

## COLUMN

*De schrijver van de 'column' kan een wetenschappelijke expert of een klinische deskundige zijn, maar kan ook een gedragswetenschapper, een groepsleider, een manager en een oude of verzorger zijn. Wat zij gemeen hebben is hun ervaring met (onderzoek bij) jeugdigen met een lichte verstandelijke beperking. In deze Onderzoek & Praktijk geven wij het woord aan doctor Ger Ramakers, neurobioloog en ontwikkelingspsycholoog.*

## HERSENONTWIKKELING EN LVG

*Ger Ramakers<sup>14</sup>*

In het LVG-veld wordt slechts zelden aandacht besteed aan de onderliggende hersenstoornis en ligt de nadruk - terecht - op de (sociale) zelfredzaamheid. Dat neemt niet weg dat inzicht in de onderliggende oorzaken van de verstandelijke beperking (VB) van nut kan zijn voor de wijze waarop we in de zorg met deze groep omgaan.

Wat weten we eigenlijk over (veranderingen in) de hersenen van personen met een VB? Het antwoord kan kort zijn: bar weinig. Schrapen we echter allerlei informatie uit verschillende onderzoeksvelden bij elkaar, dan krijgen we toch wel een redelijk beeld van wat er aan de hand is met de hersenen. Relevante informatie is afkomstig uit neuropathologisch onderzoek van de hersenen van overleden personen en in toenemende mate vanuit de klinische genetica en dierexperimenteel onderzoek.

Micro-anatomisch onderzoek van de hersenen personen met een VB heeft een drietal afwijkingen laten zien die kunnen optreden bij VB: (1) een afname van het aantal zenuwcellen door een verminderde aanmaak of als gevolg van vroege hersenschade (primaire microcefalie); (2) migratieproblemen, waardoor de zenuwcellen op de verkeerde locatie binnen de hersenschors terecht komen; en (3) vrij subtiele afwijkingen in de zenuwuitlopers (dendrieten) en de verbindingen (synapsen) tussen de zenuwcellen. Deze hersenafwijkingen hebben met elkaar gemeen dat ze allen resulteren in veranderingen in de verbindingen tussen de zenuwcellen. Hierdoor zou het neuronale netwerk dat dient voor de informatieverwerking niet optimaal kunnen functioneren, met ontwikkelingsachterstanden als gevolg.

Belangrijke ondersteuning voor deze 'Neuronale Netwerkhypothese van VB' (zie voor meer informatie mijn website), is afkomstig uit recent klinisch genetisch onderzoek. In dit onderzoek is bij familiale (vaak geslachtsgebonden) vormen van VB nagegaan welke genen verantwoordelijk zijn voor de VB. Een aanzienlijk deel van de inmiddels meer dan 50 VB genen speelt een directe rol bij de ontwikkeling van het neuronale netwerk: ze zijn betrokken bij de deling van de voorlopers van de zenuwcellen, bij de neuronale migratie, de uitgroei van axonen en dendrieten en de vorming of rijping van synaptische verbindingen.

---

<sup>14</sup> Ger Ramakers is neurobioloog en klinisch ontwikkelingspsycholoog. Bij het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (voorheen het "Herseninstituut") in Amsterdam verricht hij onderzoek naar de cognitieve ontwikkeling en de onderliggende hersenstoornissen bij personen met een VB.

Een andere groep genen die bij mutatie leiden tot VB is betrokken bij de expressie van weer andere genen, waarvan de functie vaak nog niet bekend is. Een aantal genen uit deze groep, o.a. verantwoordelijk voor fragile X en Rett syndroom, geeft echter ook afwijkingen in de morfologie van dendrieten en spines, hetgeen er op wijst dat ook hier uiteindelijk de connectiviteit tussen de zenuwcellen de cruciale factor is. Opvallend is verder dat er tot nu toe geen VB genen zijn gevonden die betrokken zijn bij het elektrofysiologisch functioneren van de hersenen. Alle evidentie wijst dus vooral naar een structurele basis voor VB.

Door de beschikbaarheid van een toenemend aantal VB genen wordt het ook mogelijk om genetische diermodellen te maken voor VB. Daarbij wordt met behulp van moleculair biologische technieken de mutatie in het bewuste gen nagebootst in transgene muizen, of wordt het gen volledig uitgeschakeld in zogenaamde 'knock-out' muizen. In die muizen kan vervolgens neuroanatomisch, elektrofysiologisch en/of gedragsonderzoek uitgevoerd worden. Ook in deze muismodellen worden vaak structurele hersenafwijkingen gevonden, die gepaard gaan met beperkingen in het leervermogen.

Er zijn dus sterke aanwijzingen dat VB het gevolg is van afwijkingen in de verbindingen tussen de zenuwcellen in de gebieden van de hersenen die betrokken zijn bij het verstandelijk functioneren, de hersenschors en/of hippocampus. De afwijkingen ontstaan tijdens de ontwikkeling van de hersenen, waarbij gemuteerde genen leiden tot afwijkingen in de neurogenese, neuronale migratie, uitgroei van axonen en/of dendrieten en in de vorming of de rijping van synaptische verbindingen. In het geval van genetische oorzaken zijn de ontwikkelingsmechanismen zelf verstoord. Daarnaast zijn er allerlei niet-erfelijke oorzaken van VB, die op de een of andere wijze (bijvoorbeeld via infecties of zuurstofgebrek) resulteren in vroege hersenschade. Vroege hersenschade betekent vervolgens dat het neuronale netwerk zich vanuit een veranderde (niet optimale) uitgangssituatie moet verder ontwikkelen, waardoor uiteindelijk ook een veranderd, minder goed functionerend netwerk ontstaat. Een kanttekening moet hierbij wel gemaakt worden: er is geen gericht onderzoek gedaan naar hersenafwijkingen bij de LVG groep. Er is echter geen reden om aan te nemen dat bij deze groep de hersenafwijkingen anders zullen zijn. Wel zullen ze naar verwachting milder zijn.

Een structurele oorzaak van VB is slecht nieuws. Afwijkingen in de impulsgeleiding of de synaptische communicatie zouden met behulp van medicatie aangepakt kunnen worden, maar afwijkingen in het circuit, die in de loop van vele jaren ontstaan zijn, lijken niet vatbaar voor interventie. Fatalisme is echter niet op zijn plaats. Ten eerste blijkt uit onderzoek naar de ontwikkeling van de verbindingen in de hersenschors bij de mens, dat het grootste deel van de verbindingen pas na de geboorte gevormd wordt. Daarnaast worden de biologische processen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van het netwerk mede gestuurd door elektrische activiteit. Bij de mens is er dus ruim de tijd om de vorming van het neuronale circuit te beïnvloeden door ervaringen. Bovendien verdwijnt een derde van die verbindingen weer tijdens de (vroege) jeugd, hoogstwaarschijnlijk ook weer onder invloed van de eisen die de omgeving stelt aan het ontwikkelende brein. Alles wijst er op dat de hersenontwikkeling bij de mens juist zo traag verloopt om de omgeving maximaal in staat te stellen om het neuronale circuit zo goed mogelijk af te stemmen. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt inderdaad dat een verrijkte omgeving kan leiden tot een sterke toename van de complexiteit van dendrieten en de synaptische connectiviteit. Er is dus wel degelijk ruimte voor verbetering!

Willen we tot zinvolle interventies komen waarmee de cognitieve en gedragsmatige problemen van VB worden tegen gegaan, dan zullen we zo vroeg mogelijk moeten ingrijpen. Ik ben dan ook voor een zo vroeg mogelijke opsporing van kinderen met een ontwikkelingsachterstand, liefst voor 12 maanden, gevolgd door gerichte programma's om met name de cognitieve ontwikkeling te stimuleren. De ouders spelen hierbij een essentiële rol. Uit eigen onderzoek blijkt dat ouders gemiddeld al op negen maanden merken dat er iets mis is met hun baby, terwijl de diagnose VB gemiddeld pas tegen het vijfde levensjaar wordt gesteld. De ouders zijn dus cruciaal voor vroege opsporing. Daarnaast zijn ouders onmisbaar als mediator van de intensieve stimuleringsprogramma's die nodig zouden zijn om de cognitieve ontwikkeling van deze kinderen vooruit te helpen.

Juist in de LVG groep, waar educatieve en psychosociale omgevingsfactoren waarschijnlijk een relatief groot oorzakelijk aandeel hebben in de VB, moet het mogelijk zijn om wezenlijke winst te behalen. Wij zouden graag met de zorgsector samen werken om tot evidence-based vroege interventie bij VB te komen.

*Voor aanvullende informatie: G.Ramakers@nin.knaw.nl of: [www.nin.knaw.nl/~ramakers/](http://www.nin.knaw.nl/~ramakers/)*