

# Genezing van dwarslaesie: utopie of werkelijkheid?

**Wat is de stand van zaken in het onderzoek naar genezing van ruggenmergletsel? In mei 2019 ging Janneke Stolwijk, revalidatiearts bij De Hoogstraat Revalidatie, tijdens het jaarlijkse congres van het Nederlands-Vlaams Dwarslaesie Genootschap in op deze vraag. Een weergave.**

Laten we eens wegdromen... Stelt u zich voor dat een jongeman met een complete hoge dwarslaesie door een robot-bemande elektrische ambulance naar de spoedeisende hulp wordt gebracht. Daar worden tijdens een operatie zijn ruggenwervels gestabiliseerd, en krijgt hij daarnaast een cocktail van stamcellen, littekenremmers en groeistimulators toegediend. Direct na de operatie wordt begonnen met elektrostimulatie onder het niveau van zijn dwarslaesie en met intensieve revalidatie. Het resultaat is verbluffend: de dwarslaesie geneest. De jongeman hoeft niet verlamd door het leven, afhankelijk van mensen en techniek, met pijn en niet in staat op de gewone wijze naar de wc te gaan of seksualiteit te beleven. Het is nog een utopie, maar hoe mooi zou het zijn als we deze utopie tot werkelijkheid zouden kunnen maken.

## Hoop

Hoop is een krachtige drijfveer. Het is heel begrijpelijk dat mensen met een dwarslaesie en hun dierbaren op zoek gaan naar genezing, en dat ze hopen dat het waar is als iemand zegt dat genezing inderdaad mogelijk is. Toen ik in het jaar 2000 begon in de dwarslaesierevalidatie was dokter Huang uit China een begrip. Hij zou genezing kunnen bewerkstelligen door bepaalde stamcellen van geaborteerde foetussen in te brengen in het hersenvocht van patiënten. Hij deed dit zonder wetenschappelijke verantwoording en zonder resultaat. De hoop van zijn patiënten bleek valse hoop. Gelukkig is er sindsdien door serieuze wetenschappers ook hoopgevende vooruitgang geboekt; de belangrijkste onderzoeksrichtingen worden hierna geschetst.

## Afsterven van zenuwcellen

Om te begrijpen hoe ver de wetenschap op dit moment is, moeten we eerst kijken wat er nou eigenlijk gebeurt als het ruggenmerg beschadigd raakt. Ruggenmerg bestaat uit opgaande en neergaande zenuwbanen, die signalen vanuit de hersenen naar de zenuwen in het lichaam brengen en omgekeerd. Ze maken daarmee gevoel en beweging mogelijk. Op het moment dat de zenuwbanen beschadigd raken door bijvoorbeeld een ongeval, ontstaat er bloeding in het ruggenmerg en als gevolg daarvan oedeem: de stoffen die afkomen op de bloeding trekken vocht aan. De verdikking in het ruggenmerg die hierdoor ontstaat drukt tegen naastliggende zenuwbanen, die daardoor op hun beurt beschadigd kunnen raken. Al snel na het ontstaan van de laesie komen ook ontstekingscellen op het beschadigde ruggenmerg af, wat nieuwe schade kan opleveren. Sommige zenuwcellen sterven spontaan af. Cellen sterven ook af door een combinatie van andere factoren, onder andere doordat vaatspasmes ontstaan, waardoor er geen of minder bloed met zuurstof naar het ruggenmerg kan komen. Nog een belangrijke factor: de hulpcellen – oligodendrocyten - die zorgen voor een beschermend laagje om de zenuwbanen - het myelinelagje - sterven door de beschadiging af. Zoals een elektriciteitsdraad die de isolatie verliest het vermogen verliest om signalen goed door te sturen, verliezen ook zenuwvezels onder het laesieniveau dat vermogen. Omdat ze niet meer worden gebruikt, sterven ze deels af. Zo ontstaat geleidelijk meer schade.

## Barrières tegen regeneratie

Het lichaam zal altijd proberen om beschadigd of afgestorven zenuwweefsel te vervangen door gezond of levend weefsel. Na een dwarslaesie wordt deze regeneratie echter belemmerd. Door het afsterven van zenuwcellen komen via een complex proces bepaalde eiwitten vrij, waaronder chondroïtine-sulfaat-proteoglycanen en Nogo-A. Die eiwitten zijn groeiremmers: ze vormen fysieke en chemische barrières tegen regeneratie van zenuwcellen. De chondroïtine-sulfaat-proteoglycanen zorgen voor littekenvorming: ze bouwen als het ware een harde muur waar zenuwvezels niet doorheen kunnen groeien. Nogo-A remt op een andere, meer chemische manier het opnieuw aangroeien van zenuwcellen. Om een dwarslaesie te herstellen of te genezen, moeten deze barrières

worden weggenomen, zodat er weer contact gemaakt kan worden tussen beide zijden ervan.

### **Onderzoeksrichtingen**

Er spelen dus verschillende processen een rol bij het ontstaan van een dwarslaesie en daarom zijn er ook verschillende onderzoeksrichtingen als het gaat om genezing. Hier gaan we in op vier grote onderzoeksrichtingen, waarbij we niet pretenderen volledig te zijn:

- Weefselherstel door stamcellen.
- Littekenweefsel tegengaan door genterapie.
- Groeiremmers tegengaan.
- Functieherstel door elektrostimulatie.

### **Weefselherstel door stamcellen**

#### *Soorten stamcellen*

We hebben het altijd in het algemeen over stamcellen: cellen die in staat zijn om in een gespecialiseerd celtype te veranderen, een hart- of longcel bijvoorbeeld. Maar de ene stamcel is de andere niet. Voor dwarslaesieonderzoek zijn de volgende soorten relevant:

- Embryonale stamcellen worden geoogst uit geaborteerde embryo's. Als je ze laat groeien vormen ze kiemceltumoren: tumoren van ongedifferentieerde cellen. Zoals alle stamcellen moeten ook deze stamcellen worden voorbereid voordat je ze in het lichaam inbrengt. Bij dwarslaesie bewerk je ze zodanig dat ze neurale cellen worden, die in het ruggenmerg kunnen functioneren.
- Mesenchymale stamcellen worden geoogst uit verschillende delen van het lichaam: beenmerg, spier- of vetweefsel of de navelstreng. Ze worden vervolgens bewerkt tot neurale cellen.
- Induced pluripotente stamcellen worden geoogst uit de huid en kunnen vervolgens ook worden bewerkt tot neurale cellen.
- Neurale stamcellen worden geoogst uit hersenen en ruggenmerg van een overleden foetus of volwassene. Ze kunnen verder worden gedifferentieerd, bijvoorbeeld tot astrocyten of zenuwcellen. Omdat het om al enigszins gespecialiseerde stamcellen gaat, is dit resultaat sneller te bereiken.

Voor zover bekend zijn er in de wereld op dit moment veertien onderzoeksgroepen die onderzoek doen naar stamceltherapie bij mensen met een dwarslaesie. Twaalf groepen doen onderzoek met mesenchymale stamcellen, en acht daarvan gebruiken het type uit het beenmerg. Dat is ook logisch, want deze cellen zijn gemakkelijk te oogsten via een beenmergpunctie in het bekken. Het feit dat de eigen stamcellen gebruikt worden, verkleint sterk de kans op een afweerreactie van het lichaam.

#### *Werking*

Wat zouden stamcellen bij een dwarslaesie eigenlijk moeten doen in het ruggenmerg? Het belangrijkste beoogde effect is dat de stamcellen zich omvormen tot steuncellen ofwel oligodendrocyten en tot zenuwcellen ofwel neuronen. Hierdoor kan remyelinisatie ontstaan – de zenuwbanen onder het laesieniveau worden weer geïsoleerd - en kunnen neuronen gaan uitgroeien. De steuncellen zouden ook moeten helpen bij het wegnemen van de barrières die zijn ontstaan door de aanwezigheid van onder meer macrofagen. Zo zou er weer verbinding gemaakt kunnen worden: signalen kunnen weer langs de plaats van de laesie gaan.

Het is op dit moment nog onduidelijk in hoeverre deze effecten ook daadwerkelijk worden bereikt. Het stamcelonderzoek dat tot nu toe is gedaan, richt zich namelijk nog vooral op de veiligheid. Eerst moet worden aangetoond dat stamceltransplantatie veilig is, pas daarna kan worden overgegaan naar onderzoek waarin wordt gekeken naar het effect. Het gaat daarbij zowel om het effect dat zichtbaar is in het ruggenmerg als om het merkbare effect. Naar dat laatste wordt in de lopende onderzoeken ook enigszins gekeken, hoewel het nog geen hoofddoel is.

#### *Een voorbeeld*

Een Europees voorbeeld: in Spanje heeft de onderzoeksgroep van professor Vaquero elf mensen behandeld met beenmergstamcellen. Zij hadden hun dwarslaesie gemiddeld veertien jaar. Ze kregen drie keer een injectie in het ruggenmerg met eigen stamcellen en

werden tien maanden gevolgd. De studie was opgezet om te onderzoeken of het toedienen van de stamcellen veilig was; de onderzoekers concludeerden dat dat inderdaad het geval is. Daarnaast hebben ze gekeken naar het merkbare effect, hoewel de studie daar dus eigenlijk niet op was gericht. Ze rapporteerden een beperkt effect, vooral op de blaasfunctie, sensibiliteit en neuropathische pijn. Drie patiënten verbeterden in AIS-score, wat betekent dat ze meetbaar meer motorische functie en gevoel hadden. De onderzoeksgroep zal nu als volgende stap dertig mensen met een incomplete laesie behandelen, en deze studie zal wel gericht zijn op het effect van de stamcellen. Dit type onderzoek moet ook meer duidelijkheid gaan geven over de vraag in welke vorm stamceltransplantatie het beste zou kunnen worden toegepast.

## **Littekenweefsel tegengaan door genterapie**

### *Verpakt therapeutisch gen*

De volgende manier om bij te dragen aan herstel van ruggenmergletsel, is het tegengaan van littekenweefsel met behulp van genterapie. Wereldwijd zijn er voor zover bekend zes grote onderzoeksgroepen die zich hiermee bezighouden, met verschillende technieken. De meest toonaangevende onderzoeksgroep is Chase-it, een samenwerkingsconsortium van Kings College uit London met Elizabeth Bradbury en het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen uit Amsterdam met Joost Verhaagen. Chase-it gebruikt genterapie om bij ratten littekengroei tegen te gaan. Bij genterapie wordt het therapeutische gen verpakt in een virus, dat wordt ingespoten op de plaats waar je wilt dat het gaat werken, hier dus in het littekenweefsel van het ruggenmerg. Het virus infecteert de plaatselijke cellen, waarna het therapeutische gen werkzaam kan worden in die cellen. In dit geval doen ze dat door een specifiek eiwit, chondroitinase, aan te maken. Dit eiwit breekt chondroïtine-sulfaat-proteoglycanen af, waardoor geen nieuw littekenweefsel kan ontstaan.

Chase-it gebruikt genterapie ook op een andere plaats, namelijk ter hoogte van de motorneuronen. Dit zijn de 'schakelcellen' die de overgang vormen van het ruggenmerg naar de zenuw die het lichaam ingaat naar de spier toe. Het therapeutische gen stimuleert de groei van de motorneuronen. Onderzoek hiernaar is in februari 2019 gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift *Brain*. Uit de publicatie blijkt dat de techniek bij ratten behoorlijk goed werkt: behandelde ratten kunnen weer beter bewegen. Toepassing bij mensen is voorlopig nog niet mogelijk, daarvoor is eerst nog veel onderzoek nodig.

## **Groeiremmers tegengaan**

### *Nogo-A blokkeren*

De derde manier om bij te dragen aan herstel, is het tegengaan van groeiremmende eiwitten. Als je voorkomt dat die hun groeiremmende werk doen, kan herstel van het ruggenmerg optreden. Wereldwijd houden twee vooraanstaande onderzoeksgroepen zich hiermee bezig: Yale-hoogleraar Strittmatter met zijn bedrijf ReNetX Bio en hoogleraar Martin Schwab uit Zurich met het NISCI-project.

We kijken even naar het NISCI-project. Dit is gebaseerd op 45 jaar onderzoek naar neuroregeneratie, met als startpunt het promotieonderzoek van Schwab uit 1974. Hij ontdekte toen voor het eerst groeiremmende eiwitten in het myeline. Zijn onderzoek focust zich op Nogo-A, dat hij blokkeert met antilichamen. Bij ratten en apen is al aangetoond dat zenuwen uitgroeien na een blokkade van twee tot drie weken. De hypothese is dat het groeien van zenuwcellen moet samengaan met revalidatie.

In 2018 publiceerde Schwab een onderzoek onder 52 mensen die het anti-Nogo-A-antilichaam in hun ruggenmerg ingespoten hadden kregen. Het middel gaf geen bijwerkingen en verschillende patiënten gingen vooruit, maar omdat ook deze studie was gericht op het vaststellen van de veiligheid van het toedienen van dit middel bij de mens mag er officieel niets gezegd worden over de werkzaamheid. Om de werkzaamheid wel te onderzoeken wordt vanaf dit jaar onderzoek gedaan met een onderzoeks- en controlegroep. Mensen met een nieuwe dwarslaesie - vier tot achttien dagen - krijgen zesmaal antilichamen toegediend. De onderzoekers zoeken hiervoor nog patiënten met een net ontstane cervicale dwarslaesie AIS A-D.

## **Functieherstel door elektrostimulatie**

### *Verskillende vormen*

Het vierde en laatste herstelmechanisme dat onderzocht wordt, is elektrostimulatie, de techniek waarbij zwakke stroomstootjes stimulerend moeten werken. Op enkele plaatsen wordt onderzocht in hoeverre epidurale elektrostimulatie – stimulatie van de epidurale ruimte in de wervelkolom, die zich uitstrekt van het stuitje naar de onderkant van de schedel - kan leiden tot herstel. Wereldwijd zijn zes onderzoeksgroepen hiermee bezig. Eén onderzoeksgroep zet transcutane elektrostimulatie in, waarbij de elektrostimulatie plaatsvindt via een plakker op de huid. Een variant is transcraniële magnetische stimulatie. Hierbij worden de hersenen gestimuleerd met behulp van een magnetisch veld. Het aantal studies hiernaar is beperkt en de resultaten zijn nog niet hoopgevend.

De meeste mensen denken bij epidurale elektrostimulatie – ook wel neurostimulatie genoemd - aan het onderzoek van Gregoire Courtine uit Zwitserland, dat eind 2018 uitgebreid in de media was. Hier gaat het om een vorm van neurostimulatie waarbij een implantaat in het ruggenmerg de bewegingen aanstuurt. Courtine richt zich daarbij in de eerste plaats op lopen, niet op genezing. Zijn onderzoek laat zien dat mensen met een incomplete dwarslaesie door een combinatie van epidurale stimulatie en langdurige intensieve training inderdaad iets beter gaan lopen. Maar het onderzoek laat ook zien dat sommige mensen hun benen eveneens beter kunnen bewegen als de stimulatie uitstaat. Dit zou kunnen wijzen op blijvende verbetering als gevolg van de stimulatie. De aantallen mensen die meededen aan de studie waren tot nu toe klein en binnenkort gaat een grotere internationale vervolgstudie starten waarin de effecten van epidurale stimulatie op de genezing van dwarslaesie beter onderzocht kunnen worden.

### **Utopie of werkelijkheid?**

We hebben alle reden om geloof te hebben in de medische mogelijkheden in de toekomst. In alle vier de beschreven onderzoekslijnen wordt vooruitgang geboekt. Het gaat langzaam, maar geleidelijk zal meer mogelijk worden. De uitdaging is mijns inziens om te ontdekken hoe we verschillende herstelmechanismen kunnen combineren. Het geheel is immers meer dan de som der delen.

We weten niet of de utopie van de futuristische cocktail gecombineerd met elektrostimulatie en intensieve revalidatie resulterend in genezing ooit bewaarheid zal worden. Wel weten we dat gedeeltelijke genezing, en dus vermindering van klachten, stapje voor stapje een beetje dichterbij komt.

*In Dwarslaesie Magazine van juni 2018 stond een artikel over het onderzoek dat wordt gedaan naar genezing van ruggenmergletsel. Zie voor informatie ook [www.endparalysis.org](http://www.endparalysis.org).*