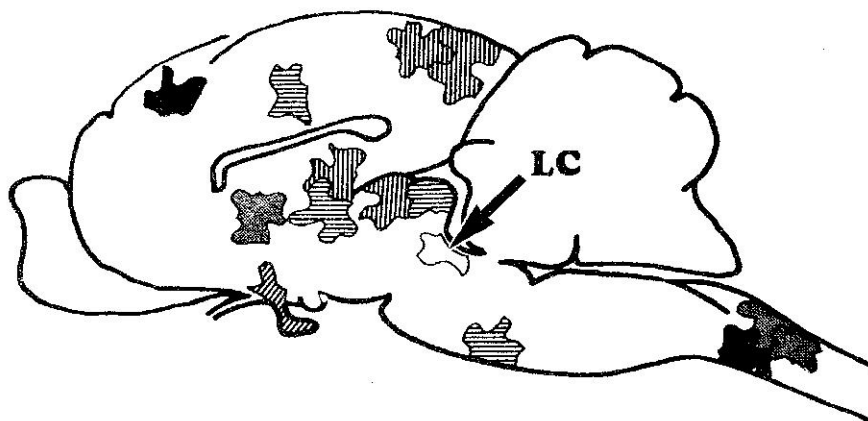


DE NORADRENERGE LOCUS COERULEUS.



Nederlandstalige samenvatting voor de geïnteresseerde leek van het proefschrift "THE NORADRENERGIC LOCUS COERULEUS. Behavioral effects of intra-cerebral injections, and a survey of its structure, function and pathology", Katholieke Universiteit Nijmegen, Nederland, 1980.

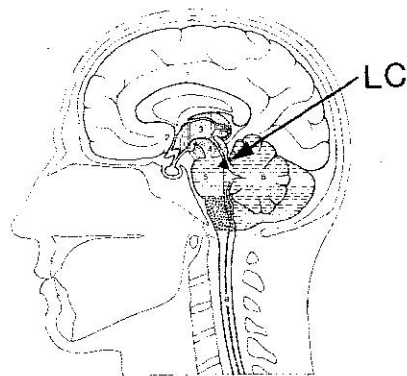
door Paul A.M. van Dongen

Samenvatting voor de geïnteresseerde leek.

Wat is de locus coeruleus? Ieder mens heeft links en rechts in zijn hersenen een klein blauw gebiedje: het ligt achter in de hersenen, zoals in de figuur is aangegeven. Dit blauw gebiedje heet de locus coeruleus, in het vervolg afgekort als LC. Zoals gezegd, de LC is maar een klein gebiedje - ongeveer 20 mm^3 - en heeft zo'n 18.000 cellen. Dat is niet veel als je bedenkt dat de hele hersenen zo'n $1.500.000 \text{ mm}^3$ zijn en 10.000.000.000 cellen bevatten. De LC is blauw, omdat daar noradrenaline gemaakt wordt, en daarbij ontstaan blauwe afvalprodukten. De LC is wel klein, maar dat wil niet zeggen, dat hij onbelangrijk is: allerlei delen van de hersenen worden direct door de LC beïnvloed: de grote hersenen, de kleine hersenen en het ruggemerg. Ik ken zelfs niet één ander hersengebiedje, dat zoveel andere delen van de hersenen direct beïnvloedt.

De LC bij proefdieren en bij de mens. Wij zijn, wie we zijn, door onze hersenen: dat maakt hersenonderzoek zo intrigerend, hersenonderzoek gaat niet alleen zomaar over een orgaan zoals de longen of de nieren, maar het gaat ook over onszelf. Om iets over de werking van een lichaamsdeel te weten te komen, is onderzoek met proefdieren vaak de aangewezen methode, want (in mijn ogen) zijn een aantal ingrepen in dieren (en zeker in de hersenen van dieren) wel geoorloofd, terwijl je die ingrepen bij mensen niet mag doen. Bij zulke dierexperimenten moeten we ons wel steeds afvragen in hoeverre de conclusies nog geldig zijn voor de mens. Gelukkig

De ligging van de LC



Figuur met toestemming overgenomen uit Nieuwenhuys e.a. "The human central nervous system", Springer Verlag, Berlin, 1979.

voor de hersenonderzoeker, lijken de LC's van mensen, apen, katten en ratten veel op elkaar: bij al deze dieren bevat de LC dezelfde stofjes en heeft hij contacten met dezelfde hersendelen. Daarom ga ik er voorlopig van uit, dat conclusies over de LC van deze proefdieren ook van toepassing zijn voor de LC van de mens. Voor veel mensen is het verrassend te horen dat nog maar van ongeveer 1/10 van de hersendelen bekend is, waar ze voor dienen. Maar eigenlijk is dat niet zo vreemd, wanneer we bedenken, dat onze hersenen zo gecompliceerd zijn als wijzelf. Ook van de LC was niet bekend, waar hij voor dient. Wij zijn de LC gaan onderzoeken, vooral om meer van de hersenen te weten te komen. We mogen verwachten, dat zulke kennis in de toekomst de genezing van ziektes aan de hersenen ten goede komt.

Communicatie tussen hersencellen. Hersencellen geven voortdurend boodschappen af door kleine hoeveelheden van bepaalde stofjes bij elkaar uit te scheiden: zoals de communicatie per telefoon via stroompjes gaat, zo gaat deze tussen zenuwcellen via stofjes. We willen nu de betekenis te weten komen van de boodschappen van de LC cellen; het was al bekend dat de LC cellen het stofje noradrenaline uitscheiden. De betekenis van de boodschappen van de LC cellen en van noradrenaline onderzochten we nu door stofjes in de hersenen van katten in te spuiten. Daardoor konden we boodschappen, die normaal ook in de hersenen voorkomen, min of meer nabootsen. (Eigenlijk is dit wat veel stofjes doen, die de hersenen beïnvloeden, zoals koffie, LSD of heroïne, maar door stofjes in de hersenen in te spuiten, werd alleen een klein gebiedje van de hersenen beïnvloed.)

Methode van onderzoek. Ik heb het effect van stofjes in en bij de LC van katten onderzocht. Er was gekozen voor de kat als proefdier om 2 redenen. De hersenen van de kat zijn groter dan van de rat en dat heeft voordelen bij deze experimenten. Bovendien was er in de werkgroep grote ervaring aanwezig in het werken met katten en veel kennis over het gedrag van katten. Ik heb holle naaldjes geïmplanteerd in de hersenen van katten, onder volledige narcose, gericht op van te voren nauwkeurig bepaalde plaatsen. Na een ruim herstel van de operatie, begon ik met de experimenten. Met een nog dunner naaldje heb ik, door het geïmplanteerde naaldje, stofjes ingespoten in zeer kleine hoeveelheden (10 miljardste tot 2 miljoenste gram in $\frac{1}{2}$ miljoenste liter). De hersenen zijn zelf gevoelloos, dus dit kon zonder verdoving gebeuren, maar ik heb wel lieve, handzame katten geselecteerd voor deze experimenten. Ik heb een paar maanden geëxperimenteerd

met een groep katten, en daarna heb ik die opgeofferd met een overdosis narcosemiddel, want ik moest in de hersenen kunnen kijken, waar ik precies ingespoten had. Dat was nodig, want ik kon de holle naaldjes wel 0.05 mm precies implanteren, maar de ene kat is de andere niet, en de LC kan wel een paar mm verschillend zitten. Dus bij nogal wat katten spoot ik niet in, maar naast de LC: dat was heel nuttig, want daardoor kon ik precies onderscheiden welk effect door de LC kwam en welke effecten door hersengebieden vlak bij de LC.

De LC en spierverslapping tijdens dromen. Als we liggen te dromen, kunnen we wel de ervaring hebben, dat we allerlei bewegingen maken, of zelfs hollen, terwijl we toch (als regel) rustig in bed blijven liggen, en dat is maar goed ook. We blijven liggen omdat tijdens dromen de grote spieren van de romp en de benen verslapt zijn. Het is lange tijd de algemene opvatting geweest, dat de LC ervoor zorgde, dat die spieren tijdens dromen verslapt zijn: de betekenis van de boodschappen van de LC cellen zou dan zijn: "Je bent aan het dromen; blijf dus rustig liggen". Na het inspuiten van een stofje (carbachol) heb ik bij katten eenzelfde spierverslapping gevonden als tijdens het dromen, maar ik heb kunnen aantonen dat dit niet kwam door de LC, maar door het hersengebied dat aan de LC grenst.

De LC en angst. Een andere groep onderzoekers meent, dat de LC een "angst kern" is: een hersengebied, dat actief is in een bedreigende situatie en dat zorgt, dat de dieren vluchten of zich verdedigen. Volgens deze theorie zouden de LC cellen zeggen: "Gevaar! Vlucht of verdedig je". Na het inspuiten van een stofje (ook weer carbachol) reageerden een aantal katten alsof ze bedreigd werden: ze gromden, bliezen, sloegen met hun nagels uit en trokken zich dan snel terug. Ik heb aan kunnen tonen, dat deze reacties niet door de LC kwamen, maar door het hersengebied dat daar precies vóór ligt. De LC is geen "angst-kern".

De invloed van morfine op de LC en op gedrag. Het was al lang bekend, dat morfine (en dus ook heroïne) de LC cellen helemaal inactief maakt; maar daarnaast heeft morfine op veel andere hersengebieden invloed. Het was ook al lang bekend, dat morfine een heel ingrijpende invloed op de werking van de hersenen heeft. Als katten morfine ingespoten krijgen, waren ze een tijd lang zwaar gestoord: ze reageerden overdreven of niet op geluid, botsten tegen voorwerpen, en bleven een beperkt aantal bewegingen alsmaar herhalen; welke bewegingen alsmaar herhaald werden, verschilde van kat tot kat. Als katten, die met morfine behandeld waren, een reusstof

van morfine (naloxon) in de LC ingespoten kregen, dan was korte tijd de werking van de LC hersteld, en de katten hielden enkele minuten op met het steeds herhalen van de bewegingen die ze maakten, en ze reageerden tijdelijk normaal op hun omgeving. Dit duurde maar kort, want na enige minuten was die remstof weggespoeld. Door het tijdelijk herstel van de LC activiteit, was de reactie op de omgeving tijdelijk hersteld.

Mijn theorie: de functie van de LC. Heel recent hebben andere onderzoekers gegevens gepubliceerd, dat de LC cellen actief zijn, als er "iets belangwekkends" in de omgeving van het dier aanwezig is. Ik heb aannemelijk kunnen maken, dat het gevolg van de activiteit van de LC cellen is, dat er beter op de omgeving wordt gereageerd. In mijn theorie is de betekenis van de boodschappen van de LC cellen: "Misschien is er iets bijzonders aan de hand; observeer wat er aan de hand is en sta klaar om te reageren". Dit doen de LC cellen door andere hersencellen als het ware "op scherp te stellen" en door te zorgen dat hersengebieden meer bloed toegevoerd krijgen. Nou moet ik wel toegeven, dat deze theorie nog te algemeen is, en dat deze in de toekomst nog precieser gemaakt zal moeten worden. Het is nog veel te vroeg om nu te kunnen zeggen, wat dit soort verbeteringen in zullen houden.

Waarom zijn we niet altijd op ons qui-vive? Het is natuurlijk gevaarlijk, als de hersenen pas "op scherp gesteld" worden (en als we dus pas op ons qui-vive zijn) als er al iets bijzonders is waargenomen, want dat kan net te laat zijn Je zou dus denken, dat het veel veiliger is, als de hersenen altijd op scherp staan. Maar dat is zo vermoeiend: de LC zet de hersenen op scherp, en dat kost veel energie, en daarom staan de hersenen niet altijd "op scherp". De hersenen, die bij de mens 1/50 van het lichaam wegen, gebruiken gemiddeld 1/5 van alle energie; en als de hersenen werkelijk actief zijn, nog veel meer. Er moet dus een soort compromis gevonden worden, dat de hersenen nog goed genoeg werken, maar niet al te veel energie gebruiken; en dat gebeurt nu door de LC, die de hersenen pas oppept, als er "misschien iets bijzonders aan de hand is". In deze tijden van energie-schaarste is het dus maar goed, dat we een LC hebben.

Mensen, waarbij de LC kapot is. Bij het ouder worden, en bij sommige ziektes gaan de cellen van de LC dood: wel één derde of meer van de LC cellen kunnen dood gaan. Als ik de gegevens, die gepubliceerd zijn over patiënten, zo goed mogelijk combineer, krijg ik de indruk, dat mensen met een kapotte LC de volgende gebreken gaan vertonen: vergeetachtigheid,

trager denken, onverschilligheid, lusteloosheid, depressiviteit en slechter reageren op nieuwe situaties. Tegelijkertijd is hun taalvaardigheid, hun waarnemingsvermogen en hun handelen nog behoorlijk intact. Als nog meer LC cellen dood gaan, en de hersenen proberen zich daaraan aan te passen, dan kunnen de volgende verschijnselen optreden: verwardheid, hallucinaties en waandenkbeelden. Het is sinds kort bekend, dat de LC tijdens dromen helemaal inactief is, en het meest actief als we zelf ook actief wakker zijn. Als we dromen, weten we in de regel ook, dat we dromen: er moet dus "iets" zijn in de hersenen, dat voor de hersenen informatie is, dat we dromen. Ik heb de wilde gedachte geuit, dat het noradrenaline, uitgescheiden door de LC cellen voor de hersenen een signaal is, dat we niet dromen, maar dat wat we beleven, ook werkelijk zo is. Als nu de LC cellen dood zijn gegaan, en de hersenen hebben zich daar zo goed en zo kwaad als het ging aan aangepast, dan is het verschil tussen droom en werkelijkheid voor de hersenen (en dus voor ons) kleiner geworden: verwarring, hallucinaties en waandenkbeelden zijn het gevolg.

Wat koop je nu voor dit onderzoek? Voorlopig nog niets. Laat ik dit maar onomwonden toegeven: het eerste doel van dit onderzoek was meer van de hersenen te weten te komen, en het was niet primair gericht op de toepasbaarheid. Toch mogen we verwachten, dat een betere kennis van de LC heel nuttig zal zijn, want er is een heel scala van geneesmiddelen, die de LC beïnvloeden. Een grotere kennis van de LC zal ertoe leiden dat betere geneesmiddelen ontwikkeld en gebruikt kunnen worden: geneesmiddelen, die meer speciaal gericht zijn tegen wat er mis is, en die - zo goed als het nog kan - de natuurlijke toestand herstellen.