

door Sarah de Rijcke

Een weefsel van winnaars en verliezers

Over het beslechten van controverse in de histologie

De Academische Boekengids 59, november 2006, pp. 5-8.

In twee nieuwe boeken wordt de geschiedenis van het hersenonderzoek voorgesteld als een spannend gevecht tussen verschillende scholen, een 'oorlog tussen soep en vonken', compleet met schilderachtige hoofdrolspelers die uiteindelijk na veel tegenslagen door middel van een geniale vondst hun doel bereiken. Maar levert zo'n fraaie vertelling nu meer of juist minder inzicht op?

Tegenwoordig kunnen we ons geen uitspraken meer veroorloven over de werking van de hersenen zonder ons rekenschap te geven van neurotransmitters, de chemische stoffen die signaaloverdracht tussen afzonderlijke zenuwcellen (neuronen) mogelijk maken. Aan deze kennis over het brein ging echter nogal wat discussie vooraf. Om te beginnen wisten onderzoekers lange tijd niet zeker of neuronenvellen afzonderlijke eenheden waren. Tot aan het einde van de negentiende eeuw woedden er felle discussies tussen de 'reticularisten', die het zenuwstelsel zagen als een ononderbroken netwerk of *reticulum* van cellen, en de 'neuronisten', die dachten dat er een kleine ruimte (synaptische spleet) tussen neuronenvellen bestaat. Over deze controverse publiceerde Richard Rapport, voormalig neurochirurg te New York, vorig jaar het boek *Nerve Endings. The Discovery of the Synapse and the Quest to Find How Brain Cells Communicate*.

Toen het dispuut over het bestaan van een synaptische spleet eenmaal was beslecht in het voordeel van de neuronisten, laaide in het begin van de twintigste eeuw een tweede belangrijke discussie op. Neurofysiologen en farmacologen konden het niet eens worden over de vraag of zenuwcellen communiceren via elektrische overdracht of door afscheiding van chemische stoffen. Over dit geschil verscheen eveneens in 2005 *The War of the Soups and the Sparks. The Discovery of Neurotransmitters and the Dispute Over How Nerves Communicate*. Auteur Elliot Valenstein is emeritus hoogleraar psychologie en neurowetenschappen aan de universiteit van Michigan. Net als Rapport is hij zich na zijn pensionering gaan toeleggen op het schrijven van populairwetenschappelijke beschouwingen over zijn vakgebied. Het is een bekend verschijnsel dat zo'n late bekering tot de wetenschapsgeschiedenis meestal resulteert in een zogenaamde finalistische geschiedschrijving. Dit type geschiedschrijving kenmerkt zich door een eenzijdige nadruk op succesverhalen. Het geniale van grote namen uit de geschiedenis van een vakgebied wordt 'bewezen' door een gang langs hun cruciale wetenschappelijke ontdekkingen, meestal gedaan na veel tegenslagen. In dit type reconstructie bewandelen de hoofdrolspelers geen zijwegen; zij lijken altijd op weg naar een vooraf gegeven uitkomst. Sociaal-culturele invloeden hebben hooguit een decoratieve functie. Het in finalistische geschiedschrijvingen geschetste beeld van wetenschap is dus weliswaar onderhoudend, maar niet erg waarheidsgetrouw.

Alsof ze het van tevoren afspraken, sluit *The War of the Soups and the Sparks* naadloos aan op *Nerve Endings*. Een belangrijke aanname in de controverse over chemische of elektrische transmissie (de 'soups' of de 'sparks') was namelijk dat zenuwcellen van elkaar gescheiden zijn. Het eerste hoofdstuk van Valensteins boek geeft zelfs een synopsis van de discussie tussen de reticularisten en de neuronisten. Dit dispuut kent het volgende verloop.

Een controverse bestaat bij de gratie van antagonisten. Rapport koos ze zorgvuldig in *Nerve Endings*. De Italiaanse histoloog Camillo Golgi belichaamt het standpunt van de reticularisten, de Spanjaard Santiago Ramón y Cajal dat van de neuronisten. Uiteraard is Rapport's keuze voor deze twee heren niet toevallig: Golgi en Cajal deelden in 1906 de Nobelprijs voor hun onderzoek naar de anatomie van het zenuwstelsel. *Nerve Endings* beschrijft in grote lijnen de gebeurtenissen die leidden tot de uitreiking van deze prestigieuze prijs.

Cajal bracht zijn jeugd door in een plattelandsdorpje waar zijn vader huisarts was. Rapport typeert hem als een baldadig jongetje. Hoewel Cajal goed kon leren, zag hij school als een straf. Hij haalde liever kattenkwaad uit of zat in zijn schrift te tekenen. Dat laatste kon hij zeer goed, zo werd al vroeg duidelijk. Maar niet iedereen kon waardering opbrengen voor dit talent. Zijn vader was bijvoorbeeld absoluut niet te spreken over de aandacht die zijn zoon aan zijn hobby schonk. Hij schatte diens talent pas op waarde toen hij - wellicht om de interesse van zijn zoon voor anatomie te wekken - op een dag samen met hem een ontleding uitvoerde. De jongen bleek prachtige verbeeldingen van het anatomisch materiaal te kunnen maken.

Cajals latere keuze voor een medicijnenstudie had volgens Rapport nogal wat voeten in de aarde. Zijn interesse voor tekenen, en ook voor fotografie, was zo groot dat hij overwoog naar de kunstacademie te gaan. Zijn vader stak hier echter een stokje voor. Cajal gaf zich niet onmiddellijk gewonnen. Pas na jarenlange omzwervingen studeerde hij in 1873 dan toch af in de geneeskunde aan de universiteit van Valencia. Weer tien jaar later, in 1883, werd Cajal aan diezelfde universiteit benoemd als hoogleraar in

de histologie. Zijn grootste successen zouden dan nog een paar jaar op zich laten wachten.

'FINALISTISCHE GESCHIEDSCHRIJVINGEN ZIJN NOGAL GEKLEURD DOOR WIJSHEID
ACHTERAF. "WINNAARS" KRIJGEN MEER AANDACHT DAN "VERLIEZERS".'

Ook Golgi, negen jaar ouder dan Cajal, kwam van het platteland, had een bescheiden huisarts als vader en was een begaafd student. Hij was echter een stuk braver dan Cajal, aldus Rapport, en maakte zijn school netjes op tijd af. Golgi had daarnaast het voordeel dat de medische wetenschap in Italië veel beter ontwikkeld was dan in Spanje. Hij studeerde bijvoorbeeld bij de internationaal vermaarde Cesare Lombroso en kon na zijn afstuderen aan de slag in het laboratorium van Giulio Bizzozero. Bizzozero, drie jaar jonger dan Golgi, was al op zijn 21ste hoogleraar geworden. Zijn lab had een goede naam; het was voor Golgi een strategische carrièrezet om zich in 1867 bij Bizzozero aan te sluiten.

Rond die tijd las Golgi Rudolph Virchows *Cellularpathologie* uit 1858. Dit boek maakte een diepe indruk op hem. De Duitse patholoog schetste hierin een somber beeld van het toenmalige niveau van kennis over de structuur en functie van het centrale zenuwstelsel. Golgi las dat het gebrekkige onderscheidend vermogen van bestaande kleur-, prepareer- en fixeertechnieken vooruitgang in de histologie hinderde. Zijn eigen prille ervaringen op het gebied van histologisch onderzoek strookten met Virchows observaties, wat hem volgens Rapport deed besluiten deze technieken te gaan verbeteren. Een heroïsch doel. In het lab van Bizzozero begon Golgi te experimenteren met het fixeren van weefsel in kaliumdichromaat (een goedkope, beschikbare reagens) en met het impregneren van weefsel met zilvernitraat. Deze experimenten zouden uiteindelijk leiden tot de ontdekking van 'la reazione nera', de zwartreactie, waarvoor Golgi de Nobelprijs zou krijgen. Deze kleurtechniek ontleende haar naam aan het feit dat de reagens maar vijf procent van de zenuwcellen uit het weefsel zwart kleurde en de overige cellen onberoerd liet.

Eind jaren zeventig bracht Golgi zijn vinding naar buiten. Maar hij onthulde niet de precieze details van de procedure. Het was hemzelf namelijk nog onbekend welke concentraties van de reagens tot het beste resultaat zouden leiden. Ook had hij nog geen protocol ontwikkeld voor de duur en volgorde van het weken van de preparaten. Pas halverwege de jaren tachtig begon de techniek aan een grootschalige opmars langs alle grote histologische laboratoria.

Ondertussen bleef Golgi's innovatie voor Cajal lange tijd niet meer dan een gerucht, aldus Rapport. Omdat Cajal een van de weinige histologen in Spanje was, bevond hij zich enigszins in een isolement. In 1887 kwam hem echter ter ore dat de Madrileense psychiater Luis Simarro net terug was van een werkbezoek in Parijs. Simarro had preparaten mee teruggenomen naar Spanje die hij had gekleurd met Golgi's zilvernitraatmethode. Cajal besloot Simarro een bezoekje te brengen. Zijn preparaten maakten een diepe indruk, zo tekent Rapport op. Cajal was onmiddellijk vastbesloten de nieuwe kleurtechniek in de vingers te krijgen. Uiteindelijk liet hij het overigens niet bij het simpelweg repliceren van Golgi's methodiek. Na langdurig experimenteren bracht hij zelfs een belangrijke verbetering in de procedure aan. Kort gezegd, behaalde Cajal betere resultaten door de weefsels niet één, maar twee keer te fixeren en te weken in zilvernitraat. Door deze simpele variatie op Golgi's procedure tekenden de zenuwcellen zich nog helderder af tegen de achtergrond. De vernieuwde methode resulteerde in Cajals hypothese dat hersenen op celniveau structurele differentiatie vertonen. Zijn prachtige tekeningen ondersteunden deze hypothese (zie figuur 1).

Hoewel op dat moment in heel Europa onderzoek werd gedaan naar neuroanatomie en -fysiologie, las vrijwel niemand Cajals baanbrekende werk. In een van de beste hoofdstukken uit *Nerve Endings* beschrijft Rapport hoe Cajal zich uit deze impasse wist te manoeuvreren. Hier benut Rapport zijn kunde op het gebied van finalistische geschiedschrijving ten volle. Cajal realiseerde zich volgens de auteur dat hij zijn collega-histologen alleen zou kunnen overtuigen door ze naar zijn preparaten te laten kijken. En dat kon alleen door met zijn microscoop, objectglaasjes en geprepareerde weefsels af te reizen naar Duitsland, waar de belangrijkste vernieuwingen op het gebied van de histologie plaatsvonden. Daarom besloot Cajal zich aan te sluiten bij het in Duitsland gevestigde Anatomische Gesellschaft. Deze vereniging organiseerde jaarlijkse congressen in Berlijn, waar honderden histologen op afkwamen. Toch was een bezoek aan zo'n congres voor Cajal bepaald niet eenvoudig, benadrukt Rapport. Hij moest de reis met eigen spaargeld financieren omdat het instituut in Valencia er de middelen niet voor had.

'MET WAT GEBAREN MAAKT CAJAL DUIDELIJK DAT HIJ NIET ZAL LOSLATEN
VOORDAT VON KÖLLIKER DOOR ZIJN MICROSCOOP HEEFT GEKEKEN.'

In 1889 lukte het hem het benodigde bedrag bij elkaar te krijgen. Maar eenmaal in Berlijn bleek geld niet de enige barrière. Niemand kende Cajal en hij sprak nauwelijks Engels, Frans of Duits - op dat moment de talen van de wetenschap. De eerste paar uren na aankomst liep hij eenzaam rond op de universiteit, op zoek naar een lege tafel om zijn Zeiss-microscoop op uit te stallen. Nadat hij een plekje had verworven en zijn zorgvuldig geselecteerde objectglaasjes onder de microscoop had gelegd, restte hem niets dan wachten. Niemand kwam een kijkje nemen. Rapport beschrijft vervolgens heel beeldend hoe dan ineens Albert von Kölliker, de nestor van de Europese histologie, langs Cajals tafel loopt. In een impuls grijpt Cajal Von Kölliker bij zijn mouw. Met wat gebaren maakt hij duidelijk dat hij niet zal loslaten voordat Von Kölliker door zijn microscoop heeft gekeken. De Duitser, niet onmiddellijk gecharmeerd van Cajals toenadering, werpt met frisse weerzin een blik op zijn preparaten - en is stomverbaasd over wat hij ziet.

Cajal had bestaande prepareertechnieken in één klap gedegradeerd. Voor zijn innovatieve werk kreeg de Spaanse histoloog in 1906, zoals gezegd, de Nobelprijs, een wapenfeit waarop Rapport keer op keer terugkomt.

Hoewel Golgi en Cajal de prijs uiteindelijk zouden delen, is er nooit een vakbroederlijke liefde tussen beiden ontstaan. Daarvoor stond Golgi's ego volgens Rapport te veel in de weg. Ironisch genoeg waren het Golgi's eigen innovaties op het gebied van het kleuren van hersenweefsel die zouden leiden tot de teloorgang van de *reticulum*theorie. Toch was Golgi niet bereid afstand te doen van deze theorie, hoe overtuigend de bewijslast van de tegenpartij ook was. Zelfs op de dag dat hij de Nobelprijs in ontvangst nam, kon hij het niet laten de neuronisten te schofferen. Met deze observatie eindigt *Nerve Endings* enigszins in mineur. Maar de boodschap is duidelijk: goede wetenschapsbeoefenaren sluiten hun oren nooit voor tegengeluiden. Wie dat wel doet, diskwalificeert zichzelf.

'GOEDE WETENSCHAPSBOEFENAREN SLUITEN HUN OREN NOOIT VOOR
TEGENGELUIDEN. WIE DAT WEL DOET, DISKWALIFICEERT ZICHZELF.'

Op het moment dat de discussie over het bestaan van afzonderlijke neuronen werd beslecht in het voordeel van de neuronisten was, zoals gezegd, alweer een nieuwe controverse aan de oppervlakte gekomen. Want als zenuwcellen afzonderlijke eenheden waren, bleef het nog de vraag hoe deze cellen met elkaar communiceren. Dit vraagstuk staat centraal in Valensteins *The War of the Soups and the Sparks*. Ik pak zijn verhaal op bij de onderzoeken, begin vorige eeuw, naar de effecten van drugs op het autonome zenuwstelsel. Dat zenuwstelsel heeft als centrale taak de werking van inwendige organen te reguleren. Studies van onder anderen Walter Gaskell, John Langley en Thomas Elliot hadden aangetoond dat sommige drugs hetzelfde effect hebben op de ingewanden als het stimuleren van de zenuwen waarmee die ingewanden in contact staan. Daarom ging men vermoeden dat chemische stoffen betrokken waren bij de informatieoverdracht tussen zenuwen. Langley beredeneerde bijvoorbeeld dat de effectiviteit van drugs afhing van hun vermogen zich te binden aan endogene chemicaliën ('receptor substances'). Uit Elliots experimenten bleek bovendien dat adrenaline de effecten op de stimulatie van het orthosympathische zenuwstelsel (actief wanneer het lichaam in actie moet komen) zeer goed kon nabootsen. Elliot vermoedde dat adrenaline vrijkomt aan de uiteinden van sympathische zenuwen, maar liet in het midden waar deze adrenaline dan vandaan kwam. Het was toen nog niet bekend dat adrenaline een lichaamseigen stof is.

Dan voert Valenstein de Britse farmacoloog Henry Dale ten tonele. Hij is een van de grote mannen in dit boek. Gaskell en Langley, beiden docent aan de universiteit van Cambridge, ontdekten Dale als briljant student. Volgens Valenstein was dit een goede inschatting: niet lang na zijn afstuderen legde Dale de basis voor het aantonen van het bestaan van chemische neurotransmissie. In 1904 werd hij door Henry Wellcome ingelijfd bij diens Physiological Research Laboratories. Aangewakkerd door de experimenten van Gaskell en Langley, deed Dale in zijn tijd bij Wellcome onderzoek naar de werking van noradrenaline, muscarine en acetylcholine op het sympathische zenuwstelsel. Hij werd een groot scepticus van het idee dat adrenaline een endogene stof is; de drie bovengenoemde stoffen bleken veel beter in het nabootsen van stimulatie van het sympathische zenuwstelsel dan adrenaline.

Niet veel later deden Dale en zijn medewerkers de ontdekking dat motorische zenuwen in het ruggenmerg acetylcholine uitscheiden. Voor dit onderzoek zou Dale uiteindelijk de Nobelprijs krijgen. Net als Golgi en Cajal moest ook hij de prijs delen met een vakgenoot, in dit geval Otto Loewi. Dale ontmoette Loewi in 1902 in het Londense laboratorium van Ernest Starling, waar hij op dat moment nog werkte. Loewi, een in Duitsland geboren jood, was geïntimideerd door Starlings lab en door Dale, zo beschrijft Valenstein. Maar het was uiteindelijk de Duitse farmacoloog zelf die eind jaren twintig, nog voor Dales onderzoek naar motorische zenuwen, ontdekte dat de *nervus vagus* acetylcholine uitscheidt. De *nervus vagus* is de zogenaamde tiende hersenzenuw en loopt van de hersenen naar organen in de borstkas en buik.

Interessant is dat veel neurofysiologen sceptisch stonden tegenover de bevindingen van Dale en Loewi. De meesten bleven van mening dat chemische overdracht in vergelijking met elektrische transmissie veel te traag verloopt voor de complexe communicatie in het centrale zenuwstelsel. Aan deze mening veranderde Dales onderzoek naar motorische zenuwen weinig. De weerstand tegen farmacologische inzichten had volgens Valenstein vrijwel zeker te maken met de onwil van neurofysiologen een groot deel van hun vakgebied te laten bezetten door chemici als Loewi en Dale. De auteur toont overtuigend aan dat zowel neurofysiologen als farmacologen er in hun officiële publicaties voor kozen de argumenten van de tegenpartij te negeren. Dale schreef jaren later, in een terugblik op het dispuut, dat neurofysiologen chemische transmissie behandelden als de vrouw met wie zij in hun privéleven genoeglijk samenwoonden, maar met wie zij publiekelijk niet graag werden gezien. Neurofysiologen keken neer op farmacologen, omdat zij, naar algemeen werd gedacht, hun tijd doorbrachten met het bestuderen van 'spuug, zweet, snot en urine' en zich bovendien regelmatig inlieten met de farmaceutische industrie.

De laatste twee hoofdstukken van zijn boek besteedt Valenstein aan de nasleep van het debat over chemische of elektrische neurotransmissie. Ondanks de Nobelprijs voor Loewi en Dale in 1937 bleef mogelijke chemische overdracht in het centrale zenuwstelsel controversieel. Haast tot ongeloof van Valenstein hielden neurofysiologen tot in de jaren zestig vol dat het bestaan van chemische stoffen in de hersenen niet bewijst dat neuronen deze stoffen ook uitscheiden. Dat het toedienen van drugs

fysiologische en gedragsmatige veranderingen teweegbrengt, was voor hen evenmin afdoende. Toch begon ook het bewijs hiervoor zich op te hopen. Dit was volgens Valenstein grotendeels te danken aan de farmaceutische industrie, die met toenemend succes haar pillen op de markt bracht. Deze bleken bijvoorbeeld zeer succesvol in het onderdrukken van hallucinaties bij schizofreniepatiënten, wat tot belangrijke speculaties leidde over de werking van de chemicaliën op neurotransmitters in de hersenen. Maar omdat men nog steeds geen definitief uitsluitsel had over het bestaan van neurotransmitters moest in de daaropvolgende jaren iedere kandidaat-transmitter aan een lijst met criteria voldoen. Alleen aanwezigheid in de hersenen was onvoldoende bewijs; de stof moest daarnaast onder andere aantoonbaar worden afgescheiden bij de synaptische spleet. Toen even later bleek dat er receptoren bestonden voor verschillende neurotransmitters werd het aantonen van deze receptoren een aanvullend criterium voor de werking van de kandidaat-stof.

Het lijkt paradoxaal, zo eindigt Valenstein zijn verhaal, maar hoe meer onderzoekers weten, hoe ingewikkelder het blijkt te zijn om gedragsmatige of fysiologische effecten toe te schrijven aan een specifieke neurotransmitter of een specifiek receptorensysteem. De auteur, Amerikaan in hart en nieren, ziet dit uiteraard als een enorme uitdaging.

Ik onderstreepte hierboven al dat finalistische geschiedschrijvingen nogal zijn gekleurd door wijsheid achteraf. 'Winnaars' krijgen meer aandacht dan 'verliezers'. Gebeurtenissen uit het verleden die niet relevant waren voor de uitkomst van de debatten worden niet in het verhaal opgenomen. In de boeken van Rapport en Valenstein is wetenschap het exclusieve terrein van genieën en hun briljante inzichten, die met hard werken steevast op een Nobelprijs afstevenden. Dit type geschiedschrijving is vaak een tikje eenzijdig. Twee afbeeldingen uit *Nerve Endings* kunnen dit punt wellicht verhelderen.