Wat de hersenen ons leren over ataxie

De blik van de neuropatholoog

Wilfred den Dunnen, neuropatholoog UMCG

ADCA-vereniging Nederland · 31 oktober 2026

Twee kanten van dezelfde ziekte

De neuroloog

- Ziet de patiënt en de klachten
- Onderzoekt, maakt MRI-scans en laat DNA testen
- Volgt het beloop door de jaren heen

De neuropatholoog

- Onderzoekt hersenweefsel onder de microscoop
- Maakt cellen en eiwitten zichtbaar met kleuringen
- Zoekt de verklaring voor de klachten in het weefsel

Vandaag drie vragen



Wat gaat er mis in het zenuwstelsel?

Waarom ontstaat ataxie, en wat hebben de verschillende vormen gemeen?



Meer dan ataxie

Kan ik andere klachten verklaren met wat ik in het weefsel zie?



Wat leveren gedoneerde hersenen op?

Recente studies van ons eigen team

1

Wat gaat er mis?

Van de kleine hersenen tot een stotterend stukje DNA

Ataxie heeft vele oorzaken

Erfelijk

Dominant: de SCA's (52 typen)

Recessief: bijv. ataxie van Friedreich

X-gebonden

Episodische ataxie (aanvallen)

Niet erfelijk

- Multisysteematrofie (MSA)
- Alcohol of andere giftige stoffen
- Afweerreactie (bijv. gluten, kanker)
- Herseninfarct of infectie
- Stofwisseling, mitochondriën

SCA in getallen

52

bekende SCA-typen

en de teller loopt nog op

≈ 3

per 100.000 Nederlanders

391 mensen in 145 families met een vastgestelde mutatie

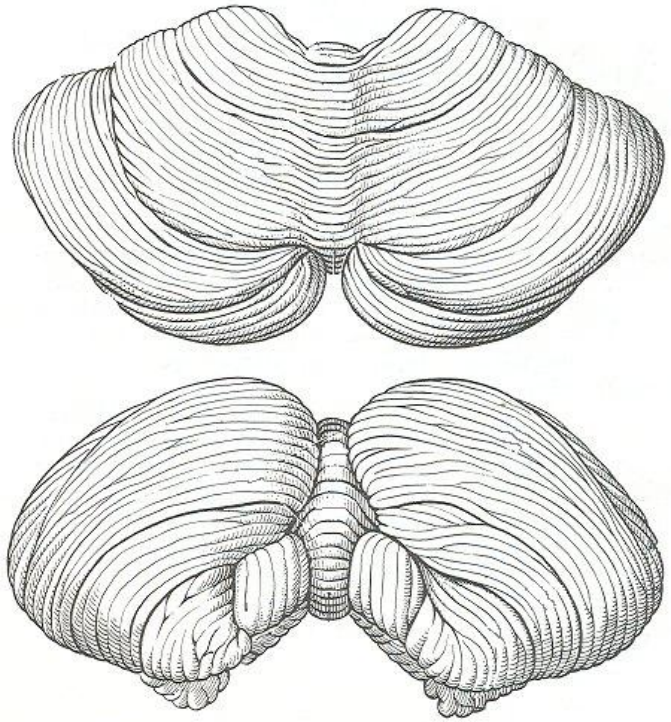
SCA3

meest voorkomend in Europa

gevolgd door SCA1 en SCA2

Bron: De Vries, Da Costa Caiado & Den Dunnen, Clinical Neuropathology 2026; De Mattei et al., Cerebellum 2024

De kleine hersenen: het afstemcentrum



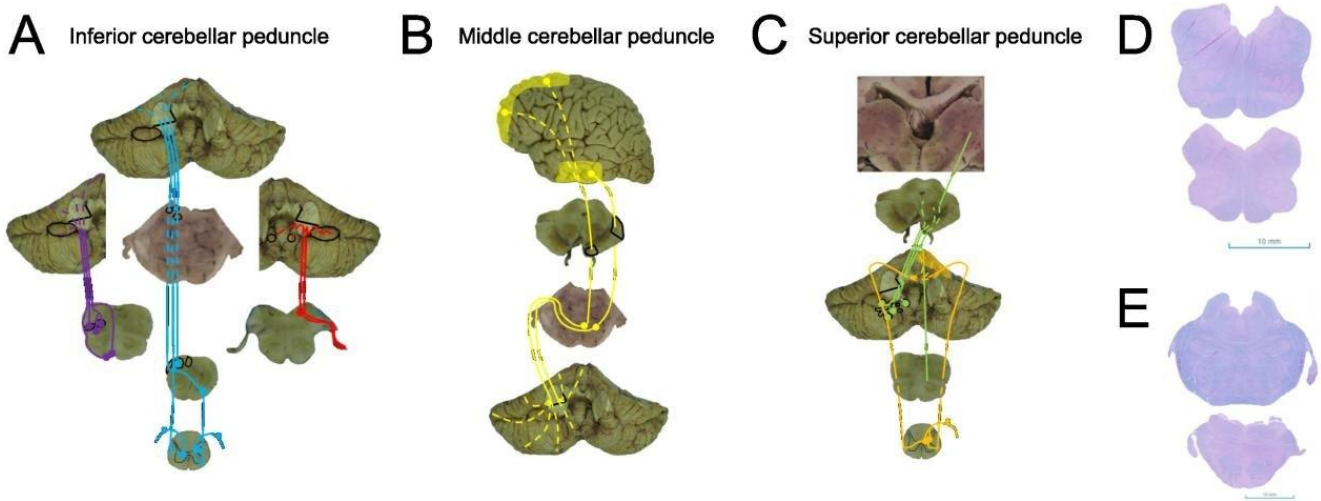
- Liggen achter in het hoofd, onder de grote hersenen
- Bevatten meer dan de helft van al onze zenuwcellen
- Werken als een dirigent: zorgen dat bewegingen soepel, op tijd en precies zijn

Middenstuk onderaan: evenwicht en oogbewegingen

Middenstreep (vermis): romp, lopen, houding

Zijkanten: fijne bewegingen, spraak, plannen

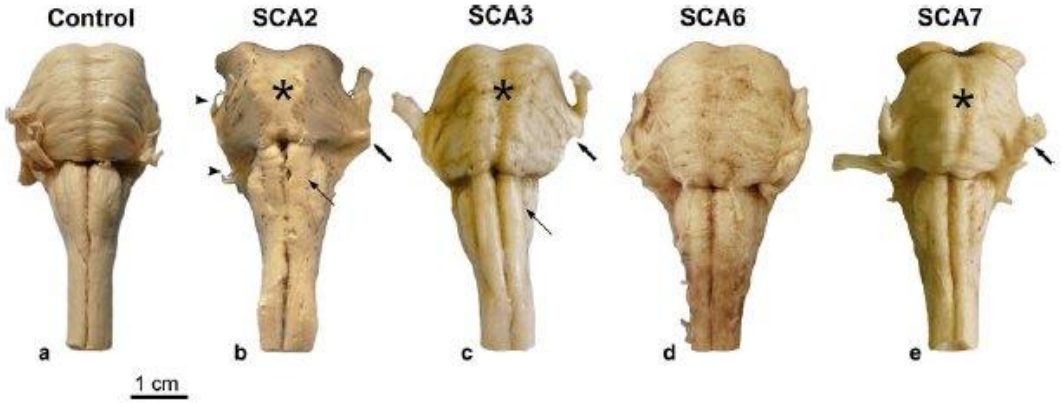
Draden naar binnen, draden naar buiten



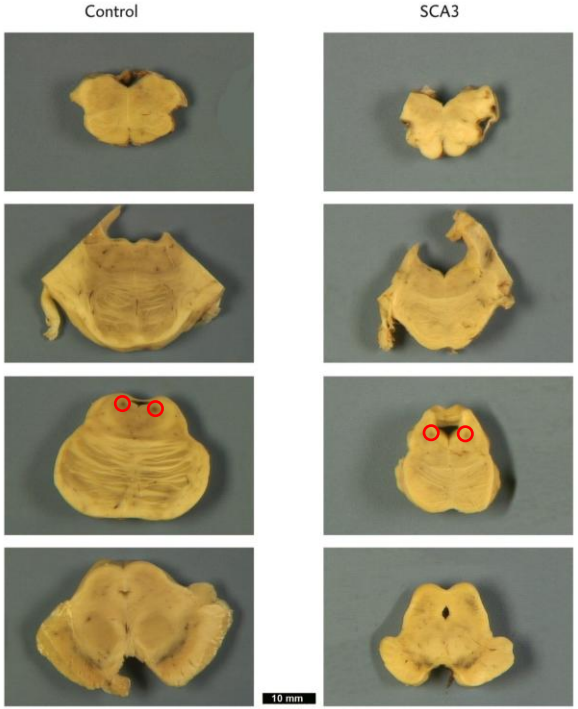
Ataxie ontstaat door schade aan de kleine hersenen zélf, én/of aan de 'kabels' die er informatie naartoe brengen en vandaan halen.

Binnenkomend: ruggenmerg (waar zijn mijn armen en benen?), evenwichtsorgaan en grote hersenen.
Uitgaand: bijsturing naar hersenstam en grote hersenen.

Soms zie je het al met het blote oog

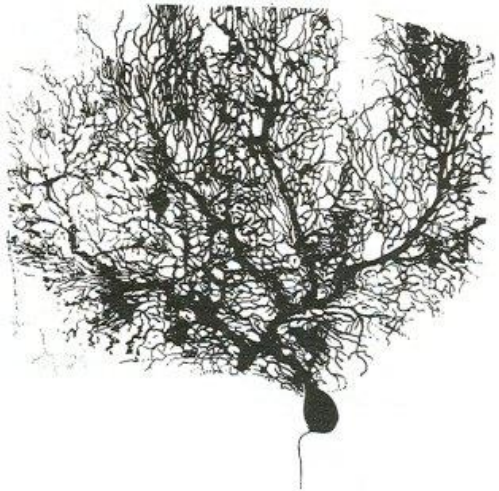


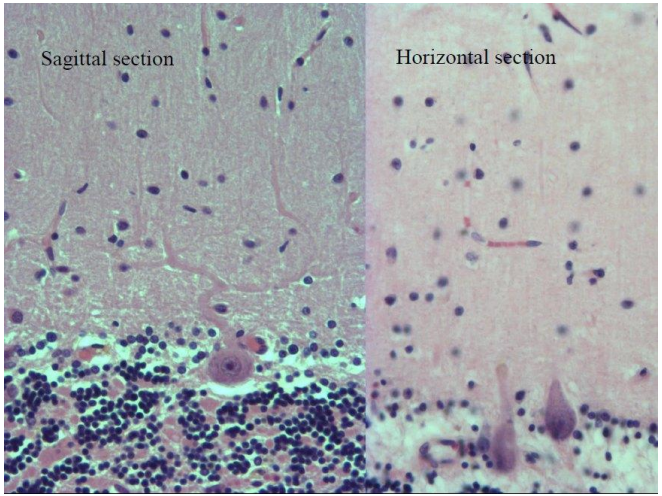
Hersenstam en kleine hersenen van onderen gezien. Seidel et al., Acta Neuropathol 2012



- Bij SCA2, SCA3 en SCA7 is de hersenstam ('de brug') duidelijk kleiner
- Bij SCA6 nauwelijks: de schade zit vooral in de kleine hersenen zelf

De Purkinjecel: de dirigent onder de microscoop

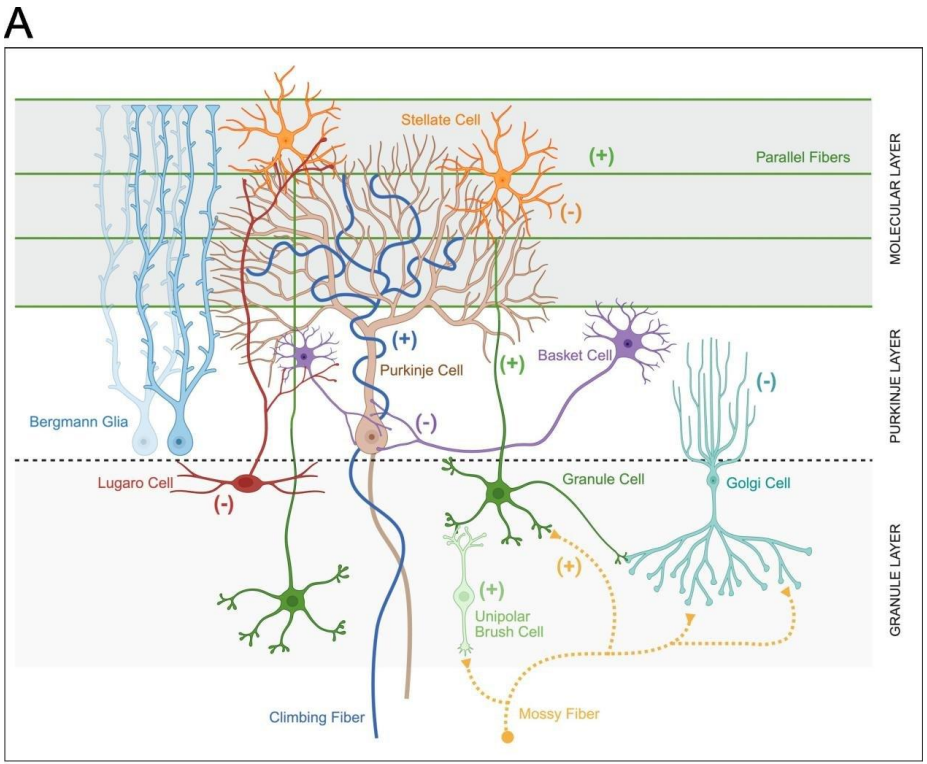




Tekening (Ramón y Cajal) en microscopisch beeld van de schors van de kleine hersenen

- Grote zenuwcel met een prachtig vertakte 'boom'
- Tot wel 200.000 contactpunten
- De enige uitgang van de schors
- Gaat verloren bij bijna alle vormen van ataxie

Een fijn afgesteld netwerk

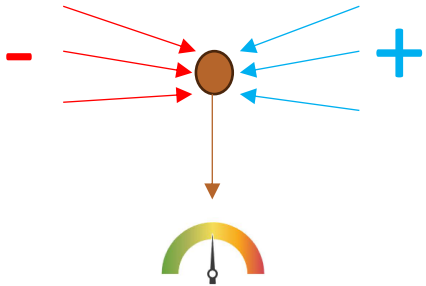


Gaspedaal (+): klimvezels, mosvezels en korrelcellen activeren de Purkinjecel

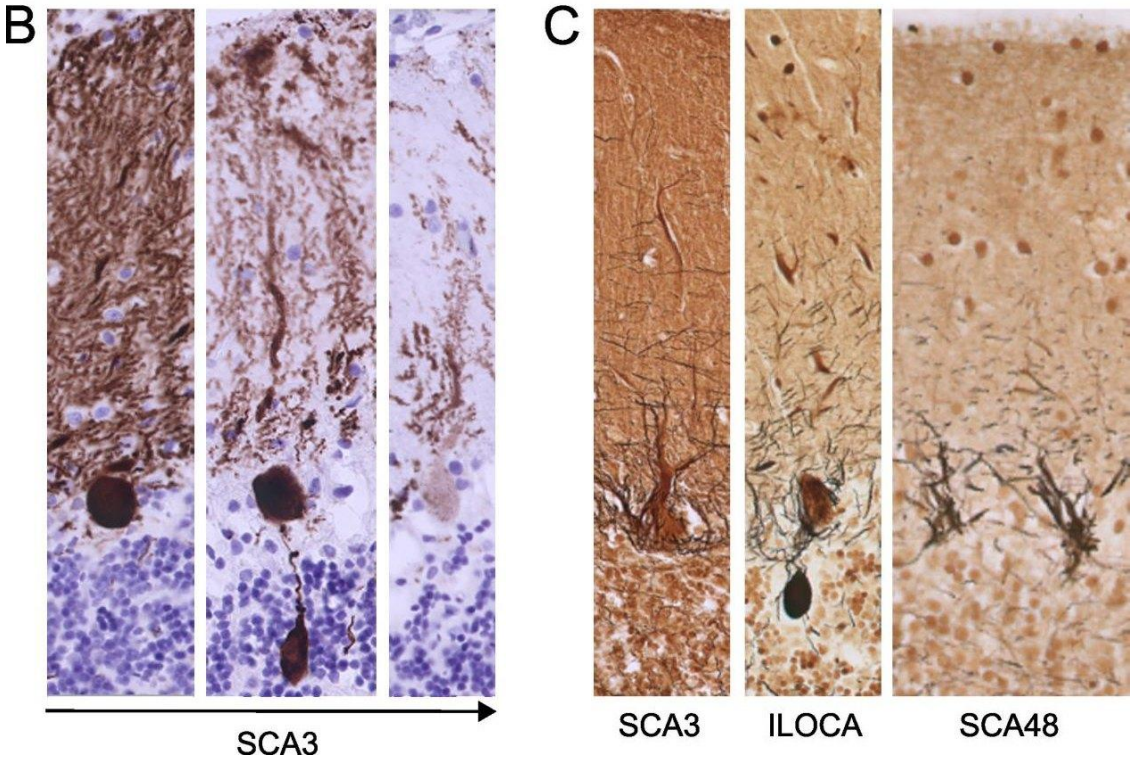
Rem (–): mand-, ster-, Golgi- en Lugarocellen remmen hem af

Steuncellen (Bergmann-glia) houden alles bij elkaar

Als één onderdeel hapert, raakt de balans verstoord



Hoe een Purkinjecel verdwijnt

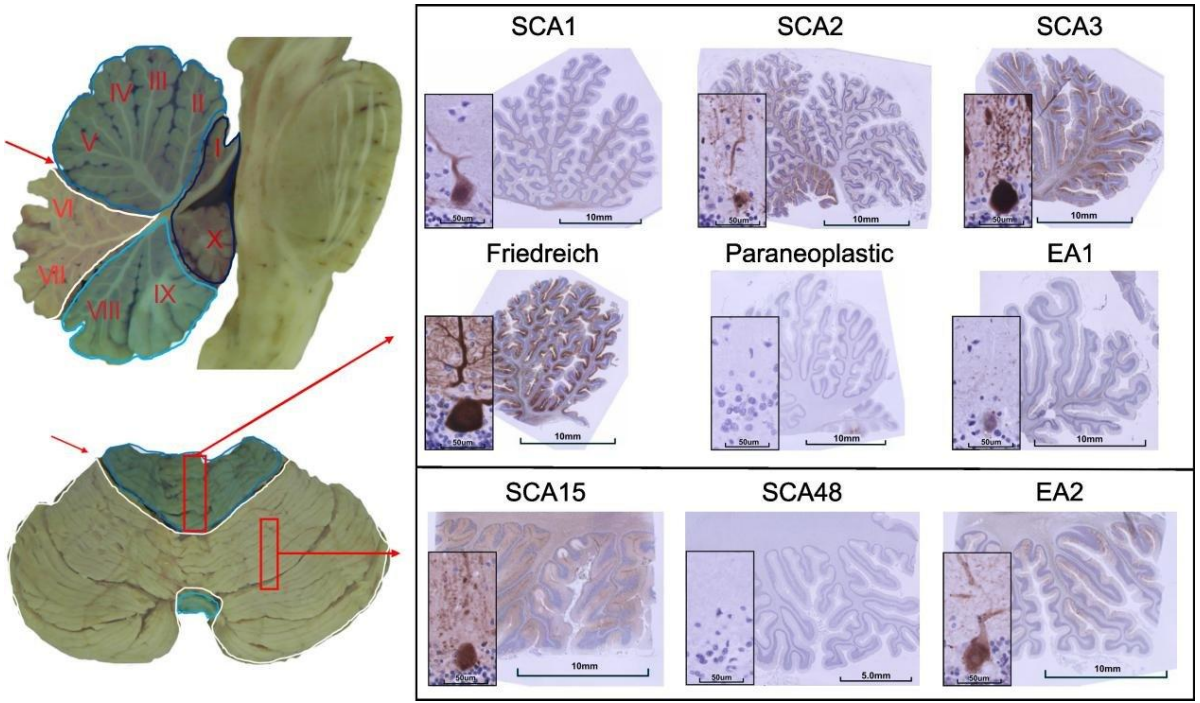


1. **De 'boom' wordt kaler**
   uitlopers trekken zich terug

2. **Zwelling in de uitloper**
   een 'torpedo': het transport stokt

3. **De cel verdwijnt**
   een 'leeg mandje' blijft achter

Elke vorm van ataxie heeft een eigen patroon



Bruin = Purkinjecellen (calbindinekleuring). Uit: De Vries et al., Clin Neuropathol 2026

SCA48 en paraneoplastisch: vrijwel alle Purkinjecellen weg

SCA1 en SCA2: verspreid verlies

SCA3 en Friedreich: relatief gespaard

Overeenkomsten en verschillen

Vooral de kleine hersenen

Schade vooral in de schors van de kleine hersenen

bijv. SCA6

Kleine hersenen + hersenstam

Ook de 'brug' en olijfkern in de hersenstam

bijv. SCA1, 2, 3, 7

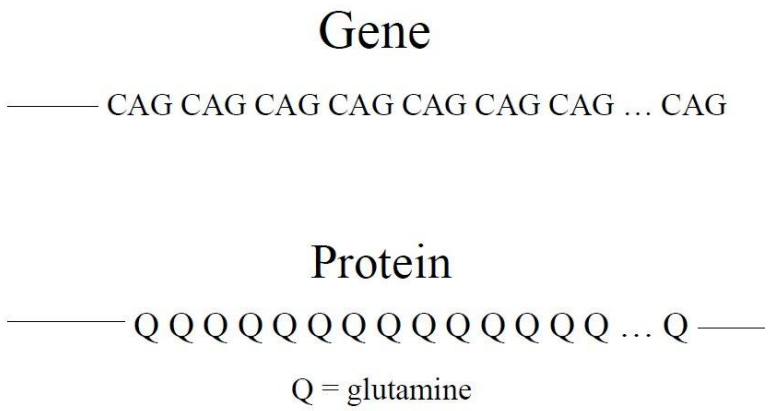
Breed: meerdere systemen

Ook ruggenmerg, zenuwen, basale kernen

bijv. SCA3, SCA4, SCA17

Overeenkomst: de Purkinjecel is altijd kwetsbaar. **Verschil:** welke andere gebieden meedoen.

Een stotterend stukje DNA

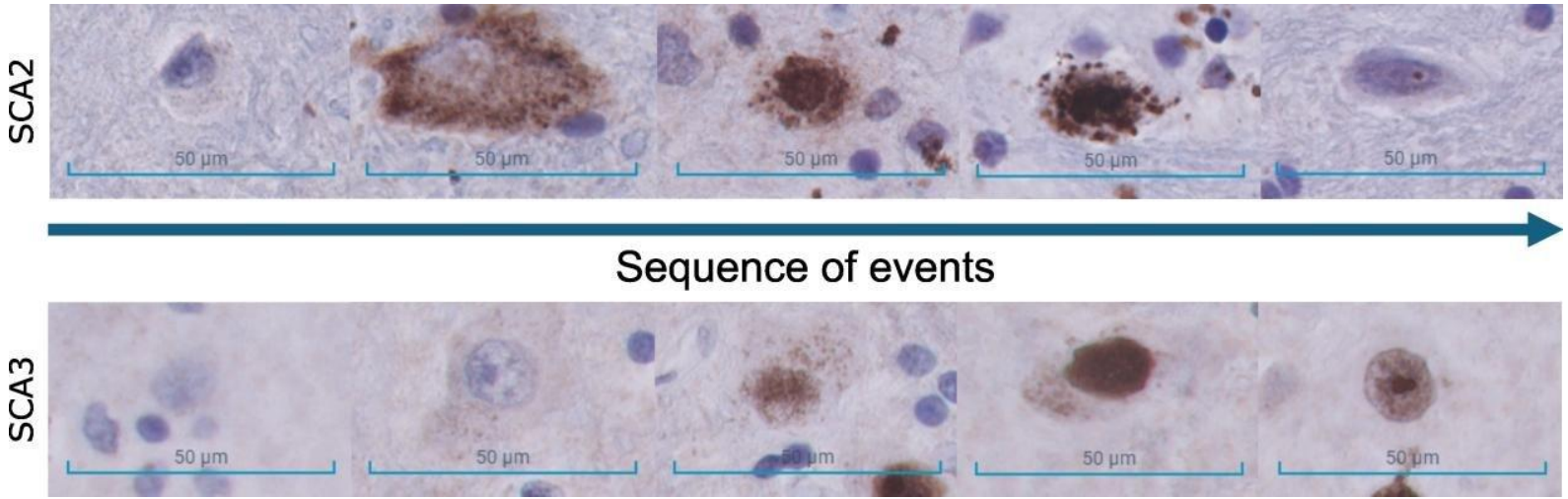


- Bij SCA1, 2, 3, 6, 7 en 17 herhaalt het DNA-woordje CAG zich te vaak
- CAG is de code voor de bouwsteen glutamine (Q)
- Te lange glutaminestaart: het eiwit vouwt verkeerd

SCA	Gezond	Ziek
SCA1	6 – 44	39 – 82
SCA2	15 – 24	32 – >100
SCA3	13 – 36	55 – 84
SCA6	4 – 18	20 – 33
SCA7	4 – 35	37 – 306
SCA17	25 – 42	47 – 63

Aantal CAG-herhalingen (globale grenzen)

Eiwitklontjes in de zenuwcel



1C2-kleuring van zenuwcellen in de hersenstam bij SCA2 (boven) en SCA3 (onder)

Korrelig in de cel

Diffuus in de kern

Klontje in de kern

Niet elke SCA ontstaat op dezelfde manier

Herhaling in het eiwitrecept

CAG-herhaling, te lange glutaminestaart

SCA1, 2, 3, 6, 7, 17

De meest voorkomende groep

Herhaling buiten het recept

Giftig RNA, verstoorde verwerking van boodschappen

SCA8, 10, 12, 27B, 31, 36, 37

Sterk wisselend per land

Een kleine 'typfout'

Vaak in ionkanalen of signaaleiwitten

SCA5, 13, 14, 15, 48 e.a.

Begint vaak eerder

Verschillende startpunten, gedeelde eindroutes

Afvalverwerking van eiwitten

Knip-en-plakfouten in boodschappen (RNA)

Energiecentrales (mitochondriën)

Zenuwcel raakt uitgeput en verdwijnt

Elektrische signalen (ionkanalen)

Aflezen van genen

Transport en DNA-herstel

Wat is er nieuw? Genen en technieken

SCA4 opgelost

Na decennia gevonden: een GGC-herhaling in het gen ZFHX3 (2024)

SCA51 en SCA52

Nieuwe typen ontdekt (2023–2025)

SCA27B: vaak en mogelijk behandelbaar

Bij 9–61% van eerder onverklaarde laat-beginnende ataxie. Eerste aanwijzingen voor effect van 4-aminopyridine

Nieuwe DNA-test

'Long-read'-techniek leest lange herhalingen in één keer; in het UMCG ingezet als eerste test

2

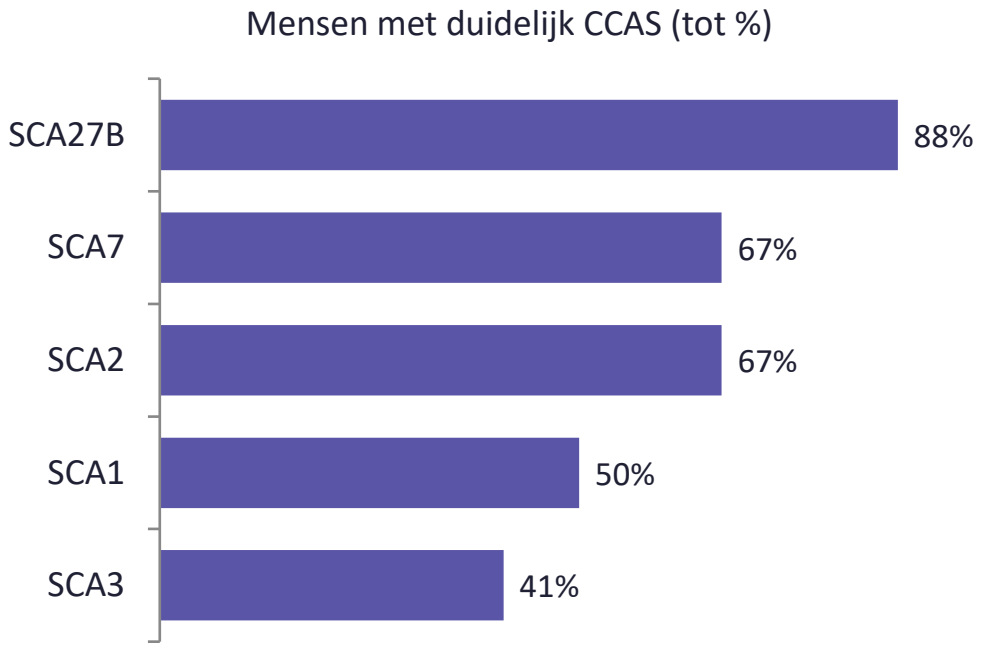
Meer dan ataxie

Kan ik andere klachten verklaren met wat ik in het weefsel zie?

Van klacht naar plek in het zenuwstelsel

Klacht	Waar zit de schade?	Bijvoorbeeld bij
Oogbewegingen, slikken, spraak	Hersenstam: brug, olijfkern, hersenzenuwkernen	SCA1, 2, 3, 7
Trillen, stijfheid, traagheid, dystonie	Basale kernen, zwarte kern	SCA2, 3, 8, 17
Stijve benen, spasticiteit	Piramidebaan in hersenstam en ruggenmerg	SCA1, 3, 7
Gevoelsstoornis, tintelingen	Zenuwen, gevoelsknopen, achterstrengen	SCA1, 2, 3, 4
Bloeddruk, blaas, darm	Autonome centra hersenstam en ruggenmerg	SCA3, 4, 27B
Onrustige droomslaap	Hersenstam	SCA3

De kleine hersenen denken en voelen mee

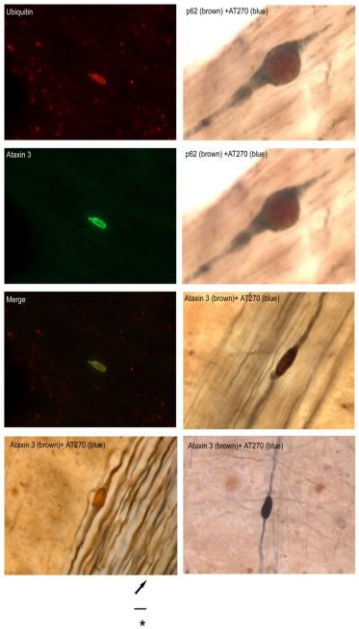


Petit et al., Neurology 2025

CCAS / syndroom van Schmahmann

- Plannen en organiseren
- Woorden vinden
- Ruimtelijk inzicht
- Emoties en stemming
- Soms al vóór de loopproblemen

Wat ik zie, maar nog niet in de boeken staat



Insluitsels in uitlopers bij SCA3 (Seidel et al., 2010)

Ophopingen in de uitlopers (SCA3)

Niet alleen in de cel, maar ook in de lange 'kabels'. Draagt mogelijk bij aan de schade aan de bedrading

Tau-ophopingen (SCA8, SCA48)

Hetzelfde eiwit als bij Alzheimer en PSP. Verklaart dit sommige denk- of bewegingsklachten?

Nieuwe ophopingen bij episodische ataxie type 2

Nooit eerder beschreven, zie deel 3

Een vraag aan u



Heeft u klachten die niet goed bij 'ataxie' lijken te passen?

Bijvoorbeeld met denken, stemming, slapen, blaas of bloeddruk, gevoel of pijn.

- Bespreek ze met uw neuroloog: ze kunnen bij de ziekte horen
- Uw ervaringen helpen ons te begrijpen wat we in het weefsel zien

3

Wat hersendonatie oplevert

Drie recente studies van ons team

Van donatie tot nieuwe kennis

Toestemming
bij leven, besproken met familie

Obductie
hersenen en ruggenmerg

Bemonsteren
kleine hersenen, hersenstam, ruggenmerg op vele niveaus

Kleuren en kijken
cellen en eiwitten zichtbaar maken

Samen bespreken
klachten naast weefsel

Publiceren
kennis voor iedereen

Systematisch bemonsteren is essentieel: wie alleen naar de kleine hersenen kijkt, mist de helft van het verhaal.

Studie 1: een overzicht van de SCA's

From Genes to Neuropathology: Integrative Perspectives on the Spectrum of Spino-Cerebellar Ataxias

De Vries, Da Costa Caiado, Den Dunnen

Clinical Neuropathology 2026

- Alle 52 SCA's op een rij: genen, klachten en weefsel
- Eigen materiaal van donoren: SCA1, 2, 3, 15, 48, Friedreich en episodische ataxie naast elkaar
- Pleidooi voor systematisch bemonsteren
- Veel beelden die u vandaag zag komen hieruit

Studie 2: episodische ataxie

	EA1	EA2
Fout in	kaliumkanaal (KCNA1)	calciumkanaal (CACNA1A)
Aanval duurt	seconden tot uren	uren tot dagen
Uitlokkers	stress, inspanning, schrik	stress, inspanning, alcohol, cafeïne
Tussendoor	spiertrillingen (myokymie)	oogtrillingen (nystagmus)
Medicijn	carbamazepine	acetazolamide

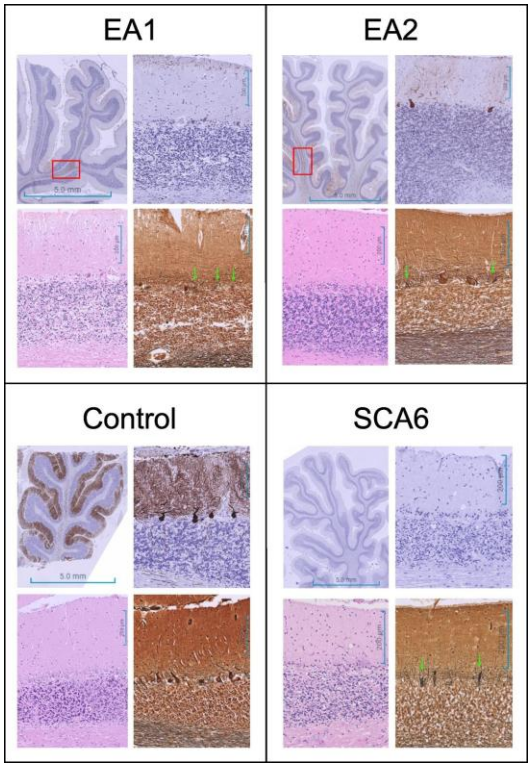
De Vries, Da Costa Caiado & Den Dunnen. Manuscript geaccepteerd voor publicatie.

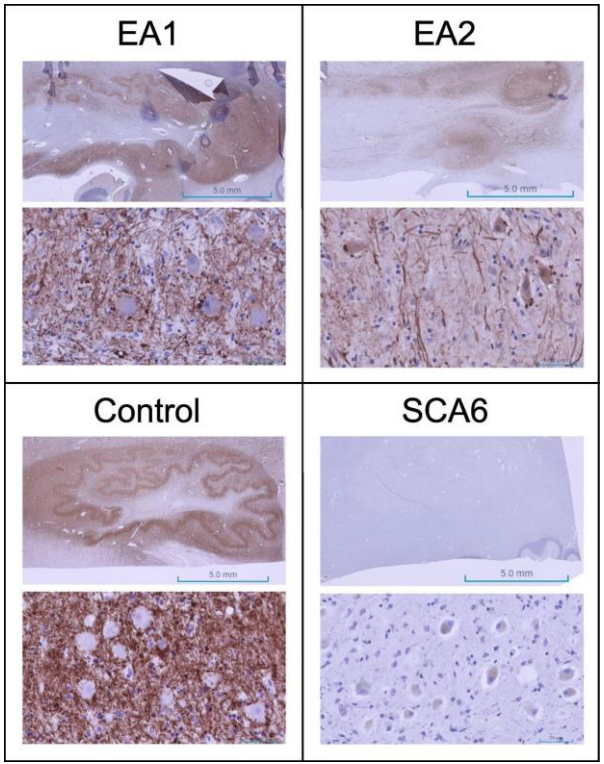


De vraag

Blijven de hersenen tussen de aanvallen normaal? Dit was nog nooit onder de microscoop onderzocht.

Wat we vonden bij EA1 en EA2





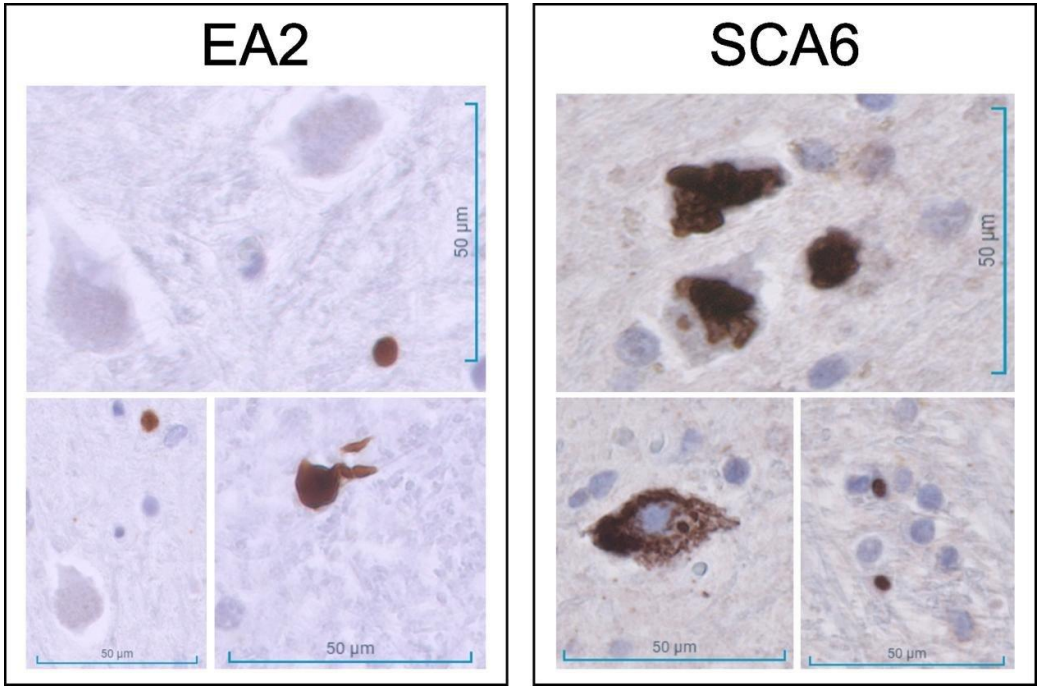
Beide: verlies van Purkinjecellen, dus ook blijvende schade

EA1: duidelijkste verlies, smallere windingen

EA2: minder cellen in de getande kern

Eerste beschrijving ooit

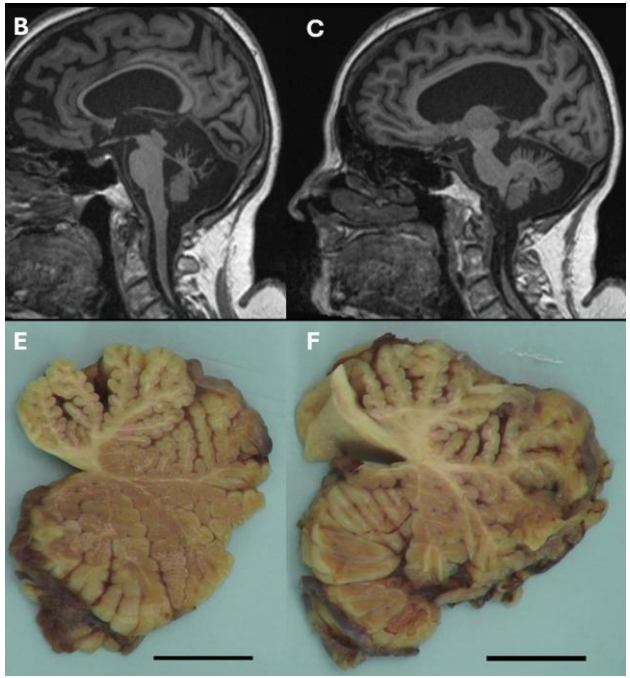
Nieuw: eiwitophopingen bij EA2



p62-kleuring van de olijfkern in de hersenstam: EA2 (links) en SCA6 (rechts)

- Kleine ophopingen in de uitlopers van zenuwcellen
- In de kleine hersenen én de olijfkern
- Anders dan bij SCA6: daar grote klontjes in de cel
- Wijst mogelijk op een probleem met transport of afvalverwerking

Studie 3: ARSACS bij twee donoren



Boven: MRI. Onder: kleine hersenen bij obductie. Vooral de voorkant van de middenstreep is geslonken.

Recessief erfelijk: fout in SACS

Het eiwit sacsine is een 'hulpeiwit' voor het vouwen van eiwitten, het skelet van de cel en de energiecentrales

Ataxie
kleine hersenen

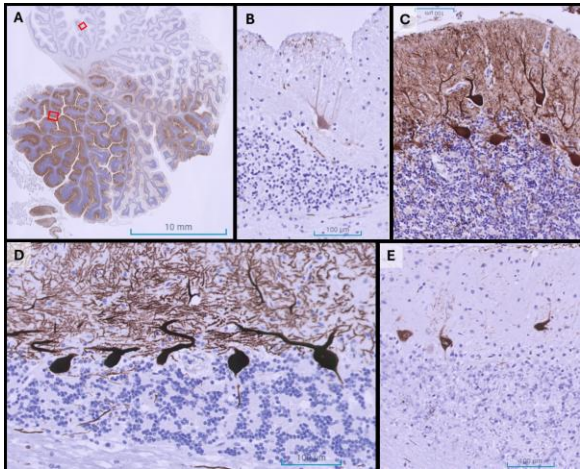
Spasticiteit
piramidebaan

Gevoelsstoornis
zenuwen

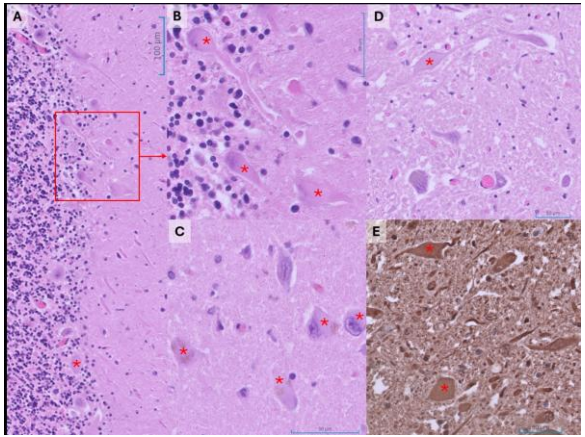
Een van de vaker voorkomende recessieve ataxieën, maar gedetailleerde beschrijvingen van menselijke hersenen zijn uiterst zeldzaam

Vermorgen, De Vries, Post & Den Dunnen. Manuscript geaccepteerd voor publicatie.

ARSACS: twee nieuwe bevindingen



Purkinjecellen (bruin) liggen te hoog in de schors



Glazige ophopingen (*) in zenuwcellen

Grote hersenen opvallend gespaard: denkproblemen passen bij CCAS, vanuit de kleine hersenen

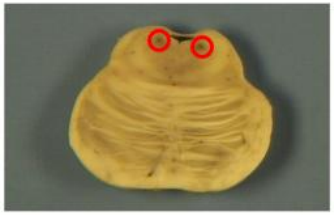
Op de verkeerde plek

Zoals bij ataxie-telangiëctasie. Begint het misschien al tijdens de aanleg van de hersenen?

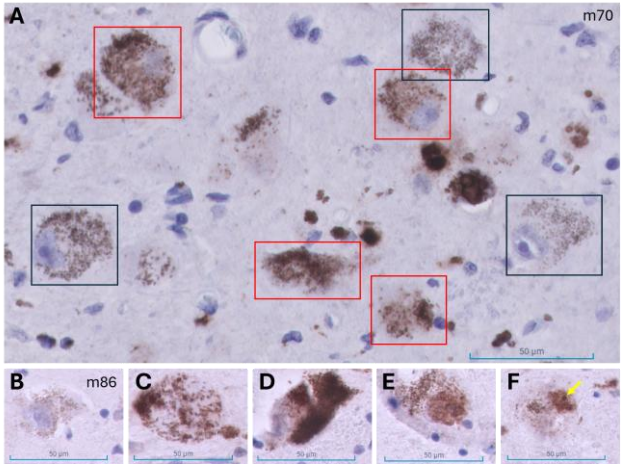
Het skelet van de cel

Ophopingen van neurofilament in veel hersengebieden, niet het bekende 'afvallabel'

Wat komt er nog?

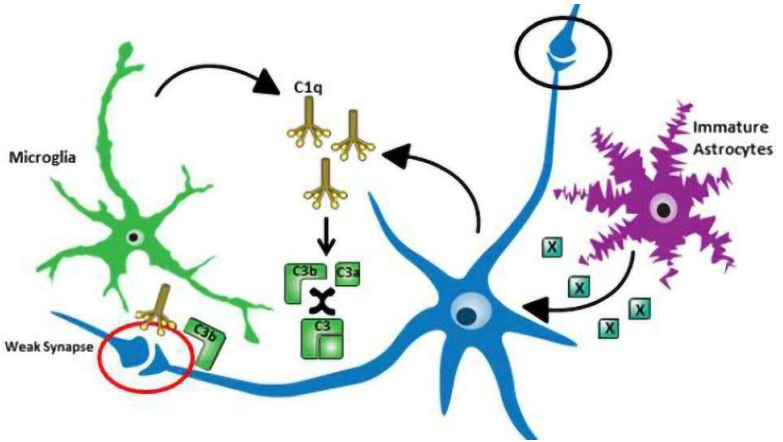






Bloeddruk, blaas, darm	Autonome centra hersenstam en ruggenmerg	SCA3,
Onrustige droomslaap	Hersenstam	SCA3

Vragenlijst over deze problemen?



Wat ik u wil meegeven

Ataxie = schade aan de Purkinjecel en zijn bedrading

Elke SCA heeft een eigen patroon, maar de eindroutes lijken op elkaar

Veel 'andere' klachten zijn te verklaren

Ze passen bij schade buiten de kleine hersenen, en we ontdekken nog steeds nieuwe afwijkingen

Gedoneerde hersenen leveren echt nieuwe kennis op

Zoals de eerste beschrijvingen van EA1 en EA2 ooit

Dank aan alle donoren en hun families

Jeroen de Vries · Maria da Costa Caiado
Afdeling Neurologie en Pathologie, UMCG

Vragen?