

- ¹⁵ Bäckman E, Nylander E. The heart in Duchenne muscular dystrophy: a non-invasive longitudinal study. *Eur Heart J* 1992;13:1339-44.
- ¹⁶ Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271-7.
- ¹⁷ Comi GP, Prella A, Bresolin N, Moggio M, Bardoni A, Gallanti A, et al. Clinical variability in Becker muscular dystrophy. Genetic, biochemical and immunohistochemical correlates. *Brain* 1994;117(Pt1):1-14.
- ¹⁸ Visser M de, Voogt WG de, Riviere GV la. The heart in Becker muscular dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and Bethlem myopathy. *Muscle Nerve* 1992;15:591-6.
- ¹⁹ Hoogerwaard EM, Voogt WG de, Wilde AAM, Wouw PA van der, Bakker E, Ommen GJB van, et al. Evolution of cardiac abnormalities in Becker muscular dystrophy over a 13-year period. *J Neurol* 1997;244:657-63.
- ²⁰ Emery AEH, editor. *Duchenne muscular dystrophy*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1993. p. 1.
- ²¹ Emery AEH. Abnormalities of the electrocardiogram in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Br Med J* 1969;2:418-20.
- ²² Lane RJM, Gardner-Medwin D, Roses AD. Electrocardiographic abnormalities in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1980;30:497-501.
- ²³ Wiegand V, Rahlf G, Meinck M, Kreuzer H. Kardiomyopathie bei Trägerinnen des Duchenne-Gens. *Z Kardiol* 1984;73:188-91.
- ²⁴ Comi LI, Nigro G, Politano L, Petretta VR. The cardiomyopathy of Duchenne/Becker consultants. *Int J Cardiol* 1992;34:297-305.
- ²⁵ Mirabella M, Servidei S, Manfredi G, Ricci E, Frustaci A, Bertini E, et al. Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1993;43:2342-5.
- ²⁶ Hoogerwaard EM, Wouw PA van der, Wilde AAM, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999;9:347-51.
- ²⁷ Politano L, Nigro V, Nigro G, Petretta VR, Passamano L, Papparella S, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* 1996;275:1335-8.
- ²⁸ Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoor-Krakauer DF, Leschot NJ, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2116-9.
- ²⁹ Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton 3rd LS. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;80:564-72.
- ³⁰ Yoshida K, Ikeda S, Nakamura A, Kagoshima M, Takeda S, Shoji S, et al. Molecular analysis of the Duchenne muscular dystrophy gene in patients with Becker muscular dystrophy presenting with dilated cardiomyopathy. *Muscle Nerve* 1993;16:1161-6.

Aanvaard op 14 juni 2000

Commentaren

Nobelprijs Fysiologie of Geneeskunde 2000 voor onderzoek van de signaaltransductie in het zenuwstelsel

W.H. GISPEN

Op 9 oktober verscheen het persbericht vanuit het Karolinska Instituut in Stockholm dat de Nobelprijs in Fysiologie of Geneeskunde in 2000 gegeven werd aan de Zweed Carlsson, de Amerikaan Greengard en de van oorsprong Oostenrijkse, maar tot Amerikaan genaturaliseerde onderzoeker Kandel. Alledrie grote namen op het gebied van de neurowetenschappen. Met de toekenning van de prijs wordt het voortschrijdend inzicht in de werking van onze hersenen beloond. Een opsteker voor de fundamentele neurowetenschappen, maar ook voor de toepassing van die kennis in geneeskundig handelen. Echter, de onderbouwing van zijn keuze, zoals het Nobelcomité die in zijn persbericht verwoordt, vind ik op punten gekunsteld en als geheel nogal warrig. Het is natuurlijk niet zo dat de drie onderzoekers de Nobelprijs kregen voor het feit dat zenuwcellen niet elektrisch, maar met moleculen communiceren, via synaptische spleten, en dat neurotransmitters het denken mogelijk maken.¹ In 1936 deelden Dale en Loewi echter al de Nobelprijs voor 'hun ontdekkingen die verband hou-

den met de chemische transmissie van zenuwimpulsen'.

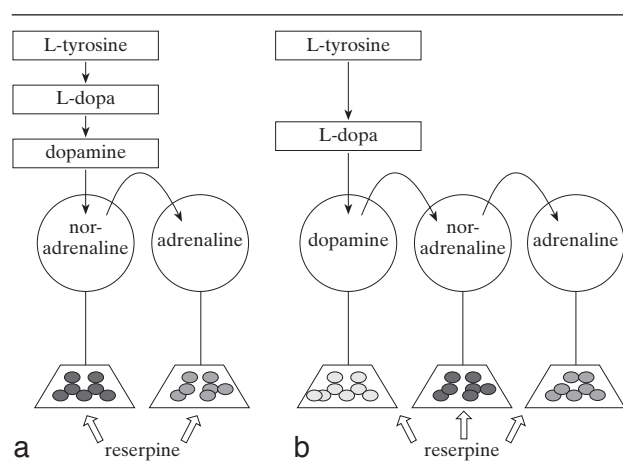
Langzame synaptische transmissie. De versimpeling komt mijns inziens mede door de argumentatie in het persbericht zelf. Op het eerste gezicht lijkt mij dat de prijs gegeven wordt aan een gelegenheidscombinatie van drie toppers in hersenonderzoek, die ieder voor zich of in combinatie met twee anderen dan de huidige, de prijs verdienen. Maar als men mij vooraf gevraagd had wat het werk van Carlsson, Greengard en Kandel met elkaar gemeen heeft, had ik zeker niet aan hun bijdragen aan het begrip van de langzame synaptische transmissie gedacht.

ARVID CARLSSON (1923-)

Na zijn studie geneeskunde (Universiteit van Lund, 1951) specialiseerde Carlsson zich in de neuro- en psychofarmacologie. Vanaf 1959 tot aan zijn emeritaat in 1989 was hij hoogleraar Farmacologie aan de Universiteit van Göteborg. Carlsson raakte geïnteresseerd in het werkingsmechanisme van het alkaloid reserpine. In de tweede helft van de jaren vijftig werd bekend dat reserpine zich bindt aan de presynaptische opslagblaasjes van biogene aminen, waardoor de zenuwuiteinden het vermogen verliezen om de neurotransmitters op te slaan. Bij een depolarisatie kan dan geen neurotrans-

Prof.dr. W.H. Gispen, experimenteel farmacoloog, oud-president van de European Neuroscience Association en The Federation of European Neuroscience Societies. Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, Universiteit Utrecht, afd. Medische Farmacologie, Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht.

mitter meer worden afgegeven en stopt de communicatie. Na injectie van reserpine bij proefdieren ziet men bewegingsstoornissen – waarvan wij nu weten dat ze van extrapiramidale origine zijn. De oorspronkelijke vraag was nu welke aminen (serotonine, noradrenaline of adrenaline) in de hersenen verantwoordelijk waren voor deze gedragseffecten (serotonine versus noradrenaline/adrenaline). Carlsson redeneerde als volgt: als reserpine alleen de opslag van serotonine beïnvloedt en daardoor de effecten op de motoriek kunnen worden verklaard, dan kan ik misschien door na reserpinebehandeling weer het serotonine aan te bieden het gestoorde gedrag normaliseren. Aangezien de aminen zelf niet de bloed-hersenbarrière passeren, injecteerde hij de voorlopers van de aminen, namelijk dopa voor noradrenaline/adrenaline of hydroxytryptofaan voor serotonine. Het bleek dat alleen de voorloper dopa het gedragsdefect corrigeerde.² Dit gedragsfarmacologisch onderzoek was het begin van de ontdekking van dopamine als zelfstandige transmitter. In tegenstelling tot wat Carlsson verwachtte, bleek er na de perifere behandeling met dopa geen ophoping te ontstaan van noradrenaline/adrenaline in de hersenen. Terecht twijfelde Carlsson of dopa in dit geval wel als voorloper van de aminen noradrenaline/adrenaline had gefunctioneerd. Met behulp van specifieke en zeer gevoelige analytische methoden, waar Zweedse neurochemici in die tijd beroemd om waren, stelde Carlsson vast dat dopa omgezet was in het eindproduct dopamine, dat zelf een rol als transmitter bleek te spelen, naast noradrenaline en adrenaline (figuur 1). In de basale ganglia van de hersenen van proefdieren vond hij grote hoeveelheden dopamine en hij postuleerde dat de Parkinson-achtige extrapiramidale bijwerkingen van reserpine veroorzaakt werden door de depletie van dopamine uit deze hersengebieden.



FIGUUR 1. Schematische weergave van de synthese van catecholaminen. In de tijd dat Carlsson met zijn onderzoek begon, dacht men dat dopamine slechts een tussenproduct was in de synthese van de transmitters noradrenaline en adrenaline (a); door het werk van Carlsson werd duidelijk dat dopamine in bepaalde neuronen ook zelf als eindproduct/transmitter wordt gevormd (b). Reserpine bindt zich aan de opslagblaasjes in de eindigen van de aminerge neuronen.

Het werk van Carlsson heeft, zoals het Nobelcomité terecht stelt, de weg bereid voor de ontwikkeling van de levodopa-therapie voor de ziekte van Parkinson. Het was echter Hornykiewicz, die in 1960-1962 op grond van de resultaten van Carlsson voor het eerst vaststelde dat de hersenen van Parkinson-patiënten minder dopamine bevatten en dat behandeling met levodopa een tijdelijke afname van de klachten liet zien. De betekenis van Hornykiewicz voor de ontwikkeling van de levodopabehandeling wordt alom onderkend,³ en hij verdient daarmee de eer voor de altijd immens grote stap van het laboratorium naar de kliniek. Als de laudatio van het Comité voor Carlsson zich tot zijn betekenis voor de ziekte van Parkinson had beperkt, had ik zeker verwacht dat Carlsson de prijs met Hornykiewicz had gedeeld. In het persbericht wordt echter ook veel aandacht geschonken aan het latere werk van Carlsson over de rol van dopamine in de pathogenese van schizofrenie. De ‘dopaminehypothese’ van schizofrenie is een klassiek verhaal en bood het rationale voor de ontwikkeling van antipsychotica die op dopaminereceptoren aangrijpen. Dat de betekenis van dopaminerge transmissie voor het ontstaan van schizofrenie thans in een wat ander daglicht staat, doet niet ter zake. Het werk van Carlsson heeft ongetwijfeld een blijvende invloed op de neuro- en psychofarmacotherapie van ziekten van onze hersenen.

PAUL GREENGARD (1928-)

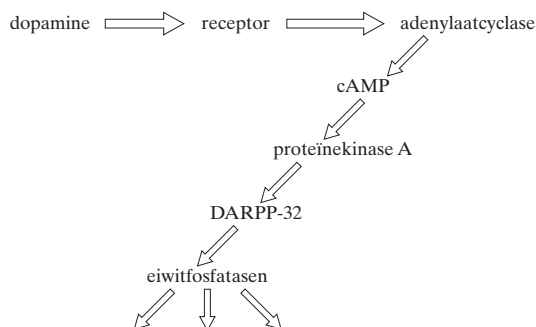
Na zijn promotie in 1953 (Johns Hopkins Universiteit, Baltimore, Md.) ontwikkelde Paul Greengard zich tot één van de meest vooraanstaande neurochemici van zijn generatie. Zijn postdocschappen in Londen en Cambridge (Groot-Brittannië) zijn belangrijke schakels in zijn carrière gebleken. Wie Greengard in de elektronische database PubMed opzoekt, vindt een fenomenale lijst van publicaties en krijgt het gevoel of hij huisauteur is van bladen als *Nature* en *Science*. De naam Greengard staat voor de betekenis van eiwitfosforylering en -defosforylering in neurale signaaltransductie in haar volle breedte en diepte.

De publicatie die in mijn ogen het begin van het belang van het werk van Greengard markeert, is die in *Science* in 1969 met Myamoto en Kuo.⁴ Geïnspireerd door het werk van de latere Nobelprijswinnaars Sutherland (Nobelprijs in verband met de ontdekking van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP)) en Krebs (in verband met cAMP-kinase en eiwitfosforylering in de skeletspier) beschreef Greengard voor het eerst een eiwitkinase in de hersenen dat specifiek geactiveerd werd door cAMP. Receptorgemedieerde activatie van het cAMP-producerende enzym adenylaacyclase was natuurlijk al in andere celtypen beschreven en ook de betekenis van (de)fosforylering voor de vorm en dus de functie van eiwitten was alom onderkend. Hoewel ook in Londen reeds aan de rol van eiwitfosforylering in neuronen werd gewerkt, bleek het artikel van de groep van Greengard toch een mijlpaal in de neurochemie. Het plaatste het fosforyleringsonderzoek in de hersenen in het mogelijk perspectief van door neurotransmitters

gereguleerde signaaltransductiecascade, zoals in de periferie voor hormonen reeds was beschreven.

Dit perspectief en met name de cAMP-afhankelijkheid van neurale eiwitfosforylering domineerde het onderzoek op dit gebied in de jaren zeventig zozeer, dat de door anderen dan de groep van Greengard in die tijd beschreven niet-cAMP-afhankelijke eiwitfosforylering niet of nauwelijks aandacht kreeg. Nu kennen wij naast het cAMP-afhankelijke kinase ook het proteïnekinase C en het Ca²⁺-calmodulinekinase, om maar eens twee heel belangrijke spelers in de neurale signaaltransductie te noemen.

Dus als het Comité alleen de ontrafeling van de neurale signaaltransductie had willen bekronen, had een combinatie van Greengard met één of twee andere neurochemici niet misstaan. Het persbericht licht echter een bepaald segment in het brede oeuvre van Greengard uit, zodat het aansluit bij het werk van Carlsson. Niet Greengards baanbrekend werk over de synapsinen, dat ook uit het genoemde onderzoek voortvloeide, wordt bekroond, maar zijn werk dat begint met een artikel in *Science* in 1971.⁵ In die publicatie beschrijft hij voor het eerst dat in zenuwweefsel activatie van een dopamine-receptor leidt tot de activering van een aan die receptor gekoppeld adenylaatcyclase (figuur 2). Het door dit laatstgenoemde enzym geproduceerde cAMP, op zijn beurt, activeert het eerder door Greengard beschreven eiwitkinase. Later onderzoek van Greengard en de zijnen heeft aan het licht gebracht dat dit indirect door dopamine beïnvloede kinase specifiek het substraat 'dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein' met molecuulmassa 32 kDa (DARPP-32) fosforyleert. Dit DARPP-32 bleek een eiwit te zijn dat de activiteit remt van enzymen die fosfaatgroepen van andere eiwitten afsplitsen (eiwitfosfatasen). Dit DARPP-32 speelt dus een unieke en belangrijke rol in neuronen die dopamine-receptoren bevatten. Immers, de door dopamine in gang gezette veranderingen in de fosforyleringsgraad van DARPP-32 leiden tot een verandering in het fosfatase-remmend vermogen van DARPP-32. Als gevolg daarvan wordt de fosforyleringsgraad van andere eiwitten beïnvloed en daarmee dus hun functie. Het fysiologisch



FIGUUR 2. De dopaminesignaaltransductiecascade zoals die door de onderzoeksgroep van Greengard in hersenweefsel werd ontrafeld (cAMP = cyclisch adenosinemonofosfaat; DARPP-32 = 'dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein' met molecuulmassa 32 kDa).

belang van DARPP-32 werd recentelijk door Greengard nog eens bevestigd. Hij liet zien dat muizen, die door genetische manipulatie geen DARPP-32 konden maken, op allerlei niveaus slecht op dopaminereceptoractivatie reageerden (van elektrofysiologie tot gedrag). Kennelijk is DARPP-32 een zogenaamde 'feed-forward'-activator (een versterker) van de dopamine-D₁-receptor en onontbeerlijk voor de dopaminesignaaltransductiecascade.

ERIC KANDEL (1929-)

De in Wenen geboren Kandel vluchtte via Nederland met zijn ouders in 1939 vanuit het door de nazi's bezette Oostenrijk naar de Verenigde Staten. Na zijn opleiding tot psychiater (universiteiten van Harvard en New York) ontwikkelde hij zich allengs tot één van de meest erudiete en brede neurowetenschappers van de afgelopen decennia. Zo is hij nog steeds hoogleraar in de fysiologie, cellulaire biofysica, psychiatrie, biochemie en moleculaire biofysica aan de Columbia University te New York. Zijn betekenis voor de neurowetenschappen is enorm. Het leerboek *Principles of neural science*, waarvan hij één van de samenstellers/auteurs is, is waarschijnlijk het meest gebruikte leerboek op het terrein van de neurowetenschappen ter wereld.³ Daarmee inspireerde Kandel reeds generaties van jonge neurowetenschappers, op zich een Nobelprijs waard. Naast een toponderzoeker is hij ook een toponderwijzer.

Maar terecht eert het Nobelcomité zijn oorspronkelijk werk over de ontrafeling van het cellulaire en moleculaire substraat van leren en geheugen in de zeehaas (de zeeslak *Aplysia*). In het persbericht wordt een verbinding met het werk van Greengard gelegd door te wijzen op het belang van de fosforylering van eiwitten in de moleculaire cascade die ten grondslag ligt aan het leerproces van deze slak. Ik vind dit gekunsteld. Het werk van Kandel staat veel meer op zichzelf. Het belang van zijn werk is dat hij in een diermodel gedragsmatig verschillend gedefinieerde vormen van leren (habituatie, sensitatie en klassieke conditionering) in verband heeft kunnen brengen met subcellulaire en intercellulaire signaaloverdracht. De bewuste keuze voor de slak met zijn 'eenvoudig' en vrijwel geheel in kaart gebrachte zenuwstelsel stelde Kandel in staat het gedrag van het dier te vertalen in het gedrag van het neurale netwerk.

Hoewel Kandel nog steeds prachtig onderzoek aan dit model verricht, heeft hij zich in de jaren negentig ook beziggehouden met leer- en geheugenprocessen bij zoogdieren. In dit onderzoek laat hij wederom zien dat de veranderbaarheid van synapsen cruciaal is voor de opslag van nieuwe informatie in een bestaand netwerk en dat verschillende moleculaire gebeurtenissen betrokken zijn bij de opslag van informatie voor korte en lange termijn. Toch denk ik dat Kandel vanwege zijn onderzoek in de zeehaas is bekroond. Het belang van veranderbare synapsen voor het opslaan van nieuwe informatie in bestaande netwerken van neuronen werd reeds op theoretische gronden in de jaren veertig door de Canadese neuropsycholoog Hebb onderkend en door de Europese onderzoekers Bliss en Lømo in 1973 op experimentele wijze onomstotelijk aangetoond. Dus, als

het belang van 'synaptische plasticiteit, een voorwaarde voor geheugen' (aldus het persbericht) op zich een grond vormde voor de prijs in 2000, zou, denk ik, niemand vreemd hebben opgekeken als de combinatie Kandel-Bliss zou zijn bekroond. Het door Bliss geïntroduceerde begrip van langetermijnpotentiëring van synaptische activiteit heeft nog steeds een immense betekenis voor het huidig neurowetenschappelijk onderzoek. Nu Kandel mede voor zijn werk over synaptische plasticiteit wordt geëerd, denk ik dat mijn eerder geuite vermoeden juist is: hij krijgt de prijs als de kampioen van de slak, als de homo universalis van de huidige neurowetenschappen. Ik acht de creativiteit en de betekenis van het werk van Kandel voor het hersenonderzoek zo hoog, dat hij wat mij betreft de prijs ook alleen had mogen ontvangen. Het is in mijn ogen dan ook een compliment voor de commissie van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW), die de kandidaat voor de Heineken-prijs Geneeskunde 2000 uitzocht, dat twee weken nadat prins Claus deze Nederlandse 'Nobelprijs' in Amsterdam aan Eric Kandel uitreikte, bekend werd dat de Zweedse koning hem in december mondiaal voor zijn oeuvre gaat eren.

TOT SLOT

Wat hebben de drie geëerde onderzoekers met elkaar gemeen dat zij de prijs 2000 delen? Hun leeftijd? Signaaltransductie in zenuwcellen? Ik geloof daar niets van. Ik denk dat veel neurowetenschappers tot eenzelfde conclusie komen, namelijk dat drie getalenteerde onderzoekers geëerd worden voor drie belangrijke concepten, die maar zijdelings met elkaar verband houden. Carlssons werk bij dieren bevatte impliciet het concept van de pathofysiologie en farmacotherapie van de ziekte van Parkinson. Greengards werk is de vertaling van het concept van receptorgemedieerde signaaltransductie in hersentermen. De bijdrage van Kandel is de experimentele onderbouwing van het concept dat leer- en geheugenprocessen als een spoor terug te vinden zijn in de netwerken die bij die processen zijn betrokken.

In het geval van Carlsson is het verband met de geneeskunde door verwijzing naar de ziekte van Parkinson en schizofrenie zonneklaar. Het wordt helaas 'wisselend bewolkt' als wij naar de betekenis van het werk van Greengard voor de praktische geneeskunde kijken. Het kan zijn dat de door hem opgehelderde, met dopamine verband houdende processen aangrijpingspunten zijn voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Ik ken die echter nog niet. Of het werk van Kandel werkelijk mogelijkheden opent voor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor patiënten met verschillende vormen van dementie, zoals het Nobelcomité veronderstelt, waag ik voorsnog te betwijfelen. De mist moet wat dat betreft nog optrekken. Mij lijkt de bijdrage van Kandel

primair een bijdrage aan het beter begrijpen van onze hersenen, dus van onszelf. Of wij de hersenen ooit ten volle zullen begrijpen, blijft voor mij een vraag, zoals het volgende citaat illustreert: 'Als het menselijk brein zo eenvoudig was dat wij het konden begrijpen, zouden wij zo eenvoudig zijn dat we dat niet konden.'

ABSTRACT

Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2000 for research into signal transduction in the nervous system. – The three Nobel laureates Arvid Carlsson, Paul Greengard and Eric Kandel have made pioneering discoveries concerning slow synaptic transmission between neurons. As common theme, for which the Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2000 is given, the Nobel Assembly chose 'signal transduction in the nervous system'. The work of Carlsson led to the discovery of dopamine as transmitter in the brain and opened the way for the development of the levodopa therapy of patients suffering from Parkinson's disease. His later work concentrated on the dopamine hypothesis of schizophrenia and the rationale for the mechanism of action of antipsychotics. Greengard pioneered the field of receptor-mediated phosphorylation and dephosphorylation of brain proteins. He was the first to describe the cyclic-AMP-dependent protein kinase in the brain and the activation of this kinase following dopamine receptor activation. A substrate enriched in cells that bear dopamine receptors is 'dopamine- and cyclic-AMP-regulated phosphoprotein' (DARPP-32). Phosphorylation by the cyclic-AMP-dependent kinase influences its protein phosphatase inhibiting capacity and, as such, DARPP-32 is an important 'feed-forward activator' in the dopamine signal transduction cascade. Kandel received the prize for his contributions to our understanding of the neural substrate of learning and memory. Most of his work was carried out in the sea slug *Aplysia* in which he was able to relate three psychologically defined forms of learning – habituation, sensitisation, and classical conditioning – to subcellular processes and intercellular signalling. Kandel is known all over the world for his eminent textbook *Principles of Neural Science* which inspired generations of young neuroscientists. It seems that it is not so much the signal transduction that joins these laureates but their outstanding conceptual approach to, in fact, three different themes of the neurosciences during the second part of the last century.

LITERATUUR

- 1 Köhler W. Zenuwcontact. NRC Handelsblad 14 okt 2000. p. 55.
- 2 Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists. *Nature* 1957;180:1200.
- 3 Kandel ER, Schwartz JH. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: Elsevier; 1999.
- 4 Miyamoto E, Kuo JF, Greengard, P. Adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase from brain. *Science* 1969;165:63-5.
- 5 Keibarian JW, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science* 1971;174:1346-9.

Aanvaard op 30 oktober 2000