

## Onderzoek Maarten Titulaer

# Ontspoorde afweer verstoort de balans in hersenen

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: ANNET DELFGAAUW

**In 2007 werden voor het eerst afweerstoffen gevonden die epilepsie veroorzaken. Sindsdien zijn bijna tien andere afweerstoffen ontdekt, die eveneens de communicatie in de hersenen kunnen verstoren. Met steun van het Epilepsiefonds gaat neuroloog Maarten Titulaer onderzoeken hoe vaak epilepsie door een (ontspoorde) afweerreactie voorkomt.**

Met een frisse blik naar een bekende ziekte kijken, levert soms belangrijke nieuwe inzichten op. Het onderzoek van Maarten Titulaer, neuroloog in het Erasmus Medisch Centrum, is daar een prachtig voorbeeld van. Aanvankelijk hield Titulaer zich helemaal niet met epilepsie bezig, maar met een zeer zeldzame spierziekte en de relatie met kanker. Het onderzoek naar de achterliggende oorzaak van dit verband leidde naar het immuunsysteem, en daarmee vertoont het sterke raakvlakken met zijn huidige onderzoek naar epilepsie.

*Er lijkt een heel nieuwe tak in epilepsieonderzoek te zijn ontdekt*

### Grenswachters

"Ik onderzoek het syndroom van Lambert-Eaton. Patiënten met dit syndroom hebben meestal kanker en krijgen daar als een soort 'bijverschijnsel' ook nog ernstige spierproblemen bij. Om de relatie tussen kanker en die spierproblemen te begrijpen, onderzochten we het immuunsysteem, het afweersysteem. Dit systeem bewaakt en beschermt het eigen lichaam, door onge-

wenste indringers zoals virussen en bacteriën zo snel mogelijk op te ruimen. Het bewaakt de grens tussen wat 'eigen' en wat 'vreemd' is." Kankercellen zijn ontspoorde lichaamscellen. Dus krijgt het immuunsysteem een seintje om die 'lichaamsvreemde' kankercellen op te ruimen. Dat doet het immuunsysteem door afweerstoffen (antistoffen) te maken op basis van een soort 'pasfoto' van de kankercellen, als een soort identificatiemiddel. Het gaat om de herkenning van een specifiek onderdeel van de kankercellen. De afweerstoffen zijn de wapens waarmee het immuunsysteem heel gericht de kankercellen aanvalt die dat kenmerkende onderdeel hebben. Bij de patiënten die Titulaer onderzocht, ging er iets mis in de berichtgeving. De pasfoto van de kankercellen lijkt niet alleen op de kankercellen, maar óók op de spiercellen. "Het logische gevolg was dat de afweerstoffen niet alleen de tumorcellen aanvielen, maar ook de spiercellen. Zo'n aandoening noemen we een auto-immuunziekte, omdat het immuunsysteem delen van het eigen lichaam begint aan te vallen die het eigenlijk met rust moet laten."

### Relatie met epilepsie

Tot voor kort werd niet gedacht dat een vergelijkbaar proces ook weleens een rol kon spelen bij sommige vormen van epilepsie. Epilepsie werd immers veroorzaakt door bijvoorbeeld genetische foutjes, een hersentumor of andere hersenbeschadiging. Afweerstoffen vielen buiten het blikveld. Totdat in 2007 een 'nieuwe' ziekte werd ontdekt met de tongbrekende naam 'anti-NMDA receptor encefalitis'. "Het is een ziekte waarbij de hersenen ontstoken raken door afweerstoffen die de NMDA-receptoren op hersencellen aanvallen. Zo'n NMDA-receptor remt de communicatie tussen hersencellen als dat nodig is. De communicatie in de hersenen speelt zich af binnen een bepaalde bandbreedte. Het mag er niet te stil worden, maar de discussies mogen ook niet compleet ontspreken."



*“We weten nog maar van enkele afweerstoffen dat ze epilepsie kunnen veroorzaken”*

Precies dat laatste gebeurt bij deze ziekte, omdat de communicatie tussen hersencellen niet meer gedempt en geremd wordt door de NMDA-receptor. Weg is de balans. Patiënten worden psychotisch, kunnen niet meer slapen en/of krijgen epileptische aanvallen.”

### Sneller herkend

De oorzaak van dit ziektebeeld met epileptische aanvallen was tot 2007 nog onbekend. Ongeveer negentig procent van de patiënten belandde op de intensive care. Veel patiënten overleden aan de ziekte en wie herstelde, kon vanwege de opgelopen hersenschade vaak niet meer terug naar zijn baan of opleiding. “Dankzij medicijnen waarmee we die afweerstoffen kunnen wegvangen, is de behandeling van deze specifieke epileptische aandoening enorm verbeterd. Meer dan tachtig procent van de patiënten kan bij een tijdige behandeling weer naar werk of school. Waarschijnlijk wordt dit in de komende jaren zelfs meer, omdat de ziekte beter en sneller wordt herkend.”

*“Zijn er nog andere antistoffen die de zaak verstoren?”*

### Tien andere afweerstoffen

Met de ontdekking van de afweerstof tegen de NMDA-receptor lijkt een heel nieuwe tak in het epilepsieonderzoek te zijn ontdekt. In ruim vijf jaar zijn bijna tien andere afweerstoffen gevonden. Afweerstoffen die met elkaar gemeen hebben dat ze eiwitten onklaar maken die nou juist de communicatiebalans in de hersenen in stand houden. Sommige van die afweerstoffen veroorzaken daardoor epileptische aanvallen, terwijl andere afweerstoffen leiden tot geheugenproblemen, psychiatrische stoornissen of bewegingsstoornissen.

### In kaart brengen

“Veel is nog onduidelijk”, vertelt Titulaer. “Patiënten vertonen soms combinaties van symptomen, soms maar een deel van de symptomen en ook de ernst van de aandoening kan sterk variëren. Maar nu we weten dat afweerstoffen epilepsie kunnen veroorzaken – sommigen noemen die ontdekking een van de belangrijkste veranderingen in het epilepsieonderzoek van de afgelopen tien jaar – moeten we dit fenomeen ook nauwkeurig in kaart brengen.” Dat is precies wat Titulaer met steun van het



Epilepsiefonds de komende jaren gaat doen. “We weten nog maar van enkele afweerstoffen dat ze epilepsie kunnen veroorzaken. Wat doen die andere afweerstoffen die inmiddels bekend zijn precies? Zijn er nog andere antistoffen die de zaak ook verstoren? Als we gaan behandelen, hoe lang moeten we dat doen, hoe agressief, met welke (combinaties van) middelen? Daar kun je eigenlijk pas iets zinnigs over zeggen als je voldoende patiënten hebt behandeld en zover is het nog lang niet.”

### Duizend patiënten

Een belangrijk onderdeel van Titulaers onderzoek is meer zicht krijgen op het aantal patiënten met afweerstoffen die de balans in de hersencommunicatie kunnen verstoren. “Samen met epilepsiecentra Kempenhaeghe en SEIN willen we duizend patiënten onderzoeken. Patiënten van wie de oorzaak van hun, meestal chronische, epilepsie onbekend is. Dit onderzoek moet ons vertellen hoe vaak epilepsie door antistoffen ongeveer voorkomt. Bij vijf procent? Tien procent? We weten het nu echt niet.” Daarnaast onderzoekt Titulaer nieuwe patiënten die het ziekenhuis binnenkomen met een status epilepticus. “Is er geen gebruikelijke oorzaak voor hun epilepsie te vinden, dan gaan we zoeken naar een van de afweerstoffen die we al kennen. En meer dan dat: we zoeken ook naar nieuwe, onbekende afweerstoffen om een zo volledig mogelijk beeld te krijgen. Nieuw ontdekte afweerstoffen kunnen we dan meteen weer bij het onderzoek van de volgende patiënten meenemen. Hetzelfde doen we met het materiaal van patiënten dat door neurologen in Nederland naar Rotterdam wordt toegestuurd. Vanwege de mogelijke voordelen voor de patiënt, willen we deze nieuwe invalshoek zo snel mogelijk tot wasdom brengen.”