

# Stresshormoon en de invloed van dag en nacht

In de volksmond zijn er veel zegswijzen die de hersenen en het hart koppelen, maar in de wetenschap is het idee van de directe aansturing van het hart door de hersenen nog niet algemeen geaccepteerd. Onderzoek van prof. dr. R.M. Buijs en zijn medewerkers toonde aan dat de biologische klok, een kleine hersenkern, via een zenuwbaan rechtstreeks invloed heeft op de bijnier en de afgifte van stresshormoon. Hij onderzoekt de invloed van de klok op het autonome zenuwstelsel. Bij de ziekte van Alzheimer en bij depressie speelt de biologische klok mogelijk eveneens een rol.

Connie Engelberts

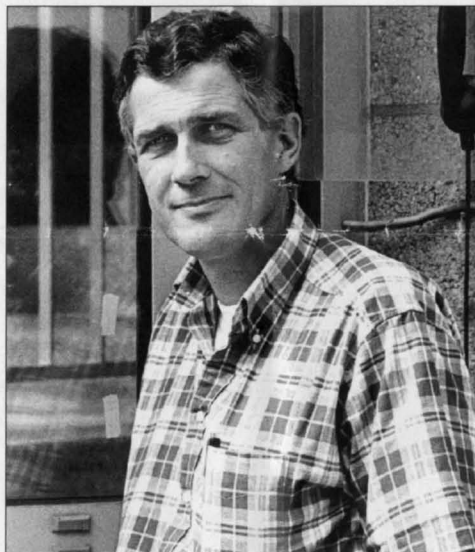


FOTO: K. KOPPE

*'Door alle overeenkomsten die we bij rat en mens vinden in de organisatie van de hypothalamus ben ik enigszins gerustgesteld dat het werk met proefdieren inderdaad informatie geeft'*

sterke verlaging van de cortisolspiegel, zonder dat het ACTH-niveau verandert. Dat zie je niet bij een rat waarvan de biologische klok is verwijderd.'

## DE MENS

Hoewel het meeste onderzoek van Buijs zich richt op proefdieren, vindt hij het heel belangrijk om aanknopingspunten bij de mens te vinden. 'Ik doe dit soort onderzoek natuurlijk ook uit nieuwsgierigheid, om te kijken hoe dat bij mezelf zit. We proberen het proefdieronderzoek aan te laten sluiten op humaan onderzoek. Door alle overeenkomsten die we bij rat en mens vinden in de organisatie van de hypothalamus ben ik wel enigszins gerustgesteld dat het werk dat we bij proefdieren doen inderdaad informatie geeft over hoe het bij mensen georganiseerd is. Maar wij concentreren ons op vitale func-

ties zoals die door de hypothalamus en het autonome zenuwstelsel beïnvloed worden. Dat heeft niet veel te maken met allerlei menselijke zaken als geheugen, taalgevoel of spraak. Daar zeg ik niets over.'

Aan het Herseninstituut wordt ook het slaap/waakritme van mensen met psychiatrische aandoeningen bestudeerd. Buijs: 'Patiënten met een depressie hebben een verstoord circadianritme en een verhoogd cortisolgehalte. Zeker in verhouding met het ACTH-gehalte is dit hoog. Ik vind het vrij logisch om deze twee gegevens aan elkaar te koppelen: via een verandering binnen de biologische klok. Het zou natuurlijk kunnen dat iemand zich beroerd en depressief voelt omdat allerlei autonome functies verstoord zijn. Maar het is nog een lange weg om dat te bewijzen.

Ook bij de ziekte van Alzheimer is er sprake van nachtelijke onrust. Uit onderzoek van prof. dr. D. Swaab blijkt dat er een sterke vermindering van de kleuring van vasopressineuronen in de biologische klok is. Patiënten die overdag veel licht krijgen, zijn veel actiever en slapen 's nachts beter, wat aantoonde dat de cellen weer te activeren zijn.'

Buijs zelf richt zijn onderzoek naar de relatie tussen de SCN en het autonome zenuwstelsel nu ook op de mens. 'Onze eerste experimenten bij de mens hebben aangetoond dat de hartslag een grote dag/nachtvariatie vertoont. Bovendien gaat de hartslag onmiddellijk omhoog als je mensen in de donkerperiode blootstelt aan licht. Mensen met hypertensie vertonen vaak veel minder variatie in hun hartslag. Opmerkelijk is dat we gevonden hebben dat hun biologische klok veel minder transmitters bevat.

Ook hierbij sluit het proefdieronderzoek goed aan: als de klok van een rat met een hoge bloeddruk getransplanteerd wordt naar een gezonde rat, dan ontwikkelt deze ook hypertensie. Al deze resultaten wijzen op hetzelfde principe: de mogelijkheid dat verstoringen van de klok ook de sturing van het autonome zenuwstelsel veranderen.' ■

Natuurlijk zijn mensen best in staat om 's nachts activiteit te vertonen. Maar het is niet gemakkelijk om het signaal van je biologische klok te negeren', benadrukt prof. dr. R.M. Buijs, bijzonder hoogleraar neuro-endocrinologie aan het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam. 'Het is bekend dat mensen het slechtst presteren op het moment dat hun lichaamstemperatuur het laagst is, ongeveer om drie uur 's nachts. Dat is het moment waarop bijvoorbeeld door menselijk falen grote ongelukken in kerncentrales gebeuren. Je kunt wel wakker zijn, maar je klok stuurt de autonome instellingen als temperatuur en hartslag toch naar een activiteitsdieptepunt.'

De biologische klok, of nucleus suprachiasmaticus (SCN) bevindt zich in de hypothalamus, vlak boven de kruising van de oogzenuwen. De SCN heeft een eigen endogeen ritme van ongeveer 24 uur. Zelfs geïsoleerd in een bakje tikt het ritme van een plakje klokweefsel nog meer dan twintig dagen door. Sinds kort is bekend, mede door het onderzoek van Buijs, dat de biologische klok axonale projecties heeft naar gebieden rond de paraventriculaire kern, de PVN. Deze hypothalamuskern is van essentieel belang voor de regulering van hormonale en autonome processen.

'Oorspronkelijk werd aangenomen dat de afgifte van het stresshormoon cortisol wordt geregeld vanuit de hypofyse', zegt Buijs, en zo staat het ook in de leerboeken. De PVN geeft het hormoon CRH af aan de hypofyse. Dat leidt tot een toename van ACTH in de bloedbaan, wat de bijnier aanzet tot de afgifte van cortisol.

## NIEUWE ROUTE

Buijs toont nu aan dat de cortisolafgifte niet altijd afhankelijk is van het ACTH-gehalte. Hij pakt er grafieken bij, waarop de concentraties van ACTH en cortisol bij ratten staan weergegeven op twee verschillende tijdstippen. 'Als het twee uur donker is, dus in de actieve periode van de rat, dan varieert het cortisolniveau enorm', legt Buijs uit. 'Veel meer dan als het net licht wordt, vroeg in de ochtend.' De fluctuatie in het ACTH-niveau is op beide tijdstippen vrijwel gelijk. 'Dit betekent dat de gevoeligheid van de bijnier voor ACTH is veranderd.'

Het betekent ook dat er een andere route moet zijn die de afgifte van cortisol stimuleert. Buijs: 'Wij hebben in een onderzoek de anatomische weg zichtbaar gemaakt door transneuronaal virussen in te spuiten in de bijnieren. De virussen worden opgenomen door zenuwuiteinden in de bijnier. Na verloop van 24 uur wordt het virus aangetroffen in die cellen in het ruggenmerg die de bijnier innervieren. De cellen in de PVN worden zichtbaar na twee dagen. Na nog een dag is het virus zichtbaar in de SCN. Er is dus een direct contact tussen de biologische klok en die neuronen die de bijnier innervieren. Ook fysiologische experimenten laten zien dat cortisolafgifte niet alleen via die klassieke weg wordt gereguleerd, maar ook via een directe, centraal nerveuze aansturing van de bijnier. Als je gezonde ratten in het donker even blootstelt aan licht, dan zie je direct een