

‘Het lijkt er toch erg veel op dat onze hersenen voor de primitieve gedeeltes net zo georganiseerd zijn als bij ratten’

‘Iedereen kent dat effect: je zet wat mensen bij elkaar in een zaaltje, je doet het licht uit om dia’s te vertonen en in dat halfluister zakt binnen de kortste keren de helft van het publiek weg. Zeker als je ook nog een saaie spreker hebt. Het punt is dat het signaal via je biologische klok “wakker blijven, licht!” verdwenen is.’ De biologische klok, een klein hersengebiedje dat vlak boven de oogzenuw, aan de onderkant van de hypothalamus zit, is een bijzonder invloedrijk instrument, waarop prof. dr. Ruud Buijs van het *NIH*, het *Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek*, nog lang niet uitgekeken is. Het NIH doet al vele jaren onderzoek naar de suprachiasmatische nucleus, of SCN, zoals de klok in jargon heet. Zowel bij mensen als bij dieren. Buijs (48) leidt bij het Akademie-instituut de dierexperimentele onderzoeksgroep, prof. Dick Swaab staat aan het hoofd van het ‘humane’ onderzoek, maar de laatste jaren wordt geprobeerd die twee researchgebieden te integreren. ‘Dat klinkt makkelijker dan het is’, zegt Buijs. ‘Bij dieren kun je op allerlei manieren ingrijpen, bij mensen natuurlijk niet. Bovendien geeft de vraag in hoeverre je dieren en mensen mag en kunt vergelijken me altijd zorgen.’

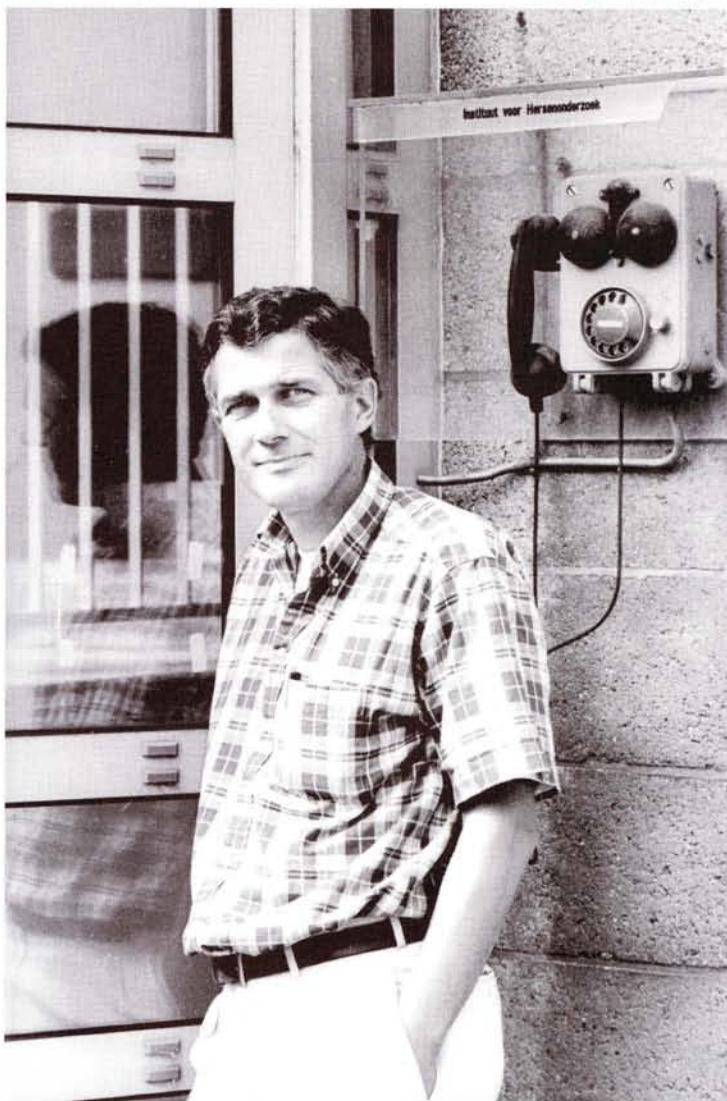
Maar dat mensen en dieren een biologische klok hebben staat vast, en dat hij belangrijk is ook. Zo bestaat er absoluut een samenhang tussen een niet goed functionerende klok en onder meer de slaapproblemen bij de ziekte van Alzheimer en winterdepressies. De bioloog Buijs legt uit: ‘De SCN is een kernetje met een eigen, endogeen ritme van ongeveer vierentwintig uur. Wat je ziet, is dat de activiteit van de cellen in dat gebiedje fluctueert. Overdag zijn er meer cellen actief dan ’s nachts, en ’s nachts zijn er ook andere cellen actief. Dat ritme zit er helemaal vanzelf in. Het is ons jaren geleden al gelukt om de biologische klok uit de hersenen van een rat te verwijderen en dan nog weken in zijn eentje te laten ‘doortikken’. Licht is alleen een signaal, waarmee je de klok kunt synchroniseren. Hoe een dier reageert op licht is overigens afhankelijk van of het om dagdieren of nachtdieren gaat. Je kunt heel duidelijk merken dat ratten nachtdieren zijn. Als we hier in het laboratorium het licht aandoen dan gaan ze slapen.’

De factor tijd

De invloed van de biologische klok reikt echter veel verder dan alleen het bepalen of een dier gaat slapen of niet. Hóe ver precies is nog lang niet duidelijk, maar de groep van Buijs heeft onlangs twee zeer uiteenlopende onderzoeken gedaan die een idee van het belang van de SCN geven. Ook voor de mens, maar daarvoor moeten we eerst weer terug naar de rat. Buijs: ‘In de hypothalamus wordt allerlei informatie verzameld. Vanuit het lichaam van de organen, dus het hart en de nieren, enfin de hele santenkraam, maar ook van de hersensystemen die belangrijk zijn voor de verwerking van emoties, zoals de amandelkern en de hippocampus. Binnen de hypothalamus heb je verschillende kernen waar wij onderzoek naar doen. De biologische klok is er daar een van, een andere is de zogeheten PVN, de paraventriculaire kern – de meeste namen voor hersengebieden zijn helaas niet spannend. Die PVN blijkt het punt te zijn waarop al die informatie, uit de organen, over de emoties maar ook uit de biologische klok samenkomt. Die wordt daar geïntegreerd, en op basis daarvan kan dan vanuit de PVN de opdracht gegeven worden om stresshormonen aan te maken. De factor tijd speelt

Prof. dr. Ruud Buijs

[Foto: Klaas Koppe]



daarbij een belangrijke rol. Het blijkt dat het tijdstip van de dag waarop je een rat stress te verduren geeft, uitmaakt voor de hoeveelheid stresshormoon die wordt afgegeven. 's Nachts is het minder dan overdag.'

Hoe kun je dat allemaal onderzoeken? 'Bij het geven van stress willen we het liefst de natuurlijke situatie zo dicht mogelijk benaderen. Daarom plaatsen we ratten eenvoudig in een nieuwe omgeving. En als we het ze echt moeilijk willen maken, dan zetten we ze in een bak water waar ze niet uit kunnen. Daar zie je ze op reageren: door in het bloed de stresshormoonniveaus te meten, zie je hoe ze stress ervaren op verschillende momenten van de dag. Om te kijken wat er binnenin de hersenen gebeurt, hebben we ook technieken die heel goed werken. Als we willen zien hoe de SCN communiceert met de hersenen kunnen we van buitenaf een zogeheten *tracer* inspuiten, precies in die SCN. Als je de ratten dan een paar dagen later doodmaakt, kun je zien welke verbindingen er vanuit de SCN met andere gebieden zijn. Dus waar die kern naartoe projecteert.'

Vrouwjesratten

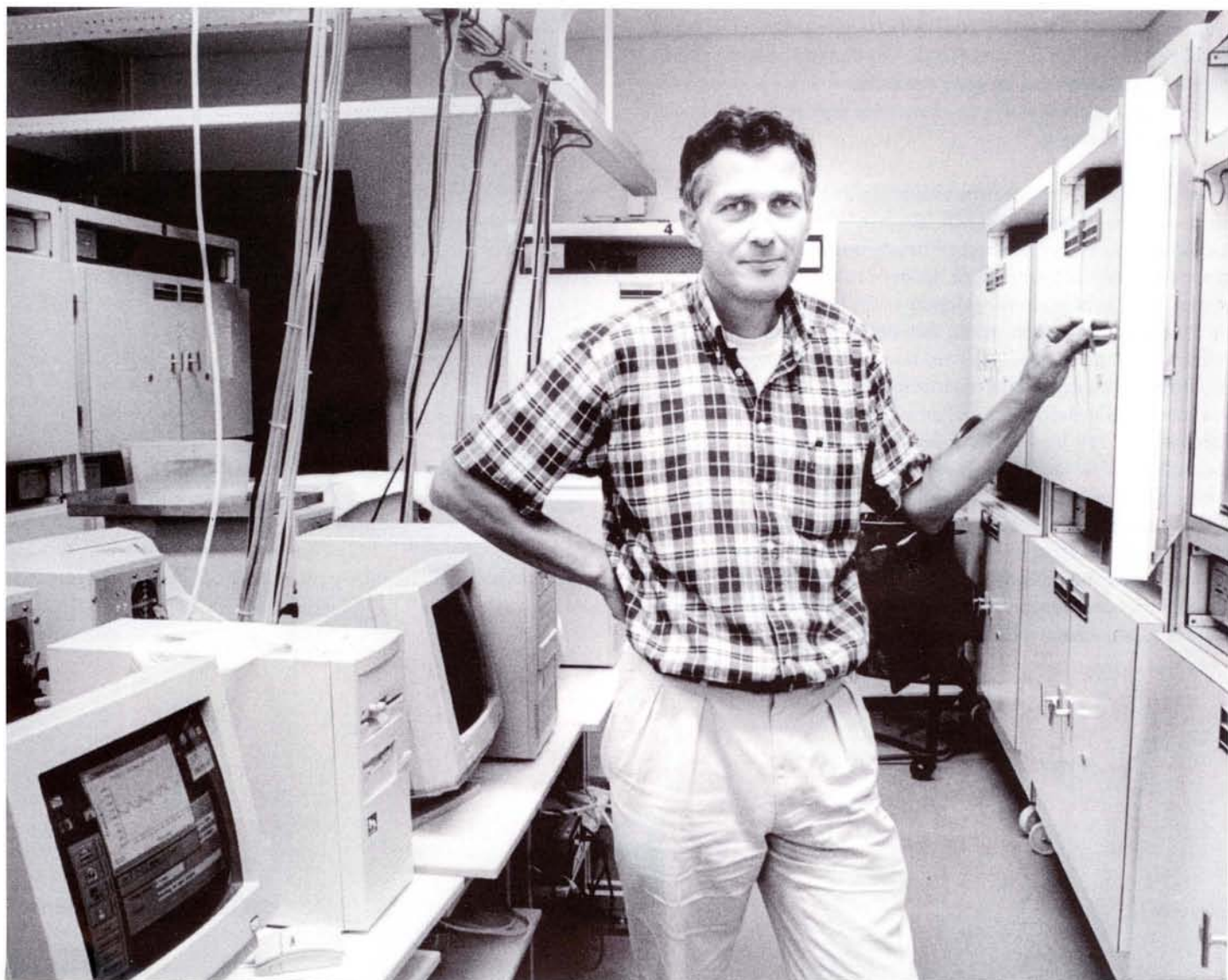
'Het bleek dat de verbindingen vanuit de biologische klok niet helemaal in, maar rond de PVN eindigden, terwijl we toch zagen dat de tijdfactor invloed had op de hoeveelheid stresshormoon waartoe de PVN opdracht gaf. Een elektrofysioloog hier in onze groep heeft toen kunnen aantonen dat er wél een verbinding bestaat, niet op de cellichamen, maar alleen via de dendrieten, de uitlopers van de cellen. Overigens was het interessant dat wat de stressreactie betreft er een groot verschil zit tussen de mannetjes- en de vrouwjesratten. De vrouwjes

produceerden in een nieuw kooitje veel meer stresshormoon dan de mannetjes. Wat dat precies betekent, weten we niet, maar het is wel iets om goed in de gaten te houden.'

'Natuurlijk kun je dergelijke technieken niet op mensen toepassen, en omdat we toch willen weten hoe de menselijke hersenen in elkaar zitten moesten we op zoek naar een fatsoenlijke techniek om hetzelfde bij mensen te kunnen onderzoeken. Mensen hebben ook een biologische klok en een PVN, maar of er sprake is van dezelfde verbindingen weet je daarmee nog niet. Toen zijn we gaan kijken of we dezelfde traceertechniek konden toepassen na de dood. Dat lukte. Als je plakjes hersen van een rat die hooguit een paar uur dood is op de goede manier bewerkt – je moet er onder meer zuurstof aan toevoegen – dan kun je die ook die tracer inspuiten, en zie je in de uren daarna het transport naar andere gebieden.'

Restjes ziel

De volgende stap was dezelfde procedure bij mensenhersenen toepassen. En ook dat bleek te werken. Het is mogelijk in hersenen van mensen die tussen de vier en negen uur dood zijn eenzelfde tracer in de biologische klok te injecteren, die vervolgens de tracer transporteerde naar de PVN. Er liggen met andere woorden dezelfde verbindingen als bij ratten. 'Mijn conclusie is niet dat er leven na de dood is', zegt Buijs, 'maar er is wel transport. Of in die uren de laatste restjes ziel uit je lichaam vertrekken, daar kan ik niets over zeggen. Dat is hoogstens een probleem voor theologen. Gek genoeg lijkt de manier waarop je doodgegaan bent uit te maken voor de kans op succes bij deze procedure. Je hebt grotere aantallen nodig om het echt te



kunnen zeggen, maar het gaat vaak goed met mensen die aan Alzheimer leden. Dikwijls kun je het al zien aan de hersenen als ze binnenkomen of het zal lukken of niet.'

'Telkens opnieuw zie je dat er parallellen zijn tussen ratten en mensen. Het lijkt er toch erg veel op dat onze hersenen voor de primitieve gedeeltes net zo georganiseerd zijn als bij ratten. Het zijn ook de delen die evolutionair gezien behoorlijk oud zijn.' Bij zijn weten is zijn groep de eerste die dit soort reacties in dode mensenhersenen heeft weten te bewerkstelligen, maar bij het tijdschrift *Nature* dacht een van de referees er anders over. Het artikel over dit onderzoek werd geweigerd. Buijs schouderophalend: 'Tja, als ze het belang niet willen of kunnen zien, dan is dat jammer, maar dan houdt het op. We hebben het nu ergens anders aangeboden.'

En het volgende artikel waarin een hoofdrol is weggelegd voor de biologische klok is ook al klaar. Buijs is geïntrigeerd door de samenhang tussen tijd en stress. 'Op basis van de literatuur en andere zaken die ik tegenkwam, had ik al lang het idee dat er een relatie is tussen de biologische klok en hypertensie, hoge bloeddruk. Daarvoor wilde ik heel graag de hersenen onderzoeken van mensen die aan hypertensie zijn overleden, meestal gebeurt dat uiteindelijk door een hartinfarct. Maar dat lukte aldoor niet. Nog steeds is het heel moeilijk aan hersenen van overledenen te komen. Bijna niemand heeft een codicil, en de meeste cardiologen voelen er niet veel voor om meteen aan de familie te vragen of ze instemmen met een hersenobductie. Dat is natuurlijk emotioneel ook heel lastig, dat begrijp ik wel. Maar toen kwam er anderhalf jaar geleden een brief van een Russische onderzoeker van het cardiologisch instituut in Moskou, hetzelfde waar Jeltsin geopereerd is. Valeri Goncharuk wilde aan de hypothalamus werken, of we daar belangstelling voor hadden. Ja dus.'

Weekendtas

'Hij heeft toen van de Akademie een gastonderzoekersbeurs gekregen, en in juni vorig jaar stond hij op Schiphol, met een weekendtas met zes hypertensieve hersens, en zes controles. Bij de douane mag je zo door, als je dat vertelt. Ik zeg ook wel eens dat ik rattenbloed bij me heb, dat werkt ook uitstekend. Die zomer hebben we hier de analyses gedaan, en er waren schitterende verschillen in de biologische klok tussen de hoge bloeddrukpatiënten en de controles. De hypertensieven bleken veel minder vasopressinecellen te hebben. Vasopressine is een neuropeptide, wat onder andere een rol speelt bij de overdracht van informatie van de biologische klok naar de rest van de hersenen.'

'Maar als je zulke veranderingen in de biologische klok ziet, dan is natuurlijk meteen de vraag of je naar een oorzaak of een gevolg kijkt. Nu krijgen in Nederland alle hoge bloeddrukpatiënten medicijnen, maar in Rusland kunnen de meeste mensen dat niet betalen. Degenen van wie Goncharuk de hersenen meebracht, hadden geen medicijnen gehad. In zijn volgende

weekendtas zaten behandelde hersens, dat zullen wel hoge partijtipes geweest zijn, en die bleken ook afwijkende klokken te hebben. Dat doet je vermoeden dat die klok al in een heel vroeg stadium een rol speelt. En medicijnen helpen daar in ieder geval niet voor.'

Nu wil Buijs het andersom doen: van de mens wil hij naar de rat. 'Mijn vraag is: als ik ratten op latere leeftijd een hoge bloeddruk geef – dat kan met een farmacon – zie ik dan veranderingen in de SCN? Als dat zo is, is hoge bloeddruk waarschijnlijk een oorzaak van zulke veranderingen. Aan de andere kant proberen we in te grijpen in de vroege ontwikkeling van de rat. Als de moederrat in een bepaalde periode van de zwangerschap stress ondervindt, krijgen haar kinderen later een hoge bloeddruk. We willen dan kijken of de SCN veranderd is, en zelfs mogelijk de schuldige is. Kijk, tijd speelt kennelijk een rol in de manier waarop je met emoties omgaat. Misschien wordt er bij hypertensieven een signaal verkeerd overgedragen, waardoor je verkeerd bent "ingesteld" om goed met stress te kunnen omgaan. De meeste hartaanvallen gebeuren vroeg in de ochtend. Tijd is echt een factor. Dus is je biologische klok erbij betrokken. Wat ik denk is dat hoge bloeddrukpatiënten niet in staat zijn goed voorbereid aan de dagelijkse activiteitenperiode te beginnen. Als je wakker wordt, worden er andere opdrachten gegeven dan wanneer je slaapt: voor de aanmaak van hormonen, voor hoe hard je nieren moeten werken, voor het functioneren van van alles in je lichaam.'

Donker en licht

En ook voor hoe hard je hart moet kloppen. 'We hebben laatst een *pilotje* gedaan', zegt Buijs, 'waarvoor we bereidwilligen binnen het instituut gerekruteerd hebben die een dag lang hun hartslag hebben gemeten tijdens rust. Als uitgangspunt hebben we de hartslag na het wakker worden genomen, en die lag rond de vijftig, vijfenvijftig slagen per minuut. In de twaalf uur daarna ging dat flink omhoog, maar 's nachts duikt het omlaag. Tegen de ochtend is het op zijn laagst. Maar er is ook een verschil tussen donker en licht. Als iemand zijn ogen dichthoudt en daarna weer opendoet, dan gaat de hartslag omhoog. Bij fel licht gaat hij zelfs nog verder omhoog. Licht is een activiteits-signaal voor mensen. Het is dus niet raar dat dat een verhoging van de hartslag geeft.'

'Ik zou willen weten hoe dat zit met mensen met een hoge bloeddruk, nu ik weet dat ze een afwijkende biologische klok hebben. Reageren die meer of minder op licht? Je kunt je voorstellen dat ze niet reageren, en daarom dan slecht zijn voorbereid op activiteit, maar misschien reageren ze ook juist sterker op licht. Ik weet het niet. Het zal lastig zijn mensen te overtuigen van het belang van onderzoek naar het verband tussen hart, vaten en hersens. Maar die verbanden zijn er natuurlijk sowieso. Als je een konijn een geluid laat horen, zie je de doorbloeding in zijn oren toenemen. Zo simpel liggen de dingen vaak.'

[Liesbeth Koenen]

