

VU Research Portal

Dementie, een kwestie van netwerken

van Kesteren, RE

2022

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Kesteren, RE. (2022). *Dementie, een kwestie van netwerken*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Dementie, een kwestie van netwerken

Mijnheer de rector, dames en heren,

Er komt een man bij de dokter. De dokter vraagt: "*Wat kan ik voor u doen?*", waarop de man vraagt: "*Dokter, weet u wat de voornaam was van Alzheimer?*" De dokter denkt even na maar moet al snel bekennen dat hij het niet weet, waarop de man zegt: "*Ja dokter, zo begint het.*"

Zomaar een grap die ik ooit ergens heb opgepikt, maar wel één met een even diepe als treurige kern van waarheid. In 1901 onderzocht Alois Alzheimer een patiënt met geheugenverlies. De patiënt in kwestie was Auguste Deter, een 51-jarige vrouw uit Frankfurt. Op 25 November werd ze opgenomen in het ziekenhuis waar ze door Alzheimer werd onderzocht. Het hier getoonde gespreksfragment tussen Alzheimer en Deter dateert van een dag later [1]:

Alzheimer:	" <i>Hoe heet je?</i> "
Deter:	" <i>Auguste.</i> "
Alzheimer:	" <i>Achternaam?</i> "
Deter:	" <i>Auguste.</i> "
Alzheimer:	" <i>Hoe heet je echtgenoot?</i> "
Deter (aarzelend):	" <i>Auguste, denk ik ...</i> "
Alzheimer:	" <i>Je echtgenoot?</i> "
Deter:	" <i>Ach ja ...</i> "

Hieruit blijkt pijnlijk hoe het vergeten van namen inderdaad een karakteristiek symptoom is van deze vorm van dementie. Dit betekent niet dat u zich nu meteen zorgen moet maken omdat u de voornaam van Alzheimer niet wist. Over Auguste wordt verder namelijk vermeld dat ze ook angstig was voor mensen die haar voorheen bekend waren, en onnodig jaloers op haar man [2]. Blijkbaar waren het dus niet alleen namen die vergeten waren geraakt, maar waren het ook de herinneringen aan de personen waar deze namen bij hoorden die langzaam maar zeker waren verdwenen. Velen van ons weten denk ik hoe het is om te moeten toezien hoe een geliefde, een vader of moeder, een broer of zus, oom of tante, of een goede vriend of vriendin langzaam van je vervreemd. Maar niemand van ons kan zich voorstellen hoe het moet zijn om je voor het eerst te realiseren dat je de naam van je geliefde niet meer weet, en te beseffen, met de kennis van vandaag, waartoe dit waarschijnlijk gaat leiden. Auguste Deter omschreef haar eigen situatie met de woorden: "*Ik ben mijzelf als het ware kwijt*" [1]. Hier ziet u de essentie van ons geheugen; we zijn ons geheugen, en wanneer we ons geheugen kwijtraken, raken we inderdaad ook onszelf kwijt.

Auguste Deter overleed op 8 April 1906. Alzheimer was inmiddels verhuisd naar München. Hij bleef de ontwikkelingen rondom Auguste Deter echter nauwgezet volgen. Hij zorgde er ook voor dat haar medisch dossier en haar hersenen direct na haar dood naar hem werden opgestuurd, en verrichtte onderzoek naar de neuropathologische veranderingen die mogelijk de ziekte van Deter zouden kunnen verklaren. Op 3 november 1906 doet hij voor het eerst

verslag van zijn bevindingen op een conferentie voor psychiaters in Tübingen [3]. Pas in 1911 publiceert Alzheimer een artikel waarin hij voor het eerst afbeeldingen opneemt van de neuropathologische veranderingen die hij aantrof [4]. Dit waren ten eerste de zogenaamde neurofibrillaire *tangles* (kluwen of knopen) die zich voordeden binnenin de zenuwcellen, en ten tweede de seniele *plaques* (ouderdomsvlekken) die zich bevonden in de ruimte tussen de zenuwcellen. Dit zijn tot de dag van vandaag de typische neuropathologische veranderingen die tezamen deze vorm van dementie kenmerken, en onderscheiden van andere vormen van dementie.

De reden dat we deze ziekte nu kennen als de ziekte van Alzheimer is echter niet deze publicatie van Alzheimer. Een jaar eerder al sprak Alzheimer's baas, Emil Kraepelin, voor het eerst van 'Alzheimers Krankheit' in zijn psychiatrie tekstboek voor studenten en artsen [5]. Waarom Kraepelin het eponiem Alzheimer introduceerde blijft onduidelijk. Er zijn minstens drie publicaties die dateren van voor 1911 en waarin dezelfde pathologie wordt beschreven, door Oskar Fischer in 1907 [6], Francesco Bonfiglio in 1908 [7] en Gaetano Perusini in 1909 [8], vaak uitgebreider en gedetailleerder dan door Alzheimer. Wilde Kraepelin Alzheimer erkenning geven voor het feit dat hij in 1906 voor het eerst mondeling verslag had gedaan van zijn bevindingen? Of had de ontdekking van deze ziekte een mooi voorbeeld kunnen zijn geweest van *team science*, maar is het gestrand in een onvervalst staaltje van wetenschappelijke rivaliteit en de hang naar individueel prestige? Hoe dan ook, drie keer gescoopt worden en toch een ziekte naar je vernoemd krijgen; chapeau Alois! Over het belang van *team science* kom ik nog te spreken.

TANGLES EN PLAQUES

Tegenwoordig, 111 jaar later, weten we bijna alles van neurofibrillaire tangles en seniele plaques. We weten dat ze bestaan uit de eiwitten tau en beta-amyloid, en dat ze ontstaan omdat deze eiwitten zich op een abnormale manier ophopen [9]. In de zoektocht naar de mogelijke oorzaak van deze eiwitophopingen hebben we veel geleerd van mutaties die een zeldzame vorm van erfelijke alzheimer veroorzaken. In 1932 werd voor het eerst melding gemaakt van een erfelijke vorm van dementie [10]. De patiënt, nummer 12 in de stamboom, was een jonge vrouw, en familieonderzoek toonde aan dat ook een broer, de vader, een oom, een tante, een grootmoeder en een overgrootmoeder zeer waarschijnlijk aan preseniele dementie leden. We weten nu dat er drie genen verantwoordelijk zijn voor deze erfelijke vorm van alzheimer, en dat alle drie deze genen betrokken zijn bij één en hetzelfde proces, namelijk de productie van beta-amyloid. Het was dan ook logisch om te veronderstellen dat de productie van beta-amyloid een belangrijke stap is in het ontstaan van alzheimer. Deze gedachte heeft ertoe geleid dat John Hardy en Gerald Higgins in 1992 de amyloid cascade hypothese hebben opgesteld die zegt dat beta-amyloid de primaire trigger is van alzheimer, en dat tau ophoping, neurodegeneratie en dementie hiervan het gevolg zijn [11].

De amyloid cascade hypothese is lang leidend geweest bij het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer en de mogelijke genezing ervan, maar heeft twee belangrijke tekortkomingen. Ten eerste is gebleken dat amyloïde plaques veelvuldig voorkomen in de hersenen van

cognitief gezonde ouderen [12], en dat beta-amyloid dus lang niet altijd alzheimer veroorzaakt. Ten tweede is er in de afgelopen decennia een groot aantal tegen beta-amyloid gerichte immunotherapieën ontwikkeld en getest, waarvan er een aantal zeer effectief bleken in het verminderen van amyloïde plaques, maar waarvan geen enkele lijkt te werken tegen dementie [13]. Het opruimen van beta-amyloid kan tot nog toe de ziekte dus niet voorkomen. Hierbij moeten wel twee kanttekeningen worden geplaatst. Ten eerste is het mogelijk zo dat deze behandelingen wel werkzaam zijn wanneer ze vroeg genoeg zouden kunnen worden ingezet. Ten tweede is er één anti-beta-amyloid immunotherapie die recent wel is goedgekeurd voor gebruik op de Amerikaanse markt. De werkzaamheid van dit medicijn wordt echter ook in twijfel getrokken, en het achterliggende onderzoek wordt bekritiseerd. Ik kom hier later nog op terug.

MEER DAN TANGLES EN PLAQUES

Er is in het alzheimeronderzoek dus sterk behoefte aan nieuwe hypothesen, theorieën en ideeën die richting kunnen geven aan nieuwe behandelingen. Hiervoor moeten we in eerste instantie wegdenken, weg van de oude amyloid cascade hypothese. Karl Herrup deed dit op een uitgesproken manier, zoals u ziet, maar geeft tegelijkertijd richting aan het nieuwe denken [14]. Hij zegt in feite dat amyloid en tau ophopingen slechts onderdeel zijn van een groot aantal andere moleculaire, cellulaire en genetische factoren die gezamenlijk bijdragen aan de ontwikkeling van alzheimer. Het is niet per se zo dat deze ziektemechanismen onafhankelijk zijn van beta-amyloid. Mogelijk worden ze al heel vroeg door beta-amyloid geïnitieerd, zoals bijvoorbeeld al langere tijd bekend is voor de ontregeling van mitochondria en synapsen. Als ze echter eenmaal zijn aangedaan, gaan ze vervolgens een eigen leven leiden en dragen ze mogelijk op een amyloid-onafhankelijk manier bij aan de progressie van de ziekte. Dat zou verklaren waarom het opruimen van beta-amyloid in dat stadium geen zin meer heeft. De schade is al aangericht, en je moet je niet meer richten op oorzaak van de schade, maar je moet zien de schade zelf te beperken. Kennis van wat er fout gaat in deze parallelle ziektemechanismen is dus de sleutel tot meer effectieve behandelingen van alzheimer.

Mijn eigen interesse is hierbij op enig moment uitgegaan naar de ontregeling van neuronale netwerken. Met beeldvormende technieken is aangetoond dat veranderingen in hersenactiviteit vroeg optreden bij de ontwikkeling van alzheimer, mogelijk al voor er sprake is van cognitieve symptomen [15]. Ook wordt bij iets minder dan de helft van alle alzheimerpatiënten subklinische epileptische activiteit waargenomen in het elektro-encefalogram, het EEG, en vertonen patiënten met zulke activiteit een snellere cognitieve achteruitgang dan patiënten zonder [16]. Deze afwijkingen in hersenactiviteit worden veroorzaakt door een onbalans in de onderliggende neuronale netwerken, en een beter begrip hiervan kan mogelijk leiden tot nieuwe vormen van behandeling specifiek gericht op herstel van netwerkbalans.

NETWERKEN

Balans in neuronale netwerken is in essentie te herleiden tot balans tussen twee typen zenuwcellen. U ziet hier, in rood, een remmende of inhiberende zenuwcel, en, in blauw, een stimulerende of exciterende zenuwcel. We noemen ze voor het gemak even Ine en Ernst. Ine en Ernst hebben een evenwichtige relatie, ze zijn goed in balans. Ernst is weliswaar in de meerderheid in uw brein, maar dit leidt normaal gesproken niet tot chaos, tot epilepsie. Dit komt vooral door Ine. Zij voorkomt niet alleen chaos, ze geeft ook structuur aan netwerkactiviteit en zorgt ervoor dat netwerkactiviteit op verschillende niveaus kan plaatsvinden, van bewust, aandachtig, tot onbewust of in slaap. Een gezonde excitatie/inhibitie balans is dus essentieel voor het gezond functioneren van de hersenen in alle opzichten. Hulde aan dit bruidspaar!

In ons onderzoek aan muizen zijn wij erachter gekomen dat er bij de vroege fase van alzheimer met name met remmende zenuwcellen iets aan de hand is. Er is een bepaald type remmende zenuwcellen welke gekenmerkt wordt door een karakteristiek laagje om het cellichaam, een zogenaamd perineuronaal net. Marlene Végh en Céline Heldring in mijn team kwamen erachter dat deze perineuronale netten rondom remmende zenuwcellen zijn toegenomen in een vroeg stadium van de ziekte [17]. Dit ging gepaard met een verslechtering van het geheugen van de muis, zoals u hieronder ziet. Nu bestaat er een enzym, chondroitinase, waarmee het materiaal waaruit deze netten zijn opgebouwd tijdelijk kan worden afgebroken. Uiteraard vroegen we ons meteen af of dit enzym, wanneer we het zouden inspuiten in de hersenen, in staat zou zijn om het geheugen van de muis te herstellen. Dit bleek inderdaad het geval te zijn: remmende zenuwcellen hadden even geen perineuronaal net meer, en muizen vertoonden na behandeling normaal geheugen.

Dit klinkt natuurlijk heel veelbelovend, en collega Philip Scheltens moet hetzelfde hebben gedacht toen hij tijdens een etentje hier ergens in de buurt voorstelde om dit ook eens te proberen bij één of twee alzheimerpatiënten die verder uitbehandeld waren en geen opties meer hadden. Zover is het nooit gekomen, en dat is maar goed ook. We weten inmiddels dat perineuronale netten ook betrokken zijn bij het vastleggen van geheugen [18], en de behandeling zou dus misschien wel het vormen van nieuwe herinneringen mogelijk hebben gemaakt, maar zou tegelijkertijd waarschijnlijk ook oude herinneringen volledig hebben uitgewist. Het zou dus een nogal overhaaste beslissing zijn geweest, maar hierover straks meer.

Sara Hijazi in mijn team besloot het anders aan te pakken. Sara wilde weten of de elektrische activiteit van remmende zenuwcellen anders is op het moment waarop we de toename in perineurale netten zagen. Interessant genoeg bleken remmende zenuwcellen op dat moment meer prikkelbaar, meer exciteerbaar, te zijn [19]. De toename in perineuronale netten is waarschijnlijk een gevolg van deze toename in prikkelbaarheid, en als je het probleem bij de kern wil aanpakken zou je iets moeten doen aan de prikkelbaarheid zelf, en niet aan de perineuronale netten. Dit hebben we gedaan door een remmende receptor, een zogenaamde inhiberende DREADD, te plaatsen in deze cellen, en deze receptor vervolgens langere tijd te stimuleren met het stofje clozapine-N-oxide. Deze behandeling bleek niet alleen voldoende om de prikkelbaarheid van de zenuwcellen terug te brengen, maar

resulteerde ook in een langdurig herstel van geheugen. Een eerste conclusie die we kunnen trekken is dus dat excitatie/inhibitie balans is aangedaan in een vroeg stadium van de ziekte, en dat met name remmende zenuwcellen hierin een belangrijke rol spelen.

Maar wat nu wanneer je niet behandeld, en remmende zenuwcellen hun hyperactieve gang laat gaan? Wat dan gebeurt is dat ook de exciterende zenuwcellen extra prikkelbaar worden. Dit is eigenlijk een heel logische reactie, een poging van het systeem om weer in balans te komen; excitatie en inhibitie zijn weer in balans, maar op een iets hoger niveau. Ine en Ernst lijken weer even aan elkaar gewaagd te zijn. Interessant genoeg is geheugen onder deze condities ook normaal. Vervolgens zijn het echter de inhiberende zenuwcellen die niet onder hoogspanning kunnen functioneren en het bijltje erbij neerleggen. Wat rest is een situatie waarin exciterende neuronen de overhand hebben, en die bij zowel alzheimermuizen als bij Alzheimerpatiënten leidt tot verhoogde netwerkactiviteit en een verhoogd risico op epilepsie. Ook deze situatie is behandelbaar. Als we nu in plaats van een inhiberende DREADD-receptor een exciterende DREADD-receptor plaatsen in de remmende zenuwcellen kunnen we ze met clozapine-N-oxide opnieuw activeren, wat leidt tot herstel van netwerkbalans en herstel van geheugen [19]. Een tweede conclusie die we nu kunnen trekken is dus dat excitatie/inhibitie onbalans in Alzheimer verschillend van aard kan zijn afhankelijk van het ziektestadium, vroeg of laat in de ziekte. Dit is uiteraard enorm belangrijke informatie om te kunnen bepalen hoe je hersenactiviteitsmetingen bij patiënten moet interpreteren ten behoeve van diagnostiek, of hoe je behandelingen moet ontwikkelen die gericht zijn op herstel van netwerkbalans.

Het is overigens opvallend dat in muizen dus een ziektestadium waarneembaar is waarbij geheugen is verbeterd. Bij patiënten zul je dat niet zien omdat onder invloed van voortschrijdende amyloid ophoping een dergelijke netwerkbalans met verhoogde activiteit van beide celtypen niet stabiel is. We kunnen deze toestand alleen waarnemen in onze muizen wanneer we zenuwcellen kunstmatig hyperactief maken in de afwezigheid van beta-amyloid. Zo'n stabiel hypernetwerk kan lang bestaan, totdat je beta-amyloid toedient, en het overgaat in een excitatie-gedomineerd netwerk [20]. Dit laat twee dingen zien. Ten eerste, een netwerk met veel excitatie en veel inhibitie is weliswaar in balans, en ondersteunt prima cognitieve functies, maar het is tegelijkertijd kwetsbaar en gevoelig voor stress. Zo'n hypernetwerk is dus mogelijk een risicofactor voor het ontwikkelen van Alzheimer. Ten tweede, muismodellen kunnen hele krachtige tools zijn in het uiteenrafelen van ziektemechanismen. We kunnen verschillende mechanismen van elkaar loskoppelen en onafhankelijk van elkaar bestuderen. Dit helpt om nieuwe hypothesen te formuleren en deze vervolgens ook te toetsen. Een veelgehoorde kritiek op muismodellen voor Alzheimer is dat ze de ziekte nooit volledig nabootsen, maar ik zeg u vandaag, elk nadeel heeft zijn voordeel.

Ik heb u laten zien dat ingrijpen in neuronale netwerken een potentieel interessante manier is om Alzheimer te behandelen. Bij onze muizen deden we dit in eerste instantie door een genetische truc waarmee we een lichaamsvreemde receptor, een DREADD-receptor, inbrachten in remmende zenuwcellen. Het liefst zou je echter willen weten welke lichaamseigen moleculen betrokken zijn bij het ontregeld raken van deze cellen zodat je een behandeling specifiek op deze moleculen zou kunnen richten. De afgelopen jaren zijn er gevoelige methoden ontwikkeld om in individuele cellen veranderingen in genexpressie te

meten, en Fran van Heusden in mijn team is begonnen om in samenwerking met collega Bart Eggen te zoeken naar genexpressieveranderingen in remmende zenuwcellen in onze alzheimermuizen. De eerste resultaten lijken erop te wijzen dat er een toename is in de expressie van kaliumkanalen op de celmembraan. Dit zorgt ervoor dat er meer kalium naar buiten kan stromen, en dat zou een goede verklaring kunnen zijn voor de toegenomen prikkelbaarheid van deze cellen, en daarmee mogelijk dus ook een aantrekkelijk doelwit voor het ontwikkelen van medicijnen. Dit onderzoek bevindt zich nog in een vroege fase, en ik ben erg benieuwd hoe dit zich zal ontwikkelen. In zijn algemeenheid denk ik dat we in de toekomst nog veel gaan zien van dit soort celtype-specifieke benaderingen bij het behandelen van hersenziektes.

VAN MUIS NAAR MENS

Alzheimer is een ziekte van mensen, niet van muizen. Op enig moment zal je moeten onderzoeken of nieuwe inzichten verkregen uit muismodellen voor de ziekte ook enige relevantie hebben voor de mens. Muis en mens hebben elk hun eigen voor- en nadelen in het alzheimeronderzoek. In de muis kunnen we ver gaan met genetisch en experimenteel ingrijpen in de hersenen, en leren we veel over moleculaire en cellulaire processen, maar de muis is een slecht model voor de ziekte als geheel en lijkt biologisch gezien in veel opzichten ook niet op de mens. Mensen daarentegen laten zien hoe het echte beloop van de ziekte is en wat in welk stadium nodig is om de ziekte te behandelen, maar je kijkt er niet makkelijk onder de motorkap om te ontdekken wat de essentiële ziektemechanismen zijn. Hier is het dus nodig om expertise te bundelen en om elkaar voortdurend bij te praten over ontwikkelingen aan beide zijden. Hier is *team science* nodig; ik heb beloofd hierop terug te komen.

Wat betreft neuronale netwerken bevinden we ons op interessant terrein. Het is namelijk mogelijk om netwerkactiviteit bij muis en mens op een vergelijkbare manier te bestuderen. Bij de mens kunnen we met magneto-encefalografie, of MEG, netwerkactiviteit meten tot diep in de hersenen zonder de motorkap te hoeven openen, en bij de muis kunnen we dit doen door tientallen elektrodes te plaatsen in de hersenen waarmee we lokale veldpotentialen, of LFP's, meten. MEG en LFP leveren vergelijkbare data op en we kunnen op dit niveau het muis-mens verschil dus proberen te overbruggen. Hierbij kunnen we ons laten leiden door kennis van de onderliggende cellulaire en moleculaire veranderingen bij de muis. Deze kunnen ons helpen bij het zoeken naar relevante veranderingen in het MEG-profiel van patiënten. En daar stopt het niet. Met de kennis van vandaag is het namelijk mogelijk om uit huidcellen van patiënten zenuwcellen te maken, en deze zenuwcellen in kweek netwerken te laten vormen. Net als in de muis kunnen we de cellulaire en moleculaire eigenschappen van deze netwerken bestuderen en vergelijken met die van de muis.

Team science is hier dus essentieel, en ik ben dan ook heel blij dat ik de mogelijkheid heb om hierin samen te werken met een echt *dream team*. Fran van Heusden en Mazyar Abdollahi Nejat vormen momenteel de motor achter de netwerkfysiologie in de muis. Dankzij Philip Scheltens, Alida Gouw en Anne van Niffterick, kunnen we dit werk doen aan een unieke groep mensen die mutaties dragen voor erfelijke alzheimer. Het gaat hier om

mensen die nog geen ziektesymptomen hebben, en die dus per definitie in een preklinisch ziektestadium zitten. Ik heb bewondering voor de manier waarop jullie contact onderhouden met deze families en ze weten te motiveren tot deelname aan onderzoek. Het hebben van zowel MEG-data als huidbiopten van deze mensen is een enorm belangrijke meerwaarde voor dit onderzoek. Dankzij Klaus Linkenkaer-Hansen en Marina Diachenko kunnen we zowel de humane MEG-data als de muis LFP-data in dit project onderzoeken op excitatie/inhibitie balans, een cruciale parameter om cellulaire en moleculaire veranderingen te kunnen koppelen aan MEG- en LFP-activiteit. Collega Bart Eggen vormt met zijn expertise op het gebied van *single-cell* moleculaire analyses een belangrijke spil in dit team, en dankzij de bijdrage van Vivi Heine en Kevin Marinus kunnen we nu humane neuronale netwerken in kweek bestuderen. Ik kijk enorm uit naar hoe al deze puzzelstukjes de komende tijd op hun plek gaan vallen.

INTERMEZZO

Dames en heren, even iets heel anders. Op enig moment tijdens zo'n oratie zult u de orator vaak horen verklaren hoe hij of zij al van jongs af aan gefascineerd is geweest door het onderwerp van de leeropdracht. Mij zult u vandaag daarop niet betrappen. Mijn fascinatie voor het brein is heel anders begonnen, namelijk toen ik in 1989 voor mijn doctoraalstage hier aan de VU onder begeleiding van Jan Bogerd ging werken aan de hersenen van de poelslak, *Lymnaea stagnalis*. Tijdens mijn promotieonderzoek ben ik daarmee verdergegaan, en onderzocht ik onder begeleiding van mijn promotor Wijnand Geraerts en copromotor Guus Smit, het hormoon oxytocine in de poelslak. Ik maakte onderdeel uit van een bijzonder enthousiaste groep onderzoekers die enigszins was afgedwaald van faculteit biologie, en was ondergebracht bij de faculteit scheikunde, waar we bekend stonden als de *bioboys & -girls*. Het was een bijzondere tijd waarin de moleculaire biologie hoogtij vierde en het kloneren van genen aan de lopende band nieuwe inzichten genereerde. We kloneerde heel wat af. Nieuwe genen ontdekken en in kaart brengen was onze passie, en alles wat ons dreef was nieuwsgierigheid. En dat is precies waar ik met u naartoe wil vandaag.

Nieuwsgierigheidsgedreven onderzoek, ook wel fundamenteel of zuiver wetenschappelijk onderzoek genoemd, zit de wetenschapper in de genen. Je ziet iets, maakt niet uit wat, het intrigeert je, en je wilt het begrijpen, oplossen. Ik geloof niet dat wij ons onderzoek aan de poelslak ooit hebben hoeven verantwoorden in het kader van een ziekte of van een ander groot maatschappelijk belang. Mijn onderzoek aan het hormoon oxytocine bijvoorbeeld heeft ons veel geleerd over het seksleven van de slak, maar meer ook echt niet. Tegenwoordig wordt bij wetenschappelijk onderzoek echter regelmatig de vraag gesteld wat de maatschappelijke relevantie ervan is. Zo is een vorm van wetenschap ontstaan die we translationeel of toegepast wetenschappelijk onderzoek noemen. Translationeel onderzoek kent twee belangrijke valkuilen. De eerste is dat het neigt aan te sturen op een snelle vertaling van onderzoeksresultaten naar de praktijk, vaak nog voor er een volledig begrip is van wat er nu precies is ontdekt. Ik heb u eerder verteld hoe ik met collega Scheltens heb overwogen om het enzym chondroïtinase, dat enzym waarmee we perineuronale netten konden afbreken in de hersenen van de muis, te gebruiken bij patiënten met dementie. Dat is niet gebeurd, en zou, wanneer we het wel hadden gedaan, waarschijnlijk een mooi

voorbeeld zijn geworden van een haastige vertaling van onderzoeksresultaten naar de klinische praktijk. Nu hebben we, omdat we jarenlang aanvullend fundamenteel onderzoek hebben verricht, niet alleen een veel beter begrip van de onderliggende netwerkprincipes, maar staan we ook dichtbij het kunnen aanwijzen van betere moleculaire aanknopingspunten voor toekomstige celtype-specifieke behandelingen op netwerkniveau. Laat die stip aan de horizon soms maar gewoon even die stip aan de horizon blijven.

De tweede valkuil bij translationeel onderzoek is dat het kan leiden tot tunnelvisie. Wanneer je je einddoelen te strak, te vooropgezet, definieert wordt het lastiger om je onderweg nog te laten verrassen door onverwachtse uitkomsten. Ik heb het eerder gehad over de vele immunotherapieën tegen beta-amyloid die zijn getest in alzheimerpatiënten. Eén daarvan is recent goedgekeurd voor gebruik op de Amerikaanse markt. Volgens sommigen een belangrijke doorbraak, volgens critici een typisch voorbeeld van tunnelvisie. De waarheid zal wel ergens in het midden liggen, hoop ik, maar we moeten zien te voorkomen dat de visie op beta-amyloid verwordt tot een tunnelvisie. Een toekomstige succesvolle behandeling van alzheimer zal vrijwel zeker bestaan uit een gecombineerde aanpak van meerdere ziektemechanismen tegelijk. Haast en tunnelvisie zijn slechte raadgevers in translationeel onderzoek, en mijn boodschap vandaag is dat goed translationeel onderzoek begint met, en hand in hand gaat met, goed fundamenteel onderzoek, en dat de nieuwsgierigheid van de wetenschapper daarbij nooit een strobreed in de weg gelegd zou moeten worden.

Sta mij toe een voorbeeld te geven, een voorbeeld dat mijn vroegere passie, slakken, verbindt met mijn huidige passie, dementie. In de tijd dat wij werkten aan de poel­slak waren er verschillende andere laboratoria wereldwijd die ook het onderzoek aan slakken hadden omarmd. De bekendste daarvan was het lab van Eric Kandel in New York. Kandel werkte aan de zeehaas, *Aplysia californica*, en heeft in de jaren '70 en '80 van de vorige eeuw de belangrijkste principes van leren en geheugen ontdekt en bestudeerd aan dit dier. In 2000 ontving hij hiervoor de nobelprijs. De motivatie voor de prijs was de bijdrage aan een beter begrip van signaaltransductie in zenuwcellen, maar iedere geheugenonderzoeker weet dat deze nobelprijs ging over baanbrekend onderzoek naar de werking van het geheugen, en iedereen die ook maar nadenkt over geheugenverlies bij dementie geeft daarmee impliciet erkenning aan het slakkenonderzoek van Eric Kandel.

Een actueel voorbeeld van fundamenteel onderzoek betreft de vraag wat geheugen nu eigenlijk precies is. Neem nu deze gebeurtenis vandaag; u heeft hier straks allemaal een herinnering aan. Een goede herinnering, een slechte misschien, dat laat ik in het midden. Maar waar zit die herinnering nu precies? Is hiervoor straks in uw brein een speciale plek aan te wijzen? Geheugenonderzoekers weten inmiddels dat wanneer de hersenen een herinnering opslaan, er maar een klein deel van de zenuwcellen wordt geactiveerd in het benodigde hersengebied. Hier, in dit voorbeeld, is dat de hippocampus, en in groen ziet u de beperkte populatie zenuwcellen die actief is tijdens het opslaan van een ruimtelijk geheugen. We spreken hier van een geheugenspoor of een engram [21]. We leren steeds meer over deze geheugensporen. Zo weten we dat de zenuwcellen binnen zo'n engram hun onderlinge contacten langdurig versterken. Ze blijven dus lange tijd als engram bestaan, en wanneer we een herinnering oproepen wordt het bijbehorende engram opnieuw geactiveerd. Deze nieuwe inzichten in de werking van het geheugen lijken mij zeer relevant voor de ziekte van

Alzheimer, welke in eerste instantie immers een verlies van geheugen betreft. Toch worden deze twee onderzoeksgebieden nog maar heel mondjesmaat met elkaar verbonden. Sterker nog, het concept van een geheugenspoor of engram werd al in 1904 voor het eerst geopperd door Richard Semon [22], in dezelfde tijd dus dat Alios Alzheimer zijn ontdekkingen deed. Semon en Alzheimer hebben elkaar naar mijn beste weten nooit ontmoet, en fundamenteel geheugenonderzoek en alzheimersonderzoek lijken tot de dag van vandaag gescheiden disciplines te zijn. Ik bevind me in de gelukkige positie dat binnen de afdeling waar ik werk ook uitstekende geheugenonderzoekers werkzaam zijn. Met collega's Priyanka Rao-Ruiz en Michel van de Oever zijn we een onderzoek gestart naar mogelijke verstoringen van het geheugenspoor in alzheimermuizen, en Julia van Adrichem in ons team houdt zich bezig met deze experimenten. Het betreft fundamenteel onderzoek pur sang; de gehele genetisch-farmacologische trukendoos moet open om deze experimenten uit te kunnen voeren en in translationeel opzicht kunnen we er nog helemaal niets mee. En toch, wat fundamenteel onderzoek is vandaag kan morgen zomaar een onverwachtse toepassing krijgen, of de oplossing zijn voor een ziekte.

Goed, nog één voorbeeld; u merkt wel, fundamenteel onderzoek maakt mij enthousiast. Enige tijd geleden kwam Christine de Veij Mestdagh naar mij toe met de vraag of ze onderzoek mocht doen naar de mogelijk gunstige effecten van winterslaap in alzheimermuizen. Ik was verbaasd, want ik wist niet dat muizen aan winterslaap deden. Maar ik werd meteen ook nieuwsgierig; de wetenschapper in mij werd wakker geschud. Er zijn twee verschillende soorten winterslaap. Echte winterslapers, zoals bijvoorbeeld grondeekhoorns, laten langere periodes hun lichaamstemperatuur dalen om slechts af en toe te ontwaken. Sommige andere soorten daarentegen, waaronder muizen dus, kennen dagelijkse periodes van winterslaap, of dagelijkse torpor, die slechts enkele uren duren [23]. Zowel winterslaap als dagelijkse torpor stellen dieren in staat om te gaan met tijdelijk slechte omstandigheden zoals voedseltekort. In samenwerking met collega Rob Henning zijn we erachter gekomen dat één enkele torpor-periode, slechts een paar uur winterslaap dus, voldoende is om in alzheimermuizen het opslaan en opnieuw oproepen van geheugen te verbeteren [24]. Dit lijkt deels te komen door een stimulatie van synaptische plasticiteit, een verandering dus in de manier waarop zenuwcellen met elkaar communiceren, en deels door een positief effect op mitochondria, de energiefabriekjes van de cel, die meer ATP, meer energie, gaan produceren, en minder schadelijke zuurstofradicalen, waardoor synapsen op hun beurt ook weer beter hun werk kunnen doen. Dit klinkt natuurlijk interessant, maar ook in dit geval is er geen direct translationeel voordeel. U en ik zijn namelijk niet in staat om in winterslaap te gaan; we missen daarvoor de benodigde aan-uitknop in de hersenen. Toch is dit soort onderzoek enorm interessant, want het kan ons leren hoe je ook zonder aan-uitknop gebruik kunt maken van torpor-gerelateerde mechanismen die geheugen bevorderen. Collega's Guido Krenning en Kees van der Graaf hebben hiertoe stoffen ontwikkeld die geïnspireerd zijn op winterslaap, stoffen die lijken op moleculaire verbindingen die in hogere concentraties voorkomen bij winterslapers tijdens hun winterslaap [25]. Eén van die stoffen, SUL-138, lijkt in onze muizen net zo effectief te zijn als torpor zelf in het stimuleren van geheugen. Dit lijkt primair te gebeuren door het stimuleren van mitochondria, maar het eindresultaat is hetzelfde. U ziet dus, mijn nieuwsgierigheid is inmiddels allang beloond, en translationeel onderzoek ligt al in het verschiet.

TERUG NAAR NETWERKEN

Beste mensen, ik dwaal af, en eigenlijk wil ik met u terug naar netwerken. Het is belangrijk om ons te blijven realiseren dat alzheimer een menselijke ziekte is; geen enkele andere diersoort ontwikkelt de ziekte spontaan. De reden hiervoor wordt vaak gezocht in de unieke eigenschappen van de eiwitten beta-amyloid en tau bij de mens. Deze zouden makkelijker en sneller samenklonteren, en zo het ziekteproces initiëren. Maar u begrijpt inmiddels dat amyloid en tau misleidend kunnen zijn, en je kunt je ook afvragen in hoeverre neuronale netwerken een rol spelen. Zijn deze netwerken bij de mens wezenlijk anders dan bij andere diersoorten? En is dat misschien de reden dat mensen kwetsbaar zijn voor het ontwikkelen van alzheimer en andere dieren niet? De menselijke hersenen zijn sterk veranderd zo'n 40.000 jaar geleden toen onze sociaal cognitieve vaardigheden zijn geëvolueerd [26]. Hierbij zijn in bepaalde hersengebieden zowel lokale als langeafstandsverbindingen sterker ontwikkeld dan bij niet-menselijke primaten. Er wordt wel gesuggereerd dat deze typisch menselijke netwerkeigenschappen inderdaad ook kwetsbaarheid met zich meebrengen, en het is in dat opzicht dus ironisch dat juist datgene wat ons zo menselijk maakt tevens de oorzaak zou kunnen zijn van de ziekte die zo ontmenselijkt.

Interessant genoeg is samen met de sociaal cognitieve evolutie van ons brein ook ons vermogen tot het waarderen en het maken van muziek ontstaan [27]. Waar de 19^e-eeuwse frenologen nog dachten dat muzikaliteit zetelt in één van de vele hokjes in het brein, hokje 34 om precies te zijn, weten we nu dat muziek een zeer wijdverbreid netwerk aanspreekt. Sommige wetenschappers denken dat muzikaliteit een essentieel onderdeel is van ons sociaal cognitieve repertoire, anderen denken dat het is ontstaan als bijproduct ervan, een frivoliteit. Hoe dan ook, muziek bespeelt dezelfde netwerken die ons onderscheiden van andere dieren en die ons mogelijk kwetsbaar maken voor dementie. Dit verdient meer aandacht. Iedereen kent wel de voorbeelden van hoe blootstelling aan muziek het laatste beetje cognitieve reserve lijkt te persen uit een vergevorderd alzheimerbrein. Maar of het omgekeerde ook waar is, of muzikale training cognitieve reserve opbouwt en of het kwetsbare netwerken beschermt tegen dementie, daarover is weinig bekend [28]. Niet alles in het leven hoeft echter wetenschappelijk te worden onderzocht. Deze simpele observaties alleen al pleiten voor een herwaardering van muziekonderwijs op onze lagere en middelbare scholen. De culturele winst alleen al zal enorm zijn, dus baat het niet, dan baat het toch.

NOG MEER NETWERKEN

Dementie is niet alleen een kwestie van netwerken, het is ook een kwestie van netwerken. Nee, dit is niet de oproep om u nu al naar de receptie te begeven; blijft u nog even zitten alstublieft. Mijn betoog over het belang van netwerken bij de ziekte van Alzheimer brengt namelijk een groot risico met zich mee, namelijk tunnelvisie, de grote valkuil van translationeel onderzoek, en om te voorkomen dat we te veel focussen op netwerken is een netwerk nodig. Een netwerk van wetenschappers die de bredere complexiteit van de ziekte kunnen zien en kunnen aanpakken. Ik heb u eerder laten zien dat er veel parallele ziektemechanismen bestaan die een rol spelen bij het ontstaan van alzheimer. Elk van deze ziektemechanismen krijgt tegenwoordig wel de aandacht die het verdient, maar wat nu nodig

is als volgende stap is dat we ziektemechanismen bij elkaar gaan brengen, en op zoek gaan naar verbanden. Waar zitten gezamenlijke oorzaken? Waar zit overlap in de onderliggende cellulaire en moleculaire routes? En hoe kunnen we op basis van deze kennis interventies ontwikkelen die beter de complexiteit van het ziekteproces als geheel in acht nemen? Gelukkig heeft ZonMw recent een nieuwe investering in dementieonderzoek aangekondigd. Hierbij heeft ze tenminste twee dingen heel goed gedaan: een groot deel van het beschikbare budget zal ten goede komen aan fundamenteel onderzoek, en dit onderzoek moet plaatsvinden binnen grootschalige consortia waarbij samenwerking centraal staat. Amsterdam Neuroscience is gevraagd om onder leiding van collega Guus Smit het consortium voor fundamenteel onderzoek vorm te geven, en ons uitgangspunt zal precies dit zijn, verbindingen maken tussen bestaande ziektemechanismen, ruimte geven aan nieuwe ideeën, en een langetermijnvisie ontwikkelen over innovatieve combinatietherapieën, gericht tegen meerdere ziektemechanismen tegelijk. Ons consortium staat nog in de steigers, maar ik verheug me op de vele nieuwe samenwerkingen die eruit voort zullen komen. Dementie is en blijft een kwestie van netwerken.

WAAR MOET HET HEEN?

Terwijl Alois Alzheimer zijn ontdekkingen doet en zijn resultaten publiceert, is de wereld om hem heen volop in verandering. Het zijn de nadagen van het *fin de siècle*. Gustav Mahler componeert zijn 9^e symfonie, en neemt voorgoed afscheid van de romantiek. Pablo Picasso schildert zijn *Demiselles d'Avignon* en opent de deur naar het modernisme. De gemotoriseerde luchtvaart doet zijn intrede in Europa en de T-Ford maakt autorijden mogelijk voor iedereen. De politieke situatie in Europa wordt gekenmerkt door opkomend nationalisme en militarisme. Een land wordt onder de voet gelopen, een wereldoorlog breekt uit, een pandemie eist tientallen miljoenen levens. Een tweede wereldoorlog breekt uit gevolgd door een wapenwedloop die de wereld in tweeën deelt en die generaties mensen in angst doet leven. En nu, terwijl wetenschappers steeds meer inzicht krijgen in de werking van het menselijk geheugen, lijkt de mensheid het zicht op haar collectieve geheugen volledig uit het oog te zijn verloren. De parallellen zijn duidelijk, denk ik, ik hoef ze niet te benoemen en ze verontrusten mij en velen met mij. De mensheid lijdt aan dementie, en ik heb geen remedie, maar als mens wil ik deze gelegenheid niet onbenut laten en me uitspreken tegen oorlog, geweld, uitsluiting en onrecht. Ik zou nu iets kunnen zeggen over het belang van geschiedenisles op onze scholen, maar laat ik eindigen met een positieve noot. De geschiedenis lijkt zich te herhalen in periodes van vier generaties [29]. In dat opzicht zijn de ontdekkingen van Alzheimer, Fischer, Perusini en Bonfiglio wellicht voorboden voor nieuwe doorbraken in het dementieonderzoek in de komende jaren. Ik heb u laten zien wat daarvoor nodig is. Ten eerste hebben we nieuwe inzichten nodig in ziektemechanismen, met name mechanismen die vroeg tijdens de ontwikkeling van dementie een rol spelen. Ten tweede, fundamenteel wetenschappelijk onderzoek is nodig om dit te bereiken; nieuwsgierigheid moet voorop staan, haast en tunnelvisie moeten worden vermeden. En ten slotte, multidisciplinaire onderzoeksteams zijn nodig om verschillende mechanismen met elkaar te verbinden en om nieuwe aanknopingspunten te ontdekken voor de behandeling van dementie.

DANKWOORD

Dames en heren, een mens is maar zelden de reden van zijn eigen succes. Levens, carrières, het hangt allemaal goeddeels van toevalligheden aan elkaar. Je ouders, leraren, mentoren, collega's, je hebt ze maar zelden voor het kiezen, en toch hebben ze allemaal een grote invloed op hoe het je vergaat. Bij succes is de kans dan ook groot dat het tijd is om anderen te bedanken.

En daarom, in eerste instantie een woord van dank aan het College van Bestuur van de Vrije Universiteit, het bestuur van de Faculteit der Bètawetenschappen en aan de leden van de benoemingsadviescommissie onder aanvoering van Arjen Brussaard. Het door jullie in mij gestelde vertrouwen is de reden dat ik hier sta.

Ik heb u verteld hoe mijn fascinatie voor hersenonderzoek is ontstaan, en ik kan niet onbenoemd laten de vier mensen onder wier leiding dat gebeurde, Jan Boogerd, wijlen professor Joos Joosse, wijlen professor Wijnand Geraerts en Guus Smit. Jullie mentorschap is de reden dat ik hier sta.

Ik heb u ook verteld dat ik niet altijd aan dementie heb gewerkt. Het lijkt bijna in een vorig leven dat ik met collega Joost Verhaagen veel onderzoek heb gedaan aan neuroregeneratie. Ik heb in die tijd veel van je geleerd. Ook jij bent de reden dat ik hier sta.

Ik heb gaandeweg tijdens mijn rede al veel mensen genoemd die een belangrijke rol hebben gespeeld en nog steeds spelen in mijn onderzoek. Ik ga jullie niet opnieuw noemen, maar jullie zijn de reden dat ik hier sta. En als ik u niet genoemd heb, neemt u het mij dan niet kwalijk, en weet, ook u bent de reden dat ik hier sta.

Een groot aantal promovendi is in de afgelopen jaren de motor geweest achter al het onderzoek waarover ik u heb verteld, en achter nog veel meer onderzoek waarover ik u niet heb verteld. Niels, Helga, Michiel, Harold, Geert, Jochem, Eva, Marlene, Sigrid, Joerg, Loek, Céline, Martina, Sara, Christine, Fran, Suzanne, Evangelia, Mazyar, Julia, Anne, Marina, ieder van jullie is een reden dat ik hier sta.

De sectie Moleculaire en Cellulaire Neurobiologie is in al die jaren een fantastische plek geweest om te werken, en ik wil iedereen die daaraan bijdraagt of heeft bijgedragen bedanken. Jullie zijn de reden dat ik hier sta.

Het MT van het CNCR, Danielle, Matthijs, Huib, Guus, ik wil jullie hartelijk danken voor jullie steun bij het realiseren van deze benoeming. De manier waarop jullie het CNCR leiden en talent coachen is geweldig. Ook wil ik al mijn collega PI's danken voor de collegialiteit. Het CNCR blijft een prachtig instituut waar samenwerking letterlijk om de hoek ligt, en dat is mede de reden dat ik hier sta.

Ik wil de stichting Alzheimer Nederland bedanken voor de doorlopende steun voor mijn onderzoek, en voor fundamenteel onderzoek in het algemeen. Jullie zijn de reden dat ik hier sta.

Ik ben heel blij dat mijn ouders hier aanwezig zijn. Nee, je hebt je ouders inderdaad niet voor het kiezen, maar hoeveel geluk kun je hebben in het leven! Jullie zijn zeker niet alleen de biologische reden dat ik hier sta.

Ellen en Roel, ook een broer en een zus kies je niet uit, maar samen met jullie groot worden was leuk en stimulerend en ik ben heel blij met jullie aanwezigheid hier vandaag. Ook jullie zijn de reden dat ik hier sta.

Matthijs, Daniël, jullie te zien opgroeien tot volwassen mannen is een doorlopende bron van inspiratie geweest. Soms een venster, met prachtige vergezichten, soms een spiegel, waarin ik duidelijk mezelf zie, maar altijd waardevol, verrijkend en leerzaam. Ik ben enorm trots op jullie, en jullie zijn een belangrijke reden dat ik hier sta.

Ten slotte, liefste Helga. We zijn ons geheugen, zo ben ik mijn rede begonnen. Na 36 jaar kan ik wel zeggen dat het grootste deel van mijn geheugen gevuld is met herinneringen aan jou. Ik ben dus jou; je vult mijn geheugen, je vult mijn leven, je maakt me compleet. Je bent de enige echte reden dat ik hier sta.

Ik dank u voor uw aandacht.
Ik heb gezegd.

BRONNEN

1. K Maurer, S Volk and H Gerbaldo. *Auguste D and Alzheimer's disease*. Lancet **349**:1546 (1997)
2. M Goedert and B Ghetti. *Alois Alzheimer: his life and times*. Brain Pathol **17**:57 (2007)
3. A Alzheimer. *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin **64**:146 (1907)
4. A Alzheimer. *Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters*. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie **4**:356 (1911)
5. E Kraepelin. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, Leipzig. Barth (1910)
6. O Fischer. *Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmäßige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz*. Monatsschr Psychiatr Neurol **22**:361 (1907)
7. F Bonfiglio. *Di speciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale*. Riv Sper Freniatria **34**:196 (1908)
8. G Perusini. *Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters*, in *Histologische und Histopathologische Arbeiten*, F. Nissl and A. Alzheimer, Editors. 1909, Verlag G Fischer: Jena. p. 297.
9. HW Querfurth and FM LaFerla. *Alzheimer's disease*. New Engl J Med **362**:329 (2010)
10. J Schottky. *Über präsenile Verblödungen*. Gesamte Neurol Psych **140**:333 (1932)
11. JA Hardy and GA Higgins. *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*. Science **256**:184 (1992)
12. WJ Jansen et al. *Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis*. JAMA **313**:1924 (2015)

13. F Panza, M Lozupone, G Logroscino and BP Imbimbo. *A critical appraisal of amyloid-beta-targeting therapies for Alzheimer disease*. *Nat Rev Neurol* **15**:73 (2019)
14. K Herrup. *The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis*. *Nat Neurosci* **18**:794 (2015)
15. M Ewers, RA Sperling, WE Klunk, MW Weiner and H Hampel. *Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia*. *Trends Neurosci* **34**:430 (2011)
16. KA Vossel et al. *Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease*. *Ann Neurol* **80**:858 (2016)
17. MJ Vegh et al. *Reducing hippocampal extracellular matrix reverses early memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease*. *Acta Neuropathol Commun* **2**:76 (2014)
18. W Shi et al. *Perineuronal nets protect long-term memory by limiting activity-dependent inhibition from parvalbumin interneurons*. *Proc Natl Acad Sci USA* **116**:27063 (2019)
19. S Hijazi et al. *Early restoration of parvalbumin interneuron activity prevents memory loss and network hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease*. *Mol Psychiatry* **25**:3380 (2020)
20. S Hijazi et al. *Hyperexcitable Parvalbumin Interneurons Render Hippocampal Circuitry Vulnerable to Amyloid Beta*. *iScience* **23**:101271 (2020)
21. SA Josselyn, S Kohler and PW Frankland. *Finding the engram*. *Nat Rev Neurosci* **16**:521 (2015)
22. R Semon. *Die Mneme als erhaltendes Prinzip im Wechsel des organischen Geschehens*, Leipzig. Engelmann (1904)
23. NF Ruby. *Hibernation: when good clocks go cold*. *J Biol Rhythms* **18**:275 (2003)
24. CF de Veij Mestdagh et al. *Torpor enhances synaptic strength and restores memory performance in a mouse model of Alzheimer's disease*. *Sci Rep* **11**:15486 (2021)
25. PC Vogelaar et al. *Towards prevention of ischemia-reperfusion kidney injury: Pre-clinical evaluation of 6-chromanol derivatives and the lead compound SUL-138()*. *Eur J Pharm Sci* **168**:106033 (2022)
26. RI Dunbar. *The social brain hypothesis and its implications for social evolution*. *Ann Hum Biol* **36**:562 (2009)
27. J Schulkin and GB Raglan. *The evolution of music and human social capability*. *Front Neurosci* **8**:292 (2014)
28. R Roman-Caballero, M Arnedo, M Trivino and J Lupianez. *Musical practice as an enhancer of cognitive function in healthy aging - A systematic review and meta-analysis*. *PLoS One* **13**:e0207957 (2018)
29. W Strauss and N Howe. *Generations: the history of America's future, 1584 to 2069*, New York. Harper (1991)