

'Echt herstel: dat is het doel'

Wereldwijd wordt in meer dan 200 programma's wetenschappelijk onderzoek gedaan naar herstel mogelijkheden na een ruggenmergbeschadiging. Positieve onderzoeksresultaten hebben nog niet geleid tot een remedie; ze zijn wel hoopgevend. Revalidatiearts Janneke Stolwijk: 'We hebben alle reden om te geloven in de medische vooruitgang. Het gaat langzaam, maar er is steeds meer mogelijk.'

DOOR CARINE HARTING

Tot enkele jaren geleden richtte het overgrote deel van het onderzoek zich op acute, nieuwe ruggenmergletsels. Dwarslaesies van bijvoorbeeld enkele uren tot een aantal weken oud. Deze onderzoeken zijn makkelijk uitvoerbaar op dieren in het laboratorium, maar bij mensen is dat niet zo simpel. Het vraagt bijvoorbeeld om een groot aantal proefpersonen. Bovendien rijst de vraag of het wel ethisch verantwoord is om iemand zo kort na het ontstaan van een laesie voor een experimentele studie in te schrijven.

De internationale dwarslaesiegemeenschap heeft daarom gepleit voor meer onderzoek in de chronische fase, dus als de beschadiging al wat langer bestaat. De Nederlandse stichting endParalysis is een actieve stem geweest in het pleiten hiervoor. Deze non-profit organisatie werd opgericht door Corinne Jeanmaire, die zelf een dwarslaesie heeft. Corinne vertelt: 'Nog steeds gaat er best veel geld naar onderzoeken die zijn gericht op heel recente laesies, zoals onderzoek naar neuroprotectie. EndParalysis, daarentegen, steunt uitsluitend onderzoek naar herstel van chronisch ruggenmergletsel. En hoewel onderzoek altijd in een laboratorium begint en de weg naar de kliniek lang, ingewikkeld en kostbaar is, blijft het ons doel om therapieën te ontwikkelen die een reële kans maken op een vertaling naar de mens. En wel zo snel mogelijk.'

Littekenweefsel reduceren

Janneke Stolwijk is revalidatiearts bij De Hoogstraat Revalidatie en medisch adviseur van endParalysis.

Ze licht toe: 'EndParalysis is met name geïnteresseerd in onderzoeken naar de hergroei van zenuwen en in therapieën om het littekenweefsel te reduceren dat zich vormt na een dwarslaesie. Bij het ontstaan van een dwarslaesie is er van alles

aan de hand met bloedingen, stolsels en beschadigingen. Dit is het begin van een ingewikkeld proces. Doordat hulpcellen - oligodendrocyten, die zorgen voor een beschermend laagje om de zenuwcellen heen - afsterven en verdwijnen, verliest de zenuw het vermogen om signalen door te sturen en sterft ook af. Daarnaast komt een proces op gang waarbij bepaalde eiwitten vrijkomen. Dit zijn natuurlijke groeiremmers, die fysieke en chemische barrières vormen. Zij bouwen als het ware een muur om de zenuwen heen. Dit littekenweefsel maakt herstel of regeneratie van zenuwcellen erg moeilijk. Voor het behandelen van een langer bestaande dwarslaesie is hoe dan ook eerst het oplossen van littekenweefsel nodig. Dan kan plasticiteit ontstaan, wat wil zeggen dat zich nieuwe neurale verbindingen vormen in het ruggenmerg.'

Gentherapie

Een van de studies naar vermindering van het littekenweefsel dat een donatie ontving van endParalysis heet Ch'ase-IT. Janneke Stolwijk: 'Dit is een samenwerkingsproject van Kings College in Londen en het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen in Amsterdam. Zij gebruiken bij ratten gentherapie om de groei van littekenweefsel tegen te gaan. Gentherapie houdt in dat een therapeutisch gen wordt verpakt in een onschuldig virus, dat wordt ingespoten op de plaats waar je wilt dat het gaat werken: hier dus het littekenweefsel van het ruggenmerg. Het virus infecteert de plaatselijke cellen, waarna het therapeutische gen werkzaam kan worden in die cellen. De eerste resultaten waren positief, maar leverden ook weer nieuwe onderzoeksvragen op. Daar wordt nu verder aan gewerkt.'

Kortere weg

EndParalysis wil zeker ook therapeutische strategieën een kans geven die mogelijk een kortere weg naar de kliniek opleveren. In dit kader ontvingen het Amerikaanse CRP-project en de Britse PNNi-studie steun van de stichting. Corinne Jeanmaire: 'CRP-peptide heeft al bewezen dat het littekens helpt oplossen. Het wordt bovendien toegediend via een onderhuidse injectie en is daarmee minder invasief dan bijvoorbeeld gentherapie. Het zou sneller naar de kliniek kunnen worden vertaald. De PNNi-studie heeft hetzelfde onderzoeksdoel. In deze studie wordt een oraal geneesmiddel gebruikt dat al op de markt is voor een andere indicatie. Als het doeltreffend genoeg blijkt bij een chronische dwarslaesie, kan de weg naar de kliniek kort zijn omdat de medicatie al is geautoriseerd.'

Groei van axonen

Om ruggenmergletsel te laten genezen, is het nodig dat zenuwen weer groeien; iets wat niet spontaan gebeurt. EndParalysis heeft daarom geïnvesteerd in twee studies die groei en verbinding van axonen - de uitlopers van zenuwcellen - als doel hebben. Janneke Stolwijk: 'De Amerikaanse dr. Blackmore gebruikt gentherapie om axonen verder te laten hergroeien dan tot nu toe mogelijk was, door het uitschakelen van een aantal specifieke groeiremmers. De financiering van endParalysis wordt gebruikt voor de toepassing van deze

FOTO: GEES KAMMINGA

'Deze strijd is de moeite waard'

Corinne Jeanmaire werkte in Indonesië toen ze in 2001 door een auto-ongeluk verlamd raakte. Na haar revalidatie in Nederland pakte ze haar werk weer op. 'Dat was mijn manier om het nieuwe leven met een dwarslaesie vorm te geven. Mijn interesse voor onderzoek begon pas enkele jaren later. Ik nam deel aan wetenschappelijke conferenties en ontmoette daar anderen met interesse in onderzoek naar genezing. Zo leerde ik de verschillende onderzoeksstrategieën kennen en ging ik pas goed begrijpen hoe complex deze aandoening eigenlijk is. In 2015 lanceerde ik de stichting endParalysis om een meer impactvolle aanpak mogelijk te maken. De stichting draait op donaties en iedere cent die we binnenkrijgen wordt gebruikt voor onderzoek naar herstel. Al het werk wordt gedaan door vrijwilligers. Ondanks de beperkte middelen zijn we er gelukkig in geslaagd om de krachten te bundelen met een paar toegewijde, gulle en slimme mensen en organisaties over de hele wereld. Samen zoeken we naar oplossingen om veelbelovende therapieën verder te kunnen ontwikkelen. In je eentje bereik je niets, maar samen kunnen we dwarslaesieonderzoek echt verder brengen. Natuurlijk heb ik momenten van twijfel. Maar als ik dan kijk naar foto's van jonge mensen ergens op de wereld die getroffen zijn door een ruggenmergletsel, weet ik weer dat deze strijd de moeite waard is. Bovendien is wetenschap opwindend: met nieuwe kennis de toekomst vormgeven is gewoon een fantastische kans! Deze kans is voor mij het enige goede dat mijn dwarslaesie heeft gebracht en ik ben vastbesloten er gebruik van te maken!'

Onderzoek naar genezing

Genezing van een dwarslaesie of caudalaesie is voorlopig niet mogelijk, maar onderzoek kan die genezing wel langzaam dichterbij brengen. De belangrijkste onderzoeksrichtingen op een rij.

Neuroprotectie. Als het ruggenmerg beschadigd raakt, ontstaat ook secundaire schade: afbraak van ondersteunende cellen - de zogenoemde gliacellen - rond de plek van de laesie. Onderzoekers gaan na of die schade is te voorkomen door intacte cellen te beschermen. Deze onderzoeksrichting richt zich vooral op heel recente laesies.

Littekenweefselvermindering en plasticiteit. Bij ruggenmergletsel ontstaat littekenweefsel en komen stoffen vrij die de hernieuwde groei van zenuwen blokkeren. Verschillende therapieën zijn in het laboratorium al effectief om littekenweefsel te neutraliseren en kunnen binnenkort verder worden getest op mensen. Deze behandelingen bevorderen vaak ook de plasticiteit, waardoor nieuwe neurale paden worden aangemaakt. Plasticiteit lijkt ook bevorderd te worden door neurostimulatie.

Remyelinisatie. Beschadigde zenuwvezels verliezen hun bescherm laag, de 'myelineschede'. Zoals een elektrische draad die de isolatie verliest het vermogen verliest om signalen goed door te sturen, verliezen ook zenuwvezels dat vermogen. Dit onderzoek richt zich op herstel van de beschermende laag, oftewel remyelinisatie. Het doel: verbeteren van de zenuwcel functie. Dat wordt onder andere bereikt door transplantatie van Schwann-cellen. Deze behandeling is al op mensen getest, maar moet gecombineerd worden met andere strategieën om herstel mogelijk te maken.

Intrinsieke regeneratie. Dit onderzoek speurt naar manieren om regeneratie van de zenuwvezels mogelijk te maken. Deze regeneratie wordt belemmerd door natuurlijke groeiremmers. Deze onderzoekslijn richt zich op het uitschakelen van die groeiremmers, bijvoorbeeld door genterapie.

Neurale wederopbouw door transplantatie. Hier gaat het om vervanging van beschadigd zenuwweefsel door transplantatie van stamcellen, andere cellen en/of prothetische biomaterialen. Transplantatie van volwassen stamcellen is al veel gedaan, in wetenschappelijke proeven en commerciële therapieën. De resultaten zijn tot op heden nogal teleurstellend, maar het onderzoek gaat door. Onder andere door het Nederlandse bedrijf Neuroplast, dat in Denemarken en Spanje net is gestart met transplantatie van volwassen stamcellen van de patiënt zelf. Er wordt ook onderzoek gedaan naar transplantatie van neurale stamcellen, wat naar verwachting meer potentieel heeft. Hergroei van zenuwen is een paar jaar geleden al aangetoond bij ratten, maar wel met zeer beperkt functieherstel. In Japan zal dit jaar voor het eerst een ander type stamcel worden getransplanteerd bij mensen. Het gaat om de Induced Pluripotent Stem Cell, of IPS-cel. Dit zijn volwassen stamcellen die worden 'geherprogrammeerd' tot neurale cellen. De Japanse studie is kleinschalig en is vooral bedoeld om na te gaan of deze cellen veilig zijn.

Transplantatie van prothetische biomaterialen wordt eveneens onderzocht. In de VS lopen verschillende studies met dieren waarbij ruggenmerg wordt 'nageemaakt' met een 3D-printer. Hierbij wordt gebruikgemaakt van verschillende biomaterialen, inclusief stamcellen en groeifactoren. In een recente studie wordt gebruikgemaakt van 'supermoleculen' (een geheel van duizenden samengevoegde moleculen) en nanotechnologieën (waarmee ultrakleine vezels in een vloeibare gel kunnen worden gebracht). Het ontstane materiaal kan worden geïmplant of geïnjecteerd in het beschadigde ruggenmerg. Deze onderzoeksrichting bevindt zich nog in een vroeg stadium, maar wordt beschouwd als veelbelovend.

Meer informatie over onderzoek staat op www.endparalysis.org, kies 'onderzoek'.

► therapie bij ratten met een chronische dwarslaesie. In een ander onderzoek wordt gebruikgemaakt van SiFi2. Dit medicijn lijkt bij recent ruggenmergletsel een succesvolle regeneratie van de axonen teweeg te brengen én zou ook helpen om de axonen over de laesie heen te binden. EndParalysis laat deze therapie nu door een universiteit in Maryland, VS, testen bij knaagdieren met een chronische laesie.'

Combinatie

Dat er wereldwijd zoveel onderzoeken lopen naar de genezing van ruggenmergletsel is hoopvol, zegt Janneke Stolwijk. 'Toch is het nog veel te vroeg om uitspraken te doen over welke aanpak zal leiden tot een succesvolle genezing. Ik verwacht dat het een combinatie wordt van verschillende benaderingen en therapieën, aangevuld met revalidatie. De zoektocht is nu nog erg breed, maar als op termijn meer resultaten bekend worden is combineren ervan de volgende stap.' Ze kijkt ook uit naar de resultaten van een aantal belangwekkende internationale studies. Zoals het project van hoogleraar Schwab in Zwitserland, waarin het blokkeren van het groeiremmende eiwit Nogo-A wordt onderzocht bij mensen met een nieuwe dwarslaesie. 'Daar ben ik erg benieuwd naar. Ik las dat in de VS ook een andere trial is gestart met mensen met een dwarslaesie van een jaar of ouder, de Reset Trial van ReNetX. Hierin worden injecties met een speciaal eiwit in het ruggenmerg gegeven met als doel drie verschillende groeiremmers te blokkeren. Ik kijk ook uit naar de resultaten van klinisch onderzoek naar neurostimulatie van het deels Nederlandse medisch-technologische bedrijf Onward Medical. Waaronder Up-LIFT, een grote internationale studie naar ruggenmergstimulatie via de huid. Neurostimulatie is primair gericht op het laten ontwakken van oude ingeslapen reflexsystemen, die nog wel intact zijn. Naast effecten op de loopfunctie gaf een aantal patiënten ook effecten aan op bijvoorbeeld het gebied van spasmen, darmen en blaas.'

Ambitius

Corinne Jeanmaire juicht de ontwikkeling van technologische oplossingen zoals neurostimulatie of het exoskelet toe, maar roept tegelijk op om ambitieus te blijven. 'Denk groot! Daar staat stichting endParalysis voor. Technologie biedt prachtige mogelijkheden. Zo volgen veel mensen met interesse het programma van Elon Musk, die chips wil implanteren in de hersenen. Maar uiteindelijk hebben we veel meer nodig dan het besturen van een computer met onze gedachten. Of het maken van robotachtige bewegingen. We willen ons lichaam kunnen voelen, we willen weten wanneer onze blaas vol is, we willen onze darmen kunnen controleren en we zouden graag seksuele sensaties terugkrijgen. In dit stadium ziet het ernaar uit dat alleen echt, biologisch herstel, al dan niet in combinatie met technische ondersteuning, in staat zal zijn om dat te bereiken.'

Primeur:

een Lokomat in de eerste lijn

Bij fysiotherapiepraktijk Fortius in Nijkerk is een Lokomat in gebruik genomen. Dit slimme looptrainingsapparaat stond in ons land al bij enkele revalidatiecentra, maar is nu dus ook beschikbaar bij een eerstelijns fysiotherapeut. Het is de bedoeling dat er meer volgen.

Liesbeth Mekkering heeft een incomplete dwarslaesie C4 en kan beperkt lopen. Toen ze voor het eerst de kans kreeg om een Lokomat uit te proberen, werd dat een geweldige ervaring: 'Fantastisch, het voelde echt als lopen. Ik kreeg tranen in mijn ogen.' Liesbeth wilde blijven trainen met de Lokomat en vond dat deze training ook voor anderen beschikbaar moest komen in de eerste lijn. 'Overheid en zorgverzekeraars doen hier niets aan en daarom zijn we het zelf gaan regelen.' Liesbeth werkt als headhunter en heeft een uitgebreid netwerk. Samen met bekende zakenmensen zoals Gerard van den Tweel, Peter Karsten en Eegh van Arkel richtte ze de stichting Beter Lopen op. Het doel: geld inzamelen voor de aanschaf van Lokomats. 'Als stichting willen we zorgen dat er in iedere provincie een Lokomat komt te staan bij een eerstelijns fysiotherapiepraktijk.' Bekende Nederlanders, zoals modeontwerpster Sheila de Vries, werden ambassadeur van de stichting.

Kleine beurs

De aanschafkosten van de Lokomat die nu in Nijkerk staat - bijna een half miljoen euro - werden bijeengebracht via sponsoring. De verzekering vergoedt de fysiotherapeutische begeleiding en daarnaast wordt een eigen bijdrage gevraagd voor



De Lokomat heeft een soort exoskelet dat de bewegingen van de benen naar behoefte ondersteunt. Bij de looptraining wordt gebruikgemaakt van games, wat het trainen aantrekkelijker maakt.

de training. Liesbeth Mekkering: 'We hopen dat de zorgverzekeraars deze kosten gaan vergoeden, want we vinden het belangrijk dat de training ook voor mensen met een kleine beurs toegankelijk is. Fortius gaat de komende tijd gegevens verzamelen om daarover in gesprek te kunnen gaan met de verzekeraars. Bij iedereen wordt aan het begin van de training met de Lokomat een nulmeting gedaan en daarna wordt ieder kwartaal gemeten wat de vooruitgang is. Bijvoorbeeld: welke afstand kun je afleggen, binnen hoeveel tijd? Op deze manier willen we laten zien dat de opbrengst van de training groot is: lichamelijk, door een betere loopvaardigheid en de algemene gezondheidseffecten van bewegen, maar ook mentaal. Het doet je echt goed als je merkt dat je vooruitgang kunt boeken.'

Juiste bewegingen

Zelf blijft Liesbeth voorlopig twee keer in de week trainen met de Lokomat. 'Ik zie mezelf als een soort proefkonijn, in de goede zin van het woord, omdat ik minimaal een jaar op de Lokomat zal trainen. Ik weet niet hoe ver dat me zal brengen, maar ik heb er veel vertrouwen in. Nu al merk ik dat ik meer gevoel heb in mijn voetzolen en dat mijn rechterbeen véél minder ver naar buiten zwaait. Een mederevalidant die MS heeft vertelde dat hij door de training meer conditie heeft en zijn spitsvoet weer rechtop kan neerzetten. Dat soort effecten zijn ook logisch, want tijdens een training word je geholpen om de juiste bewegingen te maken, en dat dan heel intensief. Zelf zet ik nu 2500 stappen in 40 minuten, iets wat ik nooit zal halen als ik gewoon loop met mijn krukken.'