

door Liesbeth Koenen

Akademiehoogleraar Ronald de Kloet over stresshormonen

De biologie van liefde en geluk

Hoe we reageren, en hoe snel, of we dingen kunnen leren en terugvinden: het fijne samenspel van stresshormonen in onze hersenen is letterlijk van levensbelang. De juiste balans ook, zo vond kersverse Akademiehoogleraar Ronald de Kloet, die zich afvraagt of een Spartaanse opvoeding voor sommigen nuttig zou zijn.

Er is taart, en op tafel staan ingepakte flessen drank en andere cadeautjes, alles ter ere van zijn benoeming tot Akademiehoogleraar. 'De oogst van vandaag', zegt hoogleraar medische farmacologie Ronald de Kloet, en er klinkt blijdschap in zijn stem door. 'De omgeving reageert er op een hele warme manier op', vertelt hij, 'en daar had ik niet op gerekend.'

In de lichte, prettig rommelig aandoende werkkamer van De Kloet (59), bovenin het Gorlaeuslaboratorium van de Leidse universiteit, vallen verder onmiddellijk de zeepaardjes op. Ze zijn overal, in de vorm van kleurige plaatjes aan de muren, op de koffiebekers, tot aan de screensaver van de computer toe, die uit een doorlopende voorstelling van feeëriek onderwaterfoto's bestaat. Wie iets van De Kloets onderzoek weet, begrijpt het meteen: al die zeepaardjes verwijzen naar de hippocampus, het diepgelegen zeepaardvormige hersengebied (*hippocampus* is Latijn voor zeepaardje), waar we volgens De Kloet 'de biologie van liefde en geluk' moeten zoeken.

Geheimen

In de loop van de jaren heeft hij die hippocampus en aanverwante hersenstructuren een aantal belangrijke geheimen weten te ontfutselen, waardoor steeds duidelijker begint te worden hoe ze hun onmisbaar gebleken rol vervullen bij zaken als het reguleren van stress, de aanmaak van herinneringen, en het beïnvloeden van stemmingen en gevoelens. Het gaat om hersengebieden en -functies die, ook evolutionair gezien, zitten tussen het autonome zenuwstelsel, dat de onwillekeurig functionerende organen verzorgt, en de hersenschors, die onder meer verantwoordelijk is voor plannen en redeneren (al komt het ene zoogdier daar verder mee dan het andere).



foto Christiaan Krouwels

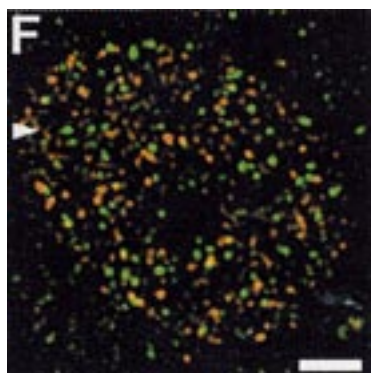
De verschillende gebieden hebben intensief onderling contact, en ook invloed op elkaar.

De Kloets terrein – het vormt de rode draad in zijn wetenschappelijk leven, stelt hij – is hoe stresshormonen uit de bijnier werken in de hersenen. Het begon in 1968, met een rattenhippocampus vol spikkeltjes. De Kloet haalt het plaatje erbij, nog steeds een beetje trots zo te zien. ‘Onderzoek heeft vaak alles te maken met beschikbare techniek’, vertelt hij. ‘Je kon toen net voor het eerst radioactief materiaal in kleine concentraties inbrengen. Genoeg om de speciale receptoren te bezetten die zenuwcellen hebben voor het hormoon cortisol.’ Door de radioactieve markering kon daarom voor het eerst in beeld gebracht worden (de spikkeltjes) waar in de hippocampus cortisol ‘aangrijpt’.

Cortisol is een van de hormonen die de bijnier maakt in een reactie op stress – of beter: op een ‘stressor’, iets dat spanning oproept, en dat kan zo veel zijn dat De Kloet het onderwerp enigszins in het midden laat. Wel geeft hij meteen een kort college bijnierhormoon: ‘Adrenaline dat kent iedereen wel. Dat is als het ware het geweer waar je mee schiet, het hormoon dat voor een heel directe reactie zorgt, je bloed sneller laat pompen enzovoort. Cortisol is meer een strategisch werkend hormoon. De fabriek voor munitie, waar de generaal vast vooruitdenkt en -kijkt.”

Brandweerman

‘Elk hormoon heeft zijn eigen actieradius en manier van werken. Cortisol is belangrijk voor de coördinatie tussen weefselcellen. Het komt in de bloedbaan, en zo overal: de vaten, de darmen. Het coördineert bijvoorbeeld het



De twee typen receptoren: groen en rood. Groen is altijd aanwezig en rood komt in actie na stress.

voedselniveau, en beteugelt ook primaire reacties op infecties en wonden. De strijd daartegen moet namelijk op een gegeven moment weer ophouden, je kunt, zoals de man die Organon groot heeft gemaakt, prof. Marius Tausk altijd zei cortisol in dat opzicht vergelijken met een brandweerman die de waterschade beperkt.’

En die je dingen helpt onthouden, ze vastlegt en op het juiste moment weer ophaalt, zodat bijvoorbeeld het immuunsysteem een volgende keer efficiënter kan reageren op een bepaalde belager. ‘Hoe dat in de hersenen werkt, is moeilijker je voor te stellen’, zegt De Kloet, ‘maar ook daar helpt cortisol een individu om zich aan te passen, te leren, waardoor het een volgende keer dat het hetzelfde tegenkomt anders kan reageren. Cortisol werkt in de hippocampus, die onder meer vitaal is voor het ruimtelijk geheugen, en ook in de *amygdala*, de amandelkern, die alles met angst, honger en lust te maken heeft, en sommige delen van de hersenstam, en de voorhersenen die je nodig hebt om te plannen.’

Heel wat jaren was De Kloets geliefde hippocampus-onderzoek overigens zeker niet de hoofdmoot. Hij promoveerde er wel op, in 1972, nadat hij bij het farmaceutisch bedrijf Organon onderzoeker was geweest, maar daarna kwam hij terecht bij het Rudolf Magnus Instituut in Utrecht, waar zijn leermeester David de Wied toen directeur was. De nog maar net en nogal onverwachts overleden De Wied duikt een aantal keren op in het gesprek. De Kloet praat met een mengeling van weemoed, waardering en jongensachtig enthousiasme over hem. ‘Vier weken voor zijn dood hebben we nog met elkaar gegeten’, zegt hij, en de schok klinkt nog door in zijn woorden.

Geweldig avontuur

‘Werken met De Wied was een geweldig avontuur. Ik heb ook grote bewondering voor alles wat hij ontdekt en bereikt heeft met de neuropeptiden, de boodschapperstoffen in de hersenen die gedrag kunnen beïnvloeden, en die ik altijd helemaal als zijn onderwerp heb beschouwd. Zoals dat ging, was fascinerend. We kregen bijvoorbeeld kanaries eerder aan het zingen door rond hun zangcentrum de receptoren voor vasotocine – dat is het socio-seksuele hormoon van vogels – te blokkeren. Je begint met niks, en dan heb je op een goed moment zo’n resultaat. Er werd consequent met de masterclass-formule gewerkt. Elkaar confronteren, wat de interactie enorm stimuleert. Zo bedrijf je wetenschap.’



foto Christiaan Krouwels

In 1985 ('ik was nog steeds assistent van De Wied en bezig vasopressinereceptoren te vinden, wat allemaal heel goed lukte') kwam de grote doorbraak in het bescheiden onderzoekszijlntje dat De Kloet altijd had aangehouden. Het *highlight* uit zijn carrière waaraan hij met het meeste plezier terugdenkt, en dat ook verstrekkende gevolgen zou hebben. De Kloet: 'Op een conferentie in 1983 in Marseille toonde een collega een hippocampus waar aan de uiteinden de cortisolreceptoren leken te ontbreken. Anders dan bij mij. Ik weet nog goed, ik ging naar huis, en toen bedacht ik ineens: er zijn er twee. Er zijn twee typen receptoren!'

Masterclass-formule

Het artikel waarin De Kloet twee jaar later het bewijs leverde dat zijn ingeving klopte, deed zijn naam omhoogschieten op de citatielijsten. Sinds 1990, toen hij hoogleraar werd in Leiden, en hoofd van de sectie Medische Farmacologie van het 'Leiden/Amsterdam Center for Drug Research', heeft hij zich volledig kunnen wijden aan het stukje bij beetje ontrafelen van de werking van de twee gescheiden, maar wel gecoördineerde receptorsystemen. Natuurlijk volgens de masterclass-formule, samen met tientallen promovendi en postdocs, en een staf.

Balans bleek het sleutelwoord. De Kloet spreekt van het Yin-Yang-concept van cortisolwerking in de hersenen. 'Het ene receptorsysteem heeft een hoge bindingskracht, en is altijd bezet door het hormoon', legt hij uit. 'Het andere treedt pas in werking ná stress. Het zijn dus twee signaalsystemen, waarvan we de functies moesten gaan zoeken. De eerste blijkt een soort drempel, die bepaalt hoe en hoe snel er op stress gereageerd wordt. Die helpt bij de perceptie om te beslissen 'hoe erg het is'. Gevoeligheidsverschijnselen hangen samen met dat systeem. Maar er is wel een wisselwerking met het tweede systeem, dat de ervaringen helpt opslaan en je dus voorbereidt op een volgende keer.' Iets anders gezegd: waar het eerste receptorsysteem de beroering die stress veroorzaakt inperkt, helpt het tweede om na een stressvolle ervaring weer te herstellen. Maar dan moeten ze wel in balans zijn, en de juiste onderlinge interactie hebben.

In een poging om die balans te bereiken, kan het gebeuren dat een van de twee op hol slaat, of juist stil komt te liggen, wat zeer ingrijpende gevolgen kan hebben voor de gezondheid en het welbevinden van een dier of mens. Omdat de cortisolactiviteit in de hippocampus in verbinding staat met de rest van het stress-systeem kan een onbalans bijvoorbeeld het immuunsysteem aantasten. De Kloet: 'Hetzelfde systeem dat fundamenteel is voor het

leven, omdat je zonder dat niet kunt functioneren, bijvoorbeeld geen voedsel kunt vinden omdat je niets goed kunt onthouden, kan dus ook je eigen lichaam te gronde richten. Bij die pogingen het systeem in evenwicht te brengen, kan hetzelfde hormoon *killen*: zenuwcellen gaan dood, afweercellen gaan dood.’

Paniekreacties

Maar ook paniekreacties, zware depressies, en PTSS (Post-Traumatisch Stress-Syndroom) kunnen heel direct samenhangen met De Kloets receptorsystemen. Inmiddels zijn er bergen werk verzet, die op allerlei niveaus (van cellen tot gedrag) een beeld beginnen te geven van het bijna niet te overschatten belang van cortisolwerking. Zelfs voor wie je bent, of zijn zult als je iets schokkends meemaakt.

‘Vroege ervaringen kunnen veel invloed hebben’, vertelt De Kloet, onder andere refererend aan een bekend type onderzoek met jonge ratjes die bij hun moeder werden weggehaald. Na acht uur activeert dat hun stress-systeem. ‘Laat je dat 24 uur duren, dan raakt de hele zaak in de war, en hebben die ratjes levenslang een andere bedrading van onder meer hun hippocampus. Maar als je ze na acht uur deprivatie nou maar 45 seconden met een penseeltje streeft, hef je het effect al op. Dat strelen stimuleert het plassen en poepen, anders doet het likken van de moeder dat. Maar voor een herstel van de cortisolactiviteit bleek dat nog niet genoeg, daar is energie voor nodig. Daarvoor moet je ze dus ook weer te eten geven. Die receptoren zitten er weliswaar vanaf de geboorte, maar als je jonge ratjes hun moeder ontnemt, krijgen ze een hyperactief stress-systeem.’

Wat gek genoeg niet erg hoeft te zijn. Sterker nog, gemeten over een complete populatie van zulke ratjes is als ze ouder zijn gemiddeld geen verschil te meten tussen hun cognitieve gedrag – ze moeten de weg in een doolhof leren vinden – en dat van normaal opgegroeide ratten. Dit tot schrik van de onderzoeker die er jaren werk in gestopt

had. De Kloet: ‘Totdat bleek dat de uitkomsten aan de twee extremen zaten. Ofwel ze deden het heel erg goed, of juist heel slecht. Hoe iets uitpakt, is dus ook afhankelijk van de context. De omgeving benadrukt als het ware de genetische bagage die je hebt meegekregen. Als je dat doortrekt, kom je bij allerlei vragen. Zo is bekend dat ongeveer twintig procent van degenen die iets ergs meemaken daar PTSS van oplopen, maar ik stel me voor dat er ook altijd twintig procent is die er juist beter uit komt. Daar zou eens naar gekeken moeten worden. En zou dit ook betekenen dat er een categorie kinderen is die baat zouden hebben bij een Spartaanse opvoeding?’

De Kloet hamert een paar keer op het belang van context, dat individuen in een context reageren, en dat ook de natuurlijke variatie in genen groot is. ‘We zijn allemaal een mix. En het is een soort continuüm. In de ontwikkeling kan er op allerlei momenten iets gebeuren dat zijn weerslag heeft in de hersenen, we worden ook allemaal anders.’ De effecten blijken al extreem vroeg te beginnen. De Kloet vertelt over een onderzoek dat de condities, inclusief de toegediende hormonen, bij kunstmatige bevruchting bij dieren nabootste. De wijze van implanteren bleek al bepalend voor later gedrag. Wat dat betekent voor de IVF-generatie?

Dat de mogelijkheden die De Kloets ontdekking van de Yin en Yang van het cortisolsysteem opengelegd heeft nog lang niet allemaal benut zijn, is duidelijk. Er doemen intrigerende vergezichten op. Tegelijk staat er ook al heel wat concreets op de agenda dat onder handbereik is. Zo verschijnt binnenkort het boek *Stress, the Brain and Depression* dat De Kloet samen met de psychiater Herman van Praag schreef. Daarin gaat het onder meer over medicijnen die alle klinische *trials* al doorstaan hebben en nu in de fase zitten dat ze goedgekeurd moeten worden door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). De Kloet: ‘Dat gaat om een bepaald type ook wel psychotische depressie, waar alleen shocktherapie tegen hielp. Die verdwijnt binnen een week als je het overactieve cortisol blokkeert.’