

Niets is gebeiteld in steen

E. R. DE KLOET

‘Niets is gebeiteld in steen’ zei Seymour (‘Gig’) Levine (overleden 31 oktober 2007) toen wij de invloed van vroege ervaringen op de zich ontwikkelende hersenen bespraken. Hij doelde daarbij op de enorme plasticiteit van de jonge hersenen voor aanpassing aan de nieuwe wereld. Zijn waarneming een halve eeuw geleden was simpel, maar verstrekkend (Levine 1957): ratjes die dagelijks een paar minuten in de hand werden genomen, bleken in het latere leven minder emotioneel en minder reactief op stress dan hun nestgenoten die onberoerd gebleven waren. Twee weken de pup hanteren verandert levenslang de hersenen wegens de extra aandacht van de moeder bij terugkeer in het nest. Een vondst die zich niet alleen beperkt tot ratten, weten we nu.

PROGRAMMERING

Programmering van hersenen en van metabolisme is de laatste jaren opnieuw in de belangstelling omdat er meer inzicht is ontstaan in het onderliggende mechanisme. Veelal gaat het hierbij om onderzoek naar de uitkomst van perinatale gebeurtenissen waarbij de interactie tussen genen en omgeving een belangrijke rol speelt. Barkers hypothese (Hales & Barker 1992) legde op grond van epidemiologisch onderzoek een verband tussen een te laag geboortegewicht en een verhoogde kans op chronisch overgewicht, diabetes type 2 en hart- en vaatziekten, tenminste, wanneer er in het latere leven aan voedsel geen gebrek is.

Ook het effect van postnatale variaties in moederzorg is vooral in dierexperimenteel onderzoek systematisch onderzocht (Meaney e.a. 2001). Maternale deprivatie door isolatie van de pup voor een periode van 24 uur in de eerste 2 levensweken

is een erkend laboratoriummodel voor onderzoek naar de langetermijneffecten van verwaarlozing (De Kloet e.a. 2005).

Van Reekum en Schmeets (2008) behandelen vanuit historisch perspectief de trends in het denken over de invloed die genen en omgeving uitoefenen op het vóórkomen van psychiatrische stoornissen bij de mens. Het concept van maternale epigenetische programmering wordt geïntroduceerd: DNA-sequenties veranderen niet, maar DNA-transcriptie kan wel blijvend beïnvloed worden door voeding en sensorische stimulatie van de boreling door de moeder. Hiermee, zo stellen de auteurs, is de psychiatrie in het domein van wetenschappelijk toetsbare hypothesen terechtgekomen.

CORTISOL EN STRESSSYSTEEM

Van Reekum en Schmeets stippen ook de programmering van het stresssysteem door het gedrag van de moeder aan. Waar het om draait is cortisol, een glucocorticoïd hormoon dat wordt afgegeven door de bijnier bij stress. Het hormoon bevordert tezamen met een groot aantal andere signalen (adrenaline, adrenocorticotroop hormoon, corticotropine-releasing hormoon) de hantering van stress en de opslag van stressvolle ervaringen in het geheugen in voorbereiding op een volgende confrontatie. Cortisol bindt zich aan receptoreiwitten, die op hun beurt zich weer aan DNA binden. Het hormoon, afgegeven na stress, is derhalve bij uitstek geschikt voor de regulatie van genexpressie door omgevingsstimuli (De Kloet e.a. 2005). Reactiepatronen van cortisol worden dan ook gebruikt om iets te leren over de betekenis van stress voor psychiatrische stoornissen (Van Praag e.a. 2004).

De nu volgende voorbeelden geven aan hoe cortisol als boodschapper van de interactie tussen vroege levenservaringen en genen, het latere fenotype beïnvloedt bij mens, aap en knaagdieren.

Tremblays groep (Ouellet-Morin e.a. 2008) liet zien dat bij 19 maanden oude monozygote tweelingen de invloed van de genetische achtergrond op de cortisolreactiviteit tenietgedaan wordt door ongunstige gezinsomstandigheden, gedefinieerd als de aanwezigheid van ten minste 7 risicofactoren tijdens het opgroeien van de baby, waaronder roken gedurende de zwangerschap, laag geboortegewicht, lage sociaaleconomische omstandigheden, vijandig en reactief moederlijk gedrag.

Ook bij de rat geeft verminderde zorg door de moeder een sterk verhoogde spiegel aan circulerende stresshormonen, terwijl normaliter de dieren gedurende de eerste twee levensweken in de zogenaamde 'stresshyporesponsieve periode' verkeren. In aanwezigheid van de moeder is het olfactoire zenuw circuit voor maternale geurherkenning en hechting het actiefst, maar wanneer de moeder langere tijd afwezig is, verschuift de hoogste activiteit naar het amygdalacircuit en vertoont het dier door angst gemotiveerd vermijdingsgedrag (Moriceau & Sullivan 2006).

De resultaten tonen aan dat de reactiepatronen op stress vroeg in het leven veranderd kunnen worden door familiale omstandigheden, en niet onwrikbaar vastliggen door de genetische achtergrond. Maar zijn die effecten van de omgeving op de gevoeligheid voor stress en angst ook blijvend?

Het antwoord is een ondubbelzinnig ja. Negatieve ervaring vroeg in het leven hebben langetermijneffecten op stressreactiviteit en gedrag. Dit blijkt ook uit de relatie tussen gedrag en de variatie in het serotoninetransport(5-HTT)-gen bij de mens (Caspi e.a. 2003) en de resusaap (Suomi 2006). Bij de aap biedt de maternale omgeving en hechting bescherming tegen de negatieve invloed van het 'korte' 5-HTT-gen, terwijl het 'lange' 5-HTT-gen de impact van schadelijke maternale invloeden beperkt. Ook bij de muis leiden variaties in moederzorg tot veranderingen in cocaïne-

inname en symptomen van depressief gedrag, afhankelijk van het genotype van de pup (Van der Veen e.a. 2008). Mutaties in het 5-HTT-gen bij de muis moduleren de invloed van de moeder op de emotionele reactiviteit en stressreactiviteit van haar nakomelingen in het latere leven (Murphy & Lesch 2008).

STRESS- EN CORTISOLREACTIE SCHADELIJK?

Veelal wordt verhoogde stress- en cortisolreactie als schadelijk uitgelegd met een verhoogde kwetsbaarheid voor psychiatrische stoornissen, maar is dit ook zo? Champagne e.a. (2008) stelden eerst vast dat volwassen ratten die als pups intensieve moederzorg genoten, gekenmerkt worden door een lagere stressreactiviteit en meer cortisolreceptoren in de hippocampus, een hersenstructuur met een belangrijke rol in leer- en geheugenprocessen. Vervolgens vonden zij bij deze ratten beter georganiseerde zenuwcircuits dan bij hun als boreling minder bedeelde familieleden. De crux van het experiment zat in de blootstelling van de volwassen rat aan corticosteron of stress. De in hun jeugd goed verzorgde ratten konden daar in het geheel niet mee omgaan, en het waren de vroeger verwaarloosde dieren die juist beter presteerden in cognitieve taken. De verwaarloosde pup was in feite door te weinig moederzorg geprogrammeerd om onder stress beter te functioneren, in tegenstelling tot de intensief verzorgde nestgeoot.

IMPLICATIES

Wat hebben deze vondsten nu voor implicaties? Allereerst wordt de uitkomst van vroege ervaringen bepaald door gen-omgevingsinteracties. Dan suggereert dierexperimenteel onderzoek dat die hersenveranderingen in feite een individu voorbereiden op wat komen gaat. Wat betreft voeding is dat al langer bekend. Pembrey en Bygren (Kaati e.a. 2007) konden op basis van gegevens uit het Zweedse bevolkingsregister vaststellen dat

perioden van hongersnood geleid hebben tot een verhoogde kans op diabetes in volgende generaties, wanneer voeding geen probleem was. Het blijkt nu ook dat sensorische stimulatie door de moeder de ontwikkeling van de hersenen kan beïnvloeden; de uitkomst hangt echter af van de (stressvolle) omstandigheid waaraan het individu in het latere leven wordt blootgesteld.

Ten slotte, wat te doen als de programmering voor ‘het verhaal van het leven’ niet overeenstemt met de werkelijkheid? ‘Niets is gebeiteld in steen,’ zei Levine. De hersenen zijn plastisch en adaptief gedurende de eerste levensjaren en ook later is er een verrassende veerkracht, ook wel ‘resilience’ genoemd.

De verhandeling van Van Reekum en Schmeets biedt aantrekkelijke aanknopingspunten voor fundamenteel en klinisch onderzoek naar medicijnen om de nog aanwezige veerkracht bij patiënten met psychiatrische stoornissen te reactiveren.

LITERATUUR

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., e.a. (2003). Influence of life stress on depression: model ration by a polymorphism in the 5HTT gene. *Science*, 302, 386-389.
- Champagne, D.L., Bagot, R.C., van Hasselt, F., e.a. (2008). Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *Journal of Neuroscience*, 28, 6037-6045.
- Kloet, E.R. de, Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6, 463-475.
- Hales, C.N., & Barker, D.J. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35, 595-601.
- Kaati, G., Bygren, L.O., Pembrey, M., e.a. (2007). Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *European Journal Human Genetics*, 15, 784-790.
- Levine, S. (1957). Infantile experience and resistance to stress. *Science*, 126, 405.
- Meaney, M.J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1161-1192.
- Moriceau, S., & Sullivan, R.M. (2006). Maternal presence serves as a switch between learning fear and attraction in infancy. *Nature Neuroscience*, 9, 1004-1006.
- Murphy, D.L., & Lesch, K.P. (2008) Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9, 85-96.
- Ouellet-Morin, I., Boivin, M., Dionne, G., e.a. (2008). Variations in heritability of cortisol reactivity to stress as a function of early familial adversity among 19-month-old twins. *Archives of General Psychiatry*, 65, 211-218.
- Praag, H.M. van, de Kloet, E.R., van Os, J. (2004). *Stress, the brain and depression*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Reekum, A.C. van, & Schmeets, M.G.J. (2008). De gen-omgevingsinteractie en de psychiatrie: nieuwe visie op de invloed van de vroege omgeving. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 771-780.
- Suomi, S.J. (2006). Risk, resilience, and gene x environment interactions in rhesus monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094, 52-62.
- Veen, R. van der, Koehl, M., Abrous, D.N., e.a. (2008). Maternal environment influences cocaine intake in adulthood in a genotype-dependent manner. *PLoS ONE*, 3, e2245.

AUTEUR

E.R. DE KLOET is hoogleraar Medische Farmacologie aan de Sectie Medische Farmacologie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden.
Correspondentieadres: prof.dr. E.R. de Kloet, Leids Universitair Medisch Centrum, Gorlaeus Laboratorium, Postbus 9502, 2300 RA Leiden.
E-mail: e.kloet@lacdr.leidenuniv.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Onderzoek van de auteur wordt gesteund door de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (hij is akademiehoogleraar), het EU Network of Excellence LifeSpan (FP6 036894), de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek en T1-Pharma.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-8-2008.

TITLE IN ENGLISH Nothing is carved in stone