

Nobelprijswinnaar Eric Kandel is terug bij oude liefde

Psychoanalyse van de muis

Lucas Maillette de Buy Wenniger, journalist

Nobelprijswinnaar Eric Kandel verruilde in de jaren zestig het behandelen van psychiatrische patiënten voor het bestuderen van een zeeslakje. De man die leren reduceerde tot de elektrofysiologie van één zenuwcel probeert nu neurobiologie en psychotherapie te integreren.

Eric Kandel: 'Ik hield ervan om psychiater te zijn. Maar ik houd nog veel meer van de wetenschap.'

beeld: Jet Budelman, HH

De biologie van de geest is het moeilijkste probleem ooit. Toen ik begon, wisten we helemaal niets van geheugen en leren. Nu weten we nog steeds niet veel, maar het begin is gemaakt.'

Eric Kandel won in 2000 de Nobelprijs voor de Geneeskunde of Fysiologie. Dat was in zijn geval echt toepasselijk: hoewel hij oorspronkelijk medicijnen studeerde, kreeg hij vooral bekendheid door zijn neurofysiologisch onderzoek. De 78-jarige staat op dit moment aan het hoofd van, zoals hij bescheiden glimlachend zegt 'de beste neurobiologiegroep ter wereld' aan Columbia University in New York. Met zijn werk in de jaren zeventig was hij een van de grondleggers van de moderne neurobiologie. En ook nu nog is hij volledig op de hoogte van de laatste ontwikkelingen in zijn vakgebied. Afgelopen maand was hij terug in Stockholm, nu om de *keynote speech* te geven op de Days of Molecular Medicine 2008. Een paar dagen later heeft Kandel tijd voor een interview, nadat hij net terug is uit Frankfurt voor overleg over de biografische documentaire over hem die in mei in première gaat (zie *kader* op blz. 947). Hij ontbijt met veel fruit en een stuk haring ('je kunt niet in Scandinavië zijn geweest zonder haring te eten'), en stippelt ondertussen kraakhelder uit hoe neurobiologisch onderzoek de behandeling van psychiatrische ziekten kan en moet beïnvloeden. Kandel is na ruim veertig jaar onderzoek weer terug waar hij ooit begon: bij de psychiatrische patiënten. 'Ik ben bijvoorbeeld betrokken bij een project van de Ellison Foundation. We proberen te bekijken of cognitieve gedragstherapie een effect heeft op het brein. Dat doen we met functionele MRI, waarbij we kijken naar de regio's in de hersenen die zijn betrokken bij



Eric Kandel

Geboren 7 november 1929 in Wenen en in 1939 gevlucht naar New York. Studeerde aan Harvard College en New York University Medical School. Internationale bekendheid na het publiceren van verscheidene artikelen in Science over synapsplasticiteit in 1970. Deed baanbrekend onderzoek naar onder meer synapstransmissie en de rol van de hippocampus bij (ruimtelijk) geheugen. Nu hoogleraar biochemie en biofysica aan Columbia University in New York. Kandel won diverse wetenschappelijke prijzen, waaronder de National Medal of Science (1988), de Heinekenprijs (2000) en de Nobelprijs (2000) en is auteur van verscheidene standaardwerken over neurobiologie, waaronder *Principles of Neural Science*.

Eric Kandel is getrouwd met Denise Bystryn, hoogleraar sociomedische studies aan Columbia University, en heeft een zoon en een dochter.

sociale interactie. We hopen te zien of gedrags-therapie bij autisme toegevoegde waarde heeft en of dat soort behandelingen de afwijkingen kunnen terugdraaien. Hetzelfde gaan we doen voor dyslexie, maar dan met de focus op de gebieden van Broca en Wernicke. Net als bij het klassieke voorbeeld van de obsessief-compulsieve stoornis, waar de nucleus caudatus is aangedaan. Na een succesvolle psychotherapie verdwijnt die afwijking op de scans.'

Freudiaanse psychoanalyse

Kandel werd in 1929 geboren in Wenen, waar zijn vader een speelgoedwinkel had. Na de *Kristallnacht* besloten zijn ouders zo snel mogelijk Oostenrijk te verlaten, en vluchtte de familie in etappes naar New York. Kandel doorliep de highschool, leerde Hebreeuws en speelde voetbal. Hij werd met een beurs toegelaten tot Harvard College, waar hij zich vooral toelegde op Europese geschiedenis. Via de ouders van zijn eerste vriendin - ook gevluchte Oostenrijkers - kwam hij in contact met de freudiaanse psychoanalyse en hij besloot via de geneeskunde zijn carrière in die richting te vervolgen. Maar bij zijn *residency* psychiatrie aan de New York University raakte hij gefascineerd door de meer fundamentele biologie van de geest. Tijdens een stage belandde hij in een groot neurobiologisch laboratorium van de Columbia University, waar hij de technieken leerde om geïsoleerde neuronen te bestuderen. In 1965 liet Kandel zijn psychoanalytische aspiraties varen en richtte zich volledig op het onderzoek. 'Een extreem lastige keuze. Ik be-

handelde patiënten. Dat vond ik leuk. Ik hield ervan om psychiater te zijn. Maar ik houd nog veel meer van de wetenschap. En in die vroege fase van je carrière is focussen essentieel. Inmiddels is mijn werk diffuser geworden, maar ik heb nu dan ook een heel lab met goede mensen.'

Zeeslak

Het loslaten van de mens als studieobject leverde Kandel de hoon op van zijn supervisors. Niemand kon zich voorstellen dat resultaten uit een ongewervelde zeeslak model konden staan voor de complexiteit van het menselijk leren. *Aplysia* bleek echter een prachtig dier om op een fundamenteel niveau geheugen en leren te bekijken. De slakken hebben relatief weinig zenuwcellen, die bovendien exorbitant groot zijn en een opvallende kleur hebben. Het onderzoek naar synapsvorming en de stabiliteit van deze contactpunten tussen neuronen leverde een serie Science-publicaties op. Latere studies met muizen bevestigden Kandels idee dat geheugenvorming in de verschillende organismen op cruciale punten overeenkomstig verloopt.

Kandels enthousiasme is aanstekelijk als hij vertelt over zijn onderzoek. Hij ontwikkelde een model waarmee hij een muis minder depressief gedrag kon laten vertonen nadat het dier een soort gedragstherapie had gekregen. Hij leerde de muizen volgens de klassieke conditionering dat een belsein 'veilig' was. Vervolgens bracht hij de muizen in een beangstigende situatie en liet het belletje klinken. De muis gaf dan minder snel op bij een hopeloze zwemtest en was minder angstig voor open ruimten. De associatie met veiligheid gaf de muis blijkbaar een positief gevoel. Dat lukte ook met antidepressiva, maar die gaven geen beter resultaat. Kandel: 'Zo'n muis is gelukkig. Hij loopt dwars over het midden van de proefopstelling, alsof het zijn eigen achtertuin is. Bij de mens hebben we steeds meer bewijs dat psychotherapie echt werkt, bij de muis heb ik dat ook laten zien.'

Psychiatrie

Volgens Kandel zou het psychiatrisch onderzoek gebaat zijn bij een aanpak van abstract denken, zoals hij ooit de zeeslak gebruikte voor het menselijk leergedrag. Het classificatiesysteem voor psychiatrische aandoeningen, DSM, heeft volgens hem dan ook zijn beste

De zeeslak is een prachtig dier om fundamenteel naar het geheugen te kijken



Het is paradoxaal dat er in de laatste twintig jaar geen enkele nieuwe klasse antidepressiva of antipsychotica is ontwikkeld.

tijd gehad. Net als anderen pleit hij ervoor het onderzoek en de behandelingen meer toe te spitsen op één aspect van de ziekte, in plaats van op een cluster van symptomen. Dit werken met zogenaamde endofenotypen zoals alleen dyslexie of alleen een verminderde eetlust, is volgens hem veel logischer dan het categoriseren van clusters van symptomen. Het is ook makkelijker om modelsystemen te ontwerpen waarin hypothesen over zo'n symptoom kunnen worden getest.

Het is dus tijd voor een inhaalslag van de psychotherapie ten opzichte van de rest van het medisch onderzoek. De achterstand is volgens Kandel niet te verklaren door het verschil tussen geestesziekten en somatiek. 'Het psychiatrisch onderzoek is heel redelijk van kwaliteit. Maar psychoanalytici moeten wetenschappelijker gaan werken.' Psychotherapie en psychoanalyse moeten volgens Kandel aan dezelfde eisen voldoen als regulier medisch onderzoek en liefst zijn gebaseerd op biologische metingen, zoals hersenscans. Hij neemt hiermee een bijzondere positie in: hij is een van

de weinige neurobiologen die zich er openlijk voor uitspreekt om psychoanalyse als behandelvorm serieus te nemen.

Risicomijdend gedrag

Tot nu toe heeft de psychofarmacie nog niet veel voordeel gehad van de revolutionaire ontwikkelingen in het biochemisch en genetisch onderzoek. 'Het is paradoxaal dat er in de laatste twintig jaar, de bloeitijd van de moleculaire biologie, geen enkele nieuwe klasse antidepressiva of antipsychotica is ontwikkeld. Aan de andere kant zijn het ook extreem lastige problemen die moeten worden opgelost.' Conservatisme bij farmaceuten is een van de grootste belemmeringen voor het ontwikkelen van revolutionair nieuwe medicijnen, denkt Kandel. 'We hebben nog massa's neurologische en psychiatrische aandoeningen waarvoor helemaal geen farmacologische therapie bestaat. Het probleem zit gedeeltelijk in alle regelgeving die introductie op de markt bijzonder lastig en duur maakt. Daardoor zijn onderzoekers heel conservatief. Ze gebruiken elke keer precies




Een link naar de uitgebreide biografie van Eric Kandel op de website van de Nobel Foundation vindt u onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl.

'Er is leven na de Nobelprijs'

dezelfde diermodellen en doen daarin steeds dezelfde soort proefjes om net iets betere medicijnen te krijgen. Het is risicomijdend gedrag, want als ze een nieuw middel flopt, verliezen ze honderden miljoenen dollars.'

Zijn ambitie om meer te weten te komen over de fysiologie van leren en het geheugen lijkt met de jaren slechts te groeien. Kandel: 'In 1991 dacht een collega dat ik de Nobelprijs zou winnen. Mijn vrouw Denise zei: laten we hopen dat het niet al te snel gebeurt. Dat is het einde van je carrière. Ik won hem in 2000, en nu sta ik hier als levend

bewijs. Er is leven na de Nobelprijs. Naast het functionele MRI-project en het onderzoek naar diermodellen van geestesziekten werk ik nu aan twee andere fascinerende problemen. Allereerst de vraag hoe herinneringen zichzelf in de tijd in stand houden, dus de moleculaire mechanismen van langdurige geheugenopslag. En na 52 jaar huwelijk ben ik een samenwerkingsverband met mijn vrouw aangegaan. We gaan kijken of we een diermodel kunnen ontwikkelen voor de manier waarop kinderen en adolescenten verslaafd raken aan drugs.' 

In search of memory

Op 26 mei gaat in Wenen de documentaire *In search of memory* in première, gebaseerd op Eric Kandels gelijknamige autobiografie uit 2006. In dit portret vervloeit zijn wetenschappelijke werk met zijn persoonlijke geschiedenis als joodse immigrant die in 1939 naar Amerika komt. Kandel is tevreden over het werk van regisseur Petra Seeger: 'Het is goed gebalanceerd, en mijn familiegeschiedenis zit er mooi in verwerkt. Zo begint de film in Zuid-Frankrijk, waar mijn vrouw in de oorlog zat ondergedoken bij een nonnenconvent. De nonnen vertelden haar als klein kind hoe ze in geval van nood moest ontsnappen, via een tunnel onder de rivier door naar de kerk aan de overkant. We zijn daar vorig jaar gaan kijken, maar we konden die tunnel niet vinden, iedereen zei dat hij niet bestond. Uiteindelijk kwam er een oude vrouw die precies wist waar de ingang was. Zo is de hele film een zoektocht naar herinneringen.'

De Oostenrijkse filmproducent weet niet of, en wanneer de film in Nederland wordt uitgezonden.

veldwerk

Placebo en de pers

Een maand of wat geleden ontstond in de landelijke pers grote opwinding over een meta-analyse die de effecten van antidepressiva vergeleek met die van placebo bij patiënten met een depressie. De conclusie luidde dat slechts bij ernstige depressies antidepressiva een duidelijk voordeel opleveren ten opzichte van placebo. Een conclusie die we als psychiaters al decennialang onderschrijven en waarop onze richtlijn voor de behandeling van depressie is gebaseerd. Maar voor de pers was dit blijkbaar nieuws en menige 'kwaliteitskrant' schreef er op-hitsende artikelen over, voorzien van weinig genuanceerde koppen. Hun boodschap was duidelijk: antidepressiva slikken is verspilling van tijd en geld.

Het hele gebeuren roept enkele interessante vragen op. In de eerste plaats: waarom die ophef over het effect van placebo bij de behandeling van depressie, terwijl we weten dat dit effect bij bijvoorbeeld pijnstillers minstens even groot is? Vanwaar deze voortdurende opwinding en selectieve aandacht als het gaat over de effectiviteit van de medicinale behandeling van psychische ziekten? Moet de patiënt er eerst 'zelf' iets aan doen, of eerst 'gesprekken' voeren en mogen dan pas pillen worden gebruikt? Is pillen geven aan psychiatrische patiënten een misdaad? Alsof psychotherapie geen placebo-effect heeft en alsof dat goedkoop is. En ook psychotherapie heeft bijwerkingen.

Wat betreft het er zelf iets aan doen: hoeveel miljoenen euro's gaan niet over de toonbank voor cholesterolverlagers, antihypertensiva en maagzuurremmers voor aandoeningen waar het eerst 'zelf iets doen' (afvallen bijvoorbeeld) het gebruik van deze medicijnen onnodig had kunnen maken. Intussen hebben de opruiende, ongenueerde en vooral onvolledige krantenartikelen waarschijnlijk geleid tot voortijdig staken van antidepressiva bij mensen met een ernstige depressie, met als gevolg recidief of zelfs verhoogd suïciderisico. Want daar twijfelt niemand aan: bij ernstige depressie zijn antidepressiva duidelijk effectiever dan placebo. Dat de pers uit is op sensatie wisten we al, maar dat men dat over de ruggen (beter gezegd de gezondheid) van mensen met een ernstige, en in sommige gevallen dodelijke, psychische ziekte doet, is niet minder dan schokkend te noemen.

René Kahn,
psychiater