilepsie kunnen helpen bij migraine en depressie, middelen tegen depressie kunnen helpen bij migraine.

**Uit recente studies blijkt dat mensen met migraine meer risico hebben op hersen- en hartinfarcten.** Dit bevestigt het al langer bestaande vermoeden dat ook bloedvaten bij migraine betrokken zijn.

gen die je kunt doen om ecosystemen uit de gevarezone te halen en ze weer aan de veilige kant te krijgen. Dat heet *creating a safe operating space*.”

Van den Berg: „C... s... o... s...”

Scheffer: „Toevallig hebben we er net een stuk over gehad in *Science*, het heette *Creating a safe operating space for the worlds iconic ecosystems*, en dat is al heel vaak eh...”

Van den Berg: „Geciteerd?”

Scheffer: „Nee, het is nog maar net gepubliceerd.”

Van den Berg: „Gedownload?”

Scheffer: „Nee, het stond in de top van de meeste getwitterde artikelen.”

Van den Berg: „Aha.”

Scheffer: „Maar we hebben het dus steeds over hetzelfde. Bij migraine zijn er een aantal dingen waar je niets aan kunt doen, je bent een man of een vrouw en je hebt die aanleg, maar straks kunnen we dus wel meten hoe dicht je in de buurt van de onveilige zone komt.”

Van den Berg: „De voorspellende factoren, bevestigd door nanotechnologische tools.”

Scheffer: „Straks hebben we ze allemaal op een rij, dan snappen we hoe de motor werkt en kunnen we een *safe operating space for the brain* creëren.”

Van den Berg: „S... o... s...”

Ferrari: „In normale taal: een geneesmiddel zonder bijwerkingen.”

Advertentie

## DR. SAALVAN ZWANENBERG PRIJS 2015

Onderzoeksprijs van €25.000 op het gebied van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Voordrachten inzenden vóór 1 juli 2015.

Meer informatie? Koninklijke Hollandse Maatschappij der Wetenschappen: [www.khmw.nl](http://www.khmw.nl), [secretaris@khmw.nl](mailto:secretaris@khmw.nl)