## BEWEGING, COGNITIE EN HERSENEN

**Waarneming:**

Het is algemeen bekend dat lichamelijke activiteit en beweging goed is voor de lichamelijke gezondheid. Daarnaast is het bekend dat er een samenhang is tussen lichamelijke activiteit en cognitieve functies in kinderen, volwassenen en ouderen. Dit laatste doet vermoeden dat lichamelijke activiteit een effect heeft op delen van de hersenen die geassocieerd zijn met cognitief functioneren.

## BLAUWE BESSEN EN DE HERSENEN

**Waarneming**

Een recente meta-analyse toont aan dat een verhoogde inname van groente en fruit wordt geassocieerd met een kleiner risico op cognitieve achteruitgang of dementie (Jiang et al., 2017). Het blijkt dat bepaalde antioxidanten (flavonoïden) uit kleurrijke groenten en fruit, krachtige anti-inflammatoire activiteit vertonen. Dit kan gevoeligheid voor oxidatieve stress of ontsteking, die gepaard gaat met ouder worden, verminderen. Steeds meer onderzoeken tonen aan dat zowel chronische als acute toediening van flavonoïden kan leiden tot cognitieve verbeteringen in zowel mensen als dieren (Cherniack, 2012).
Een van de meest onderzochte vruchten hierbij zijn bessen. Bessen zijn de belangrijkste bron van anthocyanen, een bepaalde klasse flavonoïden, in het menselijke dieet. In een preklinische studie is gevonden dat inname van anthocyanen uit blauwe bessen gedurende 7 tot 12 weken, resulteert in significante verbeteringen in het visueel-ruimtelijk geheugen van knaagdieren (Williams et al., 2008). Ook bleken anthocyanen o.a. positief bij te dragen aan de synaptische plasticiteit en de werking van het spatieel geheugen in ratten (Rendeiro et al., 2013). Bij oudere mensen is ook gevonden dat het eten van blauwe bessen resulteert in betere prestaties op geheugentaken (Krikorian et al., 2010). Meer onderzoek is nodig om duidelijkheid te krijgen in welke mate flavonoïden zouden kunnen bijdragen aan de behandeling van cognitieve achteruitgang en naar het werkingsmechanisme achter de positieve invloed op het brein (voor review zie Davinelli et al., 2016).

## DE INVLOED VAN DARMFLORA OP GEDRAG

**Waarneming**

Het menselijke spijsverteringsstelsel bevat een dynamisch en complex micriobiotisch ecosysteem, dat voornamelijk bestaat uit bacteriën. Al in 1872 schreef Charles Darwin dat onze darmen onder invloed staan van onze emoties (Cryan en Dinan, 2012), maar sinds kort is bekend dat dit tweerichtingsverkeer is; de microben in je spijsverteringsstelsel hebben een grote impact op de cognitieve functies (Gareau et al., 2011), maar ook op gedragsfuncties zoals sociale interactie en het omgaan met stress (voor een review, zie Dinan et al., 2015). De invloed van bacteriën in je darmen op gedrag kan worden onderzocht door het transplanteren van darmflora (‘poeptransportatie’) of door het toedienen van probiotica of antibiotica bij zowel proefdieren (muizen) als mensen (Cryan en Dinan, 2012).

De microben in je spijsverteringsstelsel kunnen via een aantal verschillende routes gedrag beïnvloeden, bijvoorbeeld via 1) de Nervus Vagus, de hersenzenuw die via het spijsverteringsstelsel naar het brein loopt, 2) het immuunsysteem, en 3) het genereren van neurotransmitters en neuromodulators (Galland, 2014). Dit laatste gebeurt via het bacteriële DNA van de microben. De gecombineerde genen van de microben wordt het microbioom genoemd. Dit bevat honderd keer meer genen dan het menselijk genoom, waardoor het microbioom zeer veel neuroactieve stoffen kan produceren (Dinan et al., 2015). Bijvoorbeeld: *Lactobacillus* en *Bifidobacterium* produceren GABA, *Bacillus* en *Saccharomyces spp*. produceren noradrenaline, *Candida, Streptococcus, Escherichia* en *Enterococcus spp.* produceren serotonine, *Baccilus* produceert dopamine en *Lactobacillus* produceert acetylcholine.

Gedragsfuncties die tot nu toe in verband zijn gebracht met darmflora zijn het omgaan met stress, angst- en depressiesymptomen, sociaal gedrag en cognitief functioneren. Het stressniveau wordt gemeten aan de hand van de concentratie stresshormoon (cortisol of corticosteron) in het bloed. Er is gevonden dat stress bij steriele muizen (muizen zonder bacteriën in hun maag- darmstelsel) een hogere concentratie corticosteron oplevert dan stress bij ‘gewone’ muizen. Zodra deze steriele muizen via een poeptransplantatie darmbacteriën van een gewone muis kregen normaliseerde deze stressreactie weer (Sudo et al., 2004). Bij mensen is er minder onderzoek gedaan. Messaoudi et al., (2011) vonden dat mannen minder last hadden van stress na één maand toediening van een probioticum.

Ook angst- en depressiesymptomen worden beïnvloedt door darmmicroben. Studies hebben gevonden dat het verwisselen van de microbiota bij angstige en normale muizen hun persoonlijkheden omwisselt (Collins et al., 2013). Ook het toedienen van probiotica kan invloed hebben op angst- en depressiesymptomen. Bravo et al., (2011) vonden dat stress- en angstniveaus afnemen bij muizen die de microbe *Lactobacillus* toegediendkregen. Toediening van deze bacterie leidde tot een verlaagde cortisol-spiegel, en dat de GABA-receptoren (o.a. betrokken bij de werking van valium) anders verdeeld zijn in de hersengebieden die belangrijk zijn voor het opwekken van angst (Bravo et al., 2011). Ook op dit vlak is weinig onderzoek bij mensen gedaan. Tillisch et al. (2013) vonden dat vrouwen die 4 weken een probiotisch melkproduct dronken veranderingen hadden in breincentra betrokken bij emotieverwerking.

Tot slot kunnen de microben in je darmen invloed hebben op sociaal gedrag. Hsiao et al. (2013) vonden dat autistische muizen minder *Bacteroides fragilis* in hun darmen hebben. Na toediening van deze bacteriën werd de darmflora gezonder en verbeterde het sociale gedrag van muizen.

Deze studies geven de belangrijke aanwijzing dat je darmflora mentale processen en de stress respons kunnen beïnvloeden. Meer inzicht in het begrijpen van de invloed die je darmen hebben op het gedrag is hierbij echter cruciaal.

## MEDITATIE EN HET LICHAAM

**Waarneming**

Meditatie kan worden gedefinieerd als een vorm van mentale training die gericht is op het verbeteren van psychologische vermogens zoals aandacht en emotieregulatie (Tang et al., 2015). Het verbeteren van deze vermogens zou kunnen leiden tot betere prestaties, maar ook tot een groter welbevinden. Met de toename in populariteit van meditatie in de afgelopen jaren, is er ook een toename in de hoeveelheid literatuur naar de effecten van (met name mindfullness-) meditatie op het lichaam en de gezondheid van de mens.

De meeste studies die zijn gedaan hebben zich gericht op de effecten op psychiatrisch, psychologisch en cognitief gebied. Zo wordt meditatietraining geassocieerd met verbetering van aandacht en andere executieve functies (Chiesa et al., 2011) en zijn er positieve effecten gevonden in relatie tot depressie, angst en mentaal welbevinden (Bohlmeijer et al, 2010).

Andere studies in dit onderzoeksgebied hebben zich juist gericht op het effect van meditatie op neurofysiologische factoren. Zo is door Kang en collega’s in 2013 gevonden dat ervaren meditators, in vergelijking met een controle groep, structurele verschillen laten zien in zowel witte als grijze massa van de hersenen. Ook zijn er aanwijzingen dat meditatie effect zou hebben op en het immuunsysteem, zo blijkt uit een review van Black & Slavick (2016) en wordt het ingezet als symptoombehandeling bij kanker (Salhofer, 2016).

Toch blijft het lastig om eenduidige conclusies te trekken door veel verschillen in proefopzet tussen de verschillende onderzoeken. Daarnaast zijn veel van de studies observationeel waardoor er geen uitspraken kunnen worden gedaan over causale verbanden. Dit onderzoeksveld heeft dus behoefte aan meer experimentele studies met een gedegen proefopzet, die zowel een gedragsmatige als een fysiologische uitkomstmaat includeren.

## EFFECT VAN OPIOÏDE PIJNSTILLERS TIJDENS BEVALLING OP ONTWIKKELING VAN HET KIND

**Waarneming**

Om pijn tijdens de bevalling te bestrijden worden verschillende soorten pijnmedicatie ingezet. Sommige van deze middelen, zoals pethidine (o.a. ook bekend als mepridine, demerol), zijn opioïden die via de placenta het bloed van de foetus kunnen bereiken. Van deze middelen is bekend dat ze nadelige effecten kunnen hebben op de fysiologie en het gedrag van pasgeborenen. Er is bv. in bepaalde gevallen onmiddellijk na de geboorte sprake van ademhalingsproblemen en spierslapte. Ook blijkt dat bij deze kinderen minder vaak sprake is van probleemloze borstvoeding en dat ze vaker en langer huilen dan baby’s die tijdens de geboorte niet blootgesteld zijn aan deze middelen. Het onderzoek naar de effecten van deze middelen is voornamelijk gericht op de periode rondom en vlak na de geboorte. Er is nog erg weinig bekend over de effecten die deze middelen op de verdere ontwikkeling van het kind kunnen hebben.

## SEKSEVERSCHILLEN IN OMGAAN MET STRESS

**Waarneming**

De hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (*hypothalamic-pituitary-adrenal-axis*, HPA-axis of HPAA) is een belangrijk onderdeel van het neuro-endocriene systeem dat de reactie op stress reguleert. De hypothalamus in de hersenen zorgt ervoor dat signalen van het zenuwstelsel worden verstuurd naar de hypofyse. Dit orgaan stuurt via de bloedbaan de signalen door naar het endocriene systeem waardoor het stresshormoon cortisol geproduceerd wordt. Bij een goed functionerende HPAA wordt de reactie op stress geoptimaliseerd doordat de betrokken organen als een feedbacksysteem werken. Naast de HPAA spelen ook het autonome zenuwstelsel (ANS) en het *corticolimbic* *system* (het deel van de hersenen dat o.a. emoties verwerkt) een belangrijke rol.

Uit gedragsstudies bij zowel mensen als dieren is al gebleken dat er een verschil is tussen mannen en vrouwen in het omgaan met stress. Ook is gebleken dat een stressvolle gebeurtenis op jonge leeftijd mannen anders beïnvloedt dan vrouwen (vrouwen hebben bijvoorbeeld een grotere kans om angststoornissen te ontwikkelen, mannen hebben meer kans op metabole problemen).

Een mogelijke fysiologische verklaring voor dit verschil zou kunnen zijn dat er tijdens de pubertijd en vroege adolescentie een verschil optreedt in de ontwikkeling van de verschillende systemen die betrokken zijn bij de stressrespons. Het verschil in ontwikkeling zou verklaard kunnen worden doordat in deze levensfases de concentratie geslachtshormonen (testosteron en oestrogenen) in het bloed van mannen en vrouwen drastisch verandert. Deze hormonen hebben invloed op alle bovengenoemde systemen, o.a. door hun effect op de expressie van de glucocorticoïd receptoren (GCR’s of GR’s), waar cortisol aan bindt.

## DE RANDVOORWAARDEN VAN SLAAP EN ALERTHEID

**Waarneming:**

Het is algemeen bekend dat de mogelijkheid om alert te zijn afhangt van een aantal zaken, waaronder het aantal uur dat men al wakker is, of de tijd van de dag. Een belangrijk hersengebied dat hierbij betrokken is, is de suprachiasmatische nucleus (SCN), de “klok” van de hersenen. In het dagelijks leven zijn er echter tal van “extra” methoden om alert te blijven, zoals even een rondje lopen of een autoraam opendraaien, evenals methoden om goed te slapen. Dit doet vermoeden dat er meerdere systemen zijn die een modulerend effect hebben op alertheid (ook wel vigilantie genoemd) en slaap. Eerder onderzoek, die zich vaak op één factor richtte, heeft bijvoorbeeld aangetoond dat fysieke activiteit na afloop tot diepere slaap leidt en dat lichaamshouding van invloed is op reactiesnelheid in een alertheidstaak.

Het is echter onduidelijk of deze verschillende manipulaties direct effect hebben op de hersengebieden die samenhangen met alertheid en slaap, of dat ze slechts invloed uitoefenen via het veranderen van een andere factor. Om het voorbeeld van een rondje lopen aan te houden: Beïnvloedt het lopen alertheid direct, of wordt men alert simpelweg omdat rondlopen vereist dat je in een staande positie bent? Of zijn bijvoorbeeld veranderingen in omgevingslicht of temperatuur factoren die belangrijker zijn?

## SYNESTHESIE EN COGNITIE

**Waarneming**

Bij mensen met synesthesie wekt een bepaalde sensorische stimulus automatisch een tweede, niet-gerelateerde sensorische ervaring op. Zo zien synestheten bijvoorbeeld kleuren bij bepaalde letters of getallen (“grapheme-color” synesthesie), zien ze kleuren bij het horen van bepaalde tonen (“sound-colour” synesthesie) of voelen zij zelf een aanraking die bij een ander gedaan wordt (“mirror-touch” synesthesie). Voor een overzicht van de verschillende vormen van synesthesie: zie het review van Neckar en Bob (2014) of het introductie artikel van Banissy *et al.* (2014). Synesthesie is een vorm van perceptie die regelmatig voorkomt, soms zonder dat de persoon zelf zich er bewust van is dat niet iedereen deze ervaring heeft. Er zijn aanwijzingen dat bij alle baby’s een koppeling tussen verschillende sensorische systemen bestaat en dat deze koppeling normaliter verdwijnt.

Hoewel er al meerdere studies gedaan zijn naar synesthesie is er ook nog veel onbekend. Het is nog onduidelijk hoe synesthesie overgeërfd wordt, of synestheten op bepaalde gebieden beter of minder goed functioneren en of synesthesie (vaker dan gemiddeld) gepaard gaat met specifieke stoornissen.

 Er zijn al aanwijzingen dat de automatisch gekoppelde ervaringen die synestheten hebben bepaalde cognitieve functies kunnen beïnvloeden. Een voorbeeld is dat grapheme-color synestheten een beter geheugen kunnen hebben ten opzichte van niet-synestheten. Er is al veel onderzoek gedaan naar grapheme-color synesthesie. Zo is een aantal single-case studies bekend, waarin is aangetoond dat grapheme-color synestheten een uitzonderlijk goed geheugen kunnen hebben. Ook groepsstudies hebben aangetoond dat er een positief effect kan zijn van deze vorm van synesthesie op het geheugen, met name door verbeterde encodering. Echter, niet alle groepsstudies vinden een duidelijk effect, of ze vinden een beperkt effect op een onderdeel van het geheugen (bijvoorbeeld voor getallen).

Verder is het nog onbekend of andere vormen van synesthesie een verbeterd geheugen opleveren. Hoewel onderzoek heeft gevonden dat patienten met synesthesie voor time/numbers/space (TNS synesthesie) een beter visuospatieel werkgeheugen hebben dan controles en grapheme-color synesthetes (Hale *et al.* (2014). Een recent onderzoek met verschillende soorten synestheten laat ook (weliswaar kleine) verschillen zien in cognitie en creativiteit vergeleken met een controle groep. Het ligt dus voor de hand dat dit ook voor andere vormen van synesthesie kan gelden (Chun & Hupé, 2016).

Een ander voorbeeld waarbij synestheten een voordeel zouden kunnen hebben is de uit onderzoek gebleken verhoogde empathie bij mirror-touch synestheten.

## HET MECHANISME ACHTER NOCEBO-GEÏNDUCEERDE HOOFDPIJN

**Waarneming**

Het nocebo-effect houdt in dat mensen door negatieve verwachtingen rond een medicijn/behandeling last krijgen van bepaalde symptomen. Het nocebo-effect vormt daardoor de tegenhanger van het placebo-effect. Meer informatie over het nocebo-effect kan o.a. helpen bij het verminderen van bijwerkingen van medicijnen. In een eerder onderzoek is bij proefpersonen het nocebo-effect aangetoond door ze op 3.500 meter hoogte te brengen en ze te vertellen dat er een grote kans was dat ze last zouden krijgen van hoofdpijn. De controlegroep kreeg deze informatie niet. Vervolgens bleek dat de proefpersonen in de experimentele groep vaker last hadden van hoofdpijn dan de proefpersonen in de controlegroep. Daarnaast hadden de proefpersonen in de experimentele groep verhoogde concentraties van prostaglandines (hormoonachtige stoffen die o.a. hoofdpijn kunnen veroorzaken) in hun speeksel. Deze verhoogde concentraties van prostaglandines worden mogelijk veroorzaakt door activatie van de HPA-as. In een andere studie is namelijk aangetoond dat negatieve verwachtingen leiden tot verhoogde cortisol-concentraties.

## HET ZIKA VIRUS EN HERSENAFWIJKINGEN BIJ PASGEBORENEN

**Waarneming**

Rond 2015 was er een uitbraak van het zika-virus (ZIKV) in Zuid-Amerika, waardoor het virus veelvuldig in het nieuws is geweest. In Nederland zijn er ongeveer 95 besmettingen vastgesteld (bron: RIVM).

Het ZIKV kan worden overgedragen door seksueel contact en door muggenbeten. Een infectie veroorzaakt bij volwassenen in de meeste gevallen slechts milde symptomen zoals koorts. Wanneer een zwangere vrouw echter geïnfecteerd raakt, kan zij het virus overdragen op haar ongeboren kind. Dit kan resulteren in hersenaandoeningen bij de pasgeborene, waaronder microcefalie (Rasmussen, Jamieson, Honein & Petersen, 2016).

Hoe een ZIKV-infectie kan leiden tot hersenaandoeningen is nog grotendeels onduidelijk. Een eerste stap in het ontrafelen hiervan kan gemaakt worden door het in kaart brengen van de verschillen in hersenontwikkeling en -structuur bij ZIKV-geïnfecteerde pasgeborenen en gezonde pasgeborenen.

## HERSTEL NA EEN HERSENINFART: EEN ROL VOOR ANGIOGENESE

**Waarneming**

Patiënten die een herseninfarct hebben gehad, hebben vaak als gevolg van schade in hersengebieden ernstige verlammingsverschijnselen of cognitieve problemen. Na verloop van tijd, kan er echter “spontaan” gedeeltelijk herstel optreden van deze functies. Een belangrijke oorzaak hiervan is dat het hersenweefsel aan de rand van het beschadigde hersengebied in staat is tot regeneratie, wat het functioneel herstel kan bevorderen. Een belangrijke rol lijkt weggelegd voor angiogenese, ofwel de vorming van nieuwe bloedvaten. Er is al veel onderzoek gedaan naar de rol van de groeifactor VEGF en TGF beta signaling in het stimuleren van de angiogenese. Er zijn echter ook nog andere groeifactoren en andere manieren bekend die een rol spelen in het stimuleren van angiogenese. Voorbeelden hiervan zijn toediening of stimulering van statins, multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) of transplanteren van microglia cellen. Deze manieren om angiogenese te stimuleren worden echter nog niet precies begrepen worden.

Ook is het nog onduidelijk in welke mate angiogenese bijdraagt aan de regeneratie van neuronaal hersenweefsel en daarmee herstel van motorische en/of cognitieve functies op de langere termijn.