

Precision psychiatry

Door stamcelonderzoek beter gerichte medicatie bij autisme



Stamcelonderzoek om de behandeling van autisme en aanverwante stoornissen persoonlijk te maken. Volgens kinder- en jeugdpsychiater **Hilgo Bruining** (UMC Hersencentrum Utrecht) zal binnen tien jaar dit type onderzoek recht gaan doen aan de zoektocht naar de meest optimale behandeling. 'Het streven is om een behandeling te vinden die we betrouwbaar kunnen noemen. Nu zijn medicinale interventies schieten met hagel en ook nog in het donker...'

INTERVIEW: BEATRICE KEUNEN FOTO: SHUTTERSTOCK

Hilgo Bruining is internationaal toonaangevend onderzoeker op het gebied van autisme, en staat erom bekend dat hij voorzichtig is met het voorschrijven van de huidige geneesmiddelen. Als kinderarts/kinderpsychiater is hij op zoek naar manieren om de behandeling voor kinderen met autisme meer 'rationeel' te maken: gericht op een bekende oorzaak.

Nu, zegt u, krijgen kinderen vaak uit wanhoop pillen voorgeschreven. Hoezo?

'Van de middelen die we nu voorschrijven weten we niet precies wat ze aanrichten in het brein en wat de gevolgen op de lange termijn zijn. Ze worden gebruikt om symptomen te onderdrukken en daarom zeg ik altijd tegen de ouders dat ze slechts een uiterst redmiddel mogen zijn als er geen andere oplossing is. Ik schrijf bijvoorbeeld geen medicatie voor om alleen de schoolprestaties te verbeteren. Het zijn geen behandelingen, maar slechts symptoombestrijdingen.'

Hoe staan uw collega's hier tegenover?

'Ze gaan er steeds vaker in mee dat we te weinig weten en dat we te makkelijk medicatie voorschrijven, en dat die situatie moet veranderen door meer optimale behandelvormen te ontwikkelen.'

Over medicatie voorschrijven; waarom gebruikt u in dat verband het woord 'gevaarlijk'?

'Wij kinderpsychiaters doen feitelijk aan *trial and error* geneeskunde met de huidige medicatie. We hebben nauwelijks een idee van wat die middelen met een kind doen en wat voor bijwerkingen ze hebben. Een voorbeeld: antipsychotica zijn op de markt gebracht om boze buien bij autisme te onderdrukken, dat is iets geheel anders dan het 'genezen' van de kernsymptomen. De huidige standaard van medicatiegebruik rondom ontwikkelingsstoornissen vind ik dan ook onacceptabel en er wordt in de dagelijkse praktijk veel te weinig gedocumenteerd om echt een goed beeld te krijgen of ze gebruikt mogen blijven worden.'

Is medicatie voorschrijven dan een gok?

'We weten dat kinderen in het autismespectrum moeite hebben met de verwerking van prikkels die van buitenaf binnenkomen. Dit heeft onder meer te maken met hoe het brein prikkels kan verwerken, waar een precieze balans tussen dempen en stimuleren van signaaloverdracht cruciaal voor is. Op dit moment geven we veel kinderen *stimulantia*, een groep middelen die de signaaloverdracht stimuleren, of *sederende* middelen zoals antipsychotica, die de demping of inhibitie juist stimuleren met de hoop 'rust' in het hoofd te brengen, zodat het gedrag zich verbetert. Deze middelen kunnen in de praktijk echter geheel anders uitpakken, zo kan het dat een patiënt juist nóg bozer wordt of nóg somberder, ook wel een paradoxale reactie genoemd. Omdat we nu niet weten welke kinderen dempende of juist stimulerende medicatie nodig hebben - of geen van beide - is medicatie uitschrijven in feite een risicovolle gok. Ik noem het dan ook een verre van optimale therapie met kans op latere nadelige effecten, zoals de ontwikkeling van stemmingsproblemen of verslavingsgevoeligheid. Niemand weet goed wat de uitgebreide voorschrijving van medicatie bij deze kinderen werkelijk oplevert en het veroorzaakt soms wanhoop onder patiënten en hun families.'

Wat ziet u dan als mogelijkheid om de verwerking van prikkels bij autisme beter te reguleren?

'Allereerst, kinderen en ouders hebben recht op meer informatie over de stand van zaken rond kennis van de biologische componenten en risicofactoren die de ontwikkelingsstoornis kunnen veroorzaken. Want daar moeten we heen: hoe helpen we het specifieke kind met individueel specifieke autismeklachten in een

voor haar of hem specifieke context. Daar hangen ook onze aanvragen naar financiering voor stamcelonderzoek mee samen, wat we als UMC Utrecht samen met andere gespecialiseerde centra als de VU in Amsterdam en de Universiteit Twente willen gaan uitvoeren. Naast het lopende EEG-onderzoek van het zorgprogramma prikkelverwerking, hopen we door de toevoeging van stamceldiagnostiek meer basale, biologische gegevens te verzamelen, mede op grond waarvan we een betrouwbare individuele behandeling op maat kunnen gaan ontwikkelen.'



We missen informatie over de biologische componenten

Wat houdt stamcelonderzoek precies in?

'Het begint nu nog met een stukje huid nemen, een zogeheten huidbiopt. Vervolgens kunnen we in het lab cellen uit de huid 'herprogrammeren' tot hersencellen, vergelijkbaar met die gelegen in de hersenschors. Doordat ze dan dezelfde genetische achtergrond hebben - ze komen immers uit de huid van de patiënt - kunnen ze als 'persoonlijk' model dienen voor onderzoek naar optimale behandelingen. Ik kan me voorstellen dat we binnen tien jaar op deze manier individuele behandelingen gaan testen, dat wil zeggen; eerst op niveau van de eigen hersencellen. En daarmee kunnen we de beste therapie kiezen die we de patiënt gaan aanbieden. We kunnen dan bijvoorbeeld testen of door bepaalde medicijnen de cellen betere signaaloverdracht in de synaptische verbindingen krijgen, en er zo voor zorgen dat de balans tussen prikkelen en dempen wordt hersteld. Deze cellulaire testen kunnen dus een indicatie gaan geven welke medicatie gunstig zou kunnen uitpakken. Vervolgens kunnen we dat dan onderzoeken in behandelstudies per patiënt, zogeheten n=1 studies.>

AUTISME



Vlak voor het ter perse gaan van dit magazine werd bekend dat een financiering van twee miljoen euro is toegekend voor dit onderzoek vanuit NWO/NWA-ORC.

Kleurrijke 3-D illustratie van stamcellen.

Een doorbraak?

'Mogelijk wel ja. Hopelijk kunnen we er ook mee gaan uitleggen waarom verschillende individuen met dezelfde diagnose totaal verschillend kunnen reageren op eenzelfde medicijn. Binnen de ontwikkelingsstoornissen is het echter een nieuwe discipline, er zijn dan ook nog veel obstakels om deze cellen te laten groeien tot hersencellen, en daarbij ook echt te laten gelijken op de oorspronkelijke cellen van een patiënt. Pas dan kun je natuurlijk aantonen dat er iets mis is met die cellen en kun je onderzoeken of ze zich laten corrigeren door medicatie.'

Uw spreekkamer over enkele jaren. De financiering werd verkregen, en stamcelonderzoek is mogelijk. Een ouderstel met een kind met vermoedens van autisme klopt bij u aan. Wat is het verschil tussen nu en dan?

'Nu meten we gedrag, we maken in Utrecht zelfs een EEG om te kijken hoe prikkels en informatie worden verwerkt, maar op het niveau van de hersencellen, de neurotransmitters, doen we nog niets. In dat opzicht is de (kinder)psychiatrie een *black box*. We willen in feite hetzelfde gaan ontwikkelen als nu in de kankerzorg al enigszins wordt toegepast. Ook daar wordt een biopt van het aangedane weefsel genomen, waarna behandeling zoals chemotherapie wordt geoptimaliseerd. Bij ASS willen we dan ook op die manier aan de slag gaan. We nemen een biopt, kweken daar hersencellen van en onderzoeken welk medicijn het beste kan worden toe-

gepast. *Precision psychiatry* noemen we dat. Een ander punt is nog dat ook de uitkomstmaten van behandeling moeten worden verbeterd, dat wil zeggen; de manier waarop we het effect van behandeling bepalen. Als we persoonlijke behandelingen zullen ontwikkelen, gaan we niet zoals nu na een paar maanden vragen: 'Hoe is het nou met jou?' Maar gaan we veel meer dynamische metingen van behandelresultaten ontwikkelen, bijvoorbeeld door de hersenactiviteit en de sociale activiteit van een kind continu te monitoren. Zo gaan we van meerdere kanten behandeling kunnen afstemmen op wat echt helpend is voor dat kind.'

En de invloed van omgevingsfactoren, blijft die bestaan?

'Die blijft op het functioneren van een mens met en zonder ontwikkelingsproblemen superbelangrijk, denk daarbij aan de invloed van leefstijl, voeding en beweging. Ik probeer ook zeker niet te beweren dat de dialoog over *nature-nurture* door de inbreng van stamcelonderzoek anders gaat worden. Maar het is wel cruciaal de basis te achterhalen waarom en waar het misgaat in de ontwikkeling van een brein. Als je die basis kent, kun je daarop anticiperen met uiteenlopende therapieën en ook beter snappen waar de omgevingsfactoren op aangrijpen. Hoe eerder je kunt interveniëren, hoe beter voor het kind zelf en voor zijn of haar omgeving. Door de mate van objectiviteit te verbeteren, is de kans van slagen bij deze behandelingen vele malen groter. We willen gericht schieten, bij daglicht dus.'

Ridders voor onderwijs

Mijn vriend Piet heeft een lintje gekregen. Hij is nu Ridder in de Orde van Oranje-Nassau. Piet kreeg dit lintje vanwege vele goede maatschappelijke diensten maar vooral omdat hij zich als voormalig inspecteur van de Inspectie van het Onderwijs heeft ingezet voor leerlingen die thuis kwamen te zitten. Piet was vele jaren mijn contact-inspecteur. Hij had een groot ontzag voor juristen met al hun wetten en regeltjes... maar Piet was een echte onderwijsman. Een inspecteur van de oude stempel. Hij had maar één doel: onderwijs voor ieder kind. In zijn portefeuille zaten de hoogbegaafde kinderen die al decennialang, te vaak, uitvallen. Piet vond dat onaanvaardbaar en is een creatief man: 'Als het niet kan zoals het moet, dan moet het maar zoals het kan...' Piet wist feilloos het verschil tussen recht en onrecht.

Voor deze kinderen, veelal thuiszitters genaamd, bedacht Piet een creatieve oplossing. Als scholen niet weten hoe zij deze kinderen moeten onderwijzen en ouders weten het wel, dan maken we van de huiskamer een verlengstuk van het klaslokaal. Dat is geen 'thuisonderwijs', maar 'onderwijs thuis'. Onderwijs op locatie vanuit de school. Hij schreef een modelovereenkomst Miep Ziek voor ouders en scholen. Hoewel op de juridische formuleringen het een en ander is af te dingen, heeft Piet met dit Miep Ziek contract een aanzet gegeven tot een niet weg te denken ontwikkeling binnen het onderwijsrecht. Hij bracht het onderwijs van scholen naar buiten de school van inschrijving, naar de plek waar het kind zich veilig voelde. Hij maakte van de school als bolwerk van kennis een netwerkorganisatie. Het Miep Ziek contract werd voor ouders van thuiszitters de redding uit het wespennest van procedures op grond van de Leerplichtwet of vanwege zorgmeldingen.

'Ik ben een tandeloze inspecteur en mijn handen zijn op mijn rug gebonden', zei hij mij eens... 'Jij moet het doen.' Natuurlijk heb ik gedaan wat deze inspecteur mij heeft opgedragen. Ik heb gevochten voor de vrijheid van scholen om het onderwijs voor deze kinderen zo in te richten dat zij tot ontwikkeling kunnen komen. Steeds vaker kwam ik daarmee in botsing met de overheid, die aan scholen regels oplegt die de benodigde vrijheid enkel beperken.

Op dezelfde dag als Piet kreeg ook ik een lintje. Ook ik werd Ridder in de Orde van Oranje-Nassau. De minister van Onderwijs heeft het besluit om ons te ridderen namens de regering ondertekend. Als minister een eigengereide inspecteur en een lastige onderwijsjurist op die wijze eren, dat is groots! Hooggeachte minister van Onderwijs, ik dank u zeer namens de ridders voor onderwijs! <



Onderwijsjurist **Katinka Slump** geeft in haar columns inzicht in de complexe wet- en regelgeving van het Onderwijsrecht en wat die regels voor gevolgen hebben voor het recht op onderwijs van leerlingen en de rol daarbij van ouders.

HET MIEP ZIEK CONTRACT
WERD DE REDDING
UIT HET WESPENNEST VAN
PROCEDURES