

Stress, stresshormonen en het brein

Stress heeft een negatieve klank: 'we lijden aan stress'. Maar is dat negatieve imago wel terecht? De activering van biologische systemen en de afgifte van stresshormonen na een stressvolle gebeurtenis is namelijk erg nuttig. Deze reactie zorgt ervoor dat we ons kunnen aanpassen aan stressvolle gebeurtenissen. Toch heeft stress ook negatieve kanten. Mensen kunnen inderdaad 'lijden aan stress' wanneer ze regelmatig blootstaan aan stressvolle gebeurtenissen die bovendien oncontroleerbaar en onvoorspelbaar zijn en wanneer stresshormonen langdurig worden afgegeven. Voorbeelden hiervan zijn werksituaties waarin te hoge eisen worden gesteld aan een werknemer, ziekten met onzekere afloop, slepende conflicten die moeilijk zijn op te lossen. De aard van de stressvolle gebeurtenis (kort of langdurig), genetische factoren, eerdere ervaringen en de interactie tussen deze elementen bepalen samen hoe een persoon omgaat met stressvolle situaties. Dit bepaalt uiteindelijk ook of stress kan leiden tot een verhoogd risico om stressgerelateerde aandoeningen zoals angststoornissen en depressie te ontwikkelen.

HARM KRUGERS, universitair hoofddocent,
Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen,
Universiteit van Amsterdam

LEERDOELEN

Na het lezen van dit artikel:

- weet u hoe ons lichaam reageert op stressvolle prikkels;
- begrijpt u welke gevolgen stress heeft voor de werking van het brein;
- kunt u uitleggen waarom stress niet altijd slecht is;
- heeft u inzicht gekregen waarom sommige individuen meer kwetsbaar zijn voor stress dan andere.

TREFWOORDEN

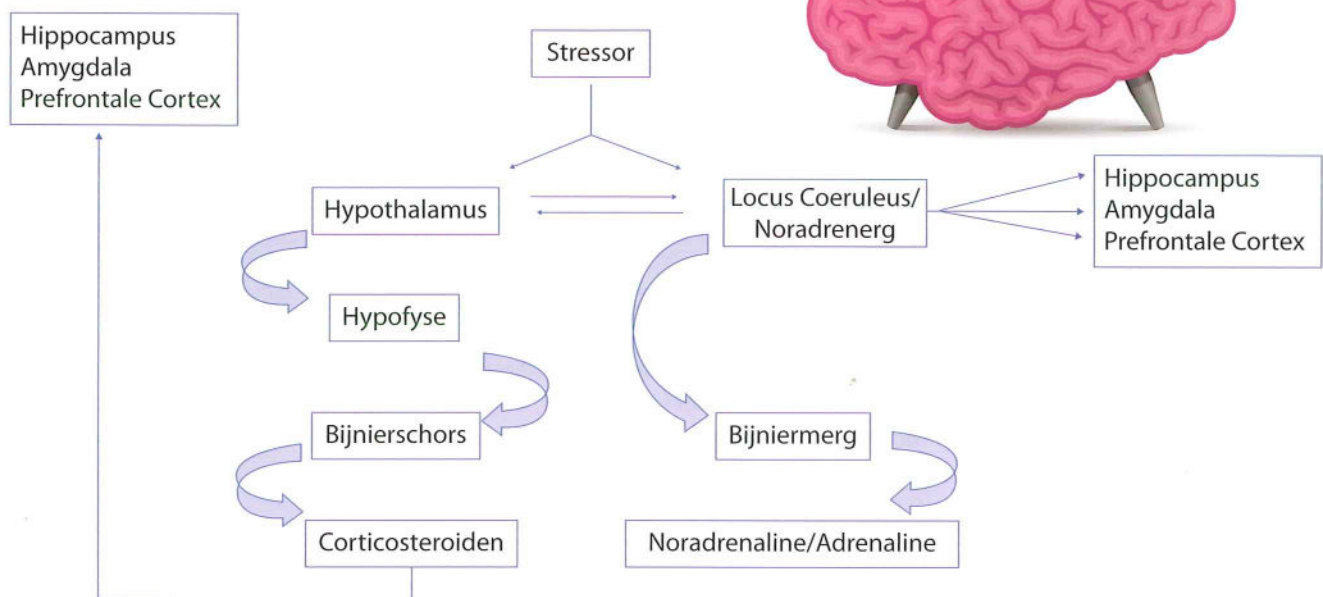
stress, stresshormonen, adrenaline, noradrenaline, hypothalamus-hypofysebijnieras, corticosteroïden, adaptatie, angst, depressie, geheugen, hersenen, kwetsbaarheid

KENNISTOETS 1 STUDIEPUNT

Het is bijna 5 uur en u staat op het punt om van uw werk naar huis te gaan. U heeft een prima dag gehad. Datgene wat u van plan was om te doen, heeft u afgerond en u heeft zelfs al wat werk afgerond dat eigenlijk pas morgen gedaan had moeten worden. Vanavond wacht een heerlijke sportavond. U pakt uw spullen, sluit de deur en loopt naar buiten. Nog nagenietend van de dag en met een opgeruimd gevoel steekt u de weg over. Daarbij kijkt u niet goed uit en in een flits gebeurt het. U wordt bijna aangereden door een auto. U reageert net op tijd door weg te springen, en u komt niet in aanraking met de auto. Met u is gelukkig niets aan de hand, maar u bent wel enorm geschrokken. Uw hart bonst in uw keel. Wat is er gebeurd?

FYSIOLOGIE

Wanneer we worden blootgesteld aan een stressvolle gebeurtenis zoals hiervoor beschreven, vindt er een aantal reacties in het lichaam plaats. Allereerst wordt het autonome zenuwstelsel geactiveerd.¹ Het gevolg is dat hormonen zoals adrenaline en noradrenaline vanuit het bijniermerg aan het bloed worden afgegeven. Adrenaline en noradrenaline binden aan hun receptoren en

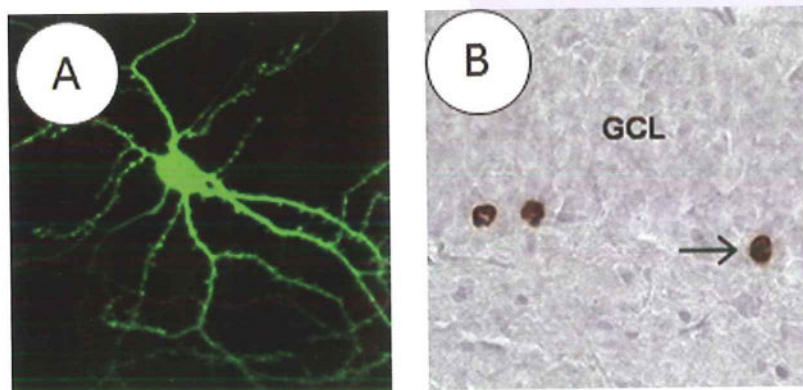


Figuur 1 Autonome zenuwstelsel en hypothalamus-hypofysebijnieras (HPA-as). Stress zorgt voor activering van het autonome zenuwstelsel en de HPA-as. Dit zorgt voor afgifte van (nor)adrenaline en corticosteroiden vanuit de bijnier. Voor details, zie de tekst.

beïnvloeden via deze receptoren de werking van een aantal orgaansystemen in het lichaam, waaronder het hart, de bloedvaten en de ademhaling. Dat is ook de reden dat u uw hart in uw keel voelt kloppen wanneer u bent geschrokken, zoals in het voorbeeld hiervoor. Wanneer u schrikt voelt u uw ademhaling versnellen, de bloeddruk stijgt en het hart klopt sneller. Deze veranderingen vinden zeer snel plaats (binnen seconden) en zijn belangrijk, omdat ze mensen in staat stellen om snel, actief en adequaat te reageren op een bepaalde stressvolle gebeurtenis (figuur 1). Daarnaast zorgt stress voor activering van een klein hersengebied: de locus coeruleus (LC). Activering van cellen in de LC zorgt voor de afgifte van noradrenaline in hersengebieden die zijn betrokken bij leer- en geheugenprocessen (zoals de amygdala, hippocampus en prefrontale cortex). Hierdoor kan stress ook effect hebben op de werking van het geheugen (dit wordt later besproken).

Tegelijkertijd met de activering van het autonome zenuwstelsel wordt een systeem geactiveerd dat trager werkt: het hypothalamus-hypofysebijnier(HPA-) systeem. Een stressvolle gebeurtenis stimuleert de afgifte van corticotropin releasing hormone (CRH) vanuit de hypothalamus. Dit hormoon werkt samen met vasopressine (AVP) en stimuleert de afgifte van adrenocorticotroophormoon (ACTH) vanuit de hypofyse. ACTH stimuleert de afgifte van corticosteroiden vanuit de bijnierschors (figuur 1). Deze hormonen

zorgen onder andere voor veranderingen in de glucosehuishouding (stimuleren de gluconeogenese). Hierdoor komt er brandstof vrij die nodig is om actief te kunnen reageren op een stressvolle situatie. Daarnaast remmen deze hormonen onder andere het immuunsysteem. Dit kan worden gezien als een aanpassing, omdat hierdoor minder energie gaat naar plaatsen waar deze op dat moment niet echt nodig is. De activering van de HPA-as verloopt trager dan de activering van het autonome zenuwstelsel. Corticosteroidspiegels stijgen binnen enkele minuten nadat een individu is blootgesteld aan een stressvolle situatie. Deze hormonen regelen hun eigen afgifte door na een stressvolle gebeurtenis de afgifte van CRH en ACTH te remmen. Hierdoor zijn corticosteroidspiegels ongeveer één tot twee uur na afloop van een stressvolle gebeurtenis weer genormaliseerd.² Corticosteroiden worden dus langzaam afgegeven, maar kunnen langdurig werken. Ze zijn niet alleen relatief lang aanwezig in het bloed (langer dan adrenaline en noradrenaline), maar kunnen ook langdurige effecten hebben, doordat ze de expressie van genen in (hersenen)cellen beïnvloeden. Recent is ook aangetoond dat deze hormonen relatief snel kunnen werken, doordat ze binden aan receptoren die zich in de celmembraan bevinden. Het is belangrijk te realiseren dat de HPA-as en het autonome zenuwstelsel op een aantal niveaus samenwerken, om ervoor te zorgen dat de werking van verschillende essentiële organen (en hersenen) optimaal wordt afgestemd, zodat een indi-



Figuur 2 Stress, hersencellen en neurogenese. Hersencellen vormen grote netwerken door hun uitgebreide vertakkingen (A). Daarnaast kunnen in volwassen hersenen ook nog nieuwe cellen worden geboren (B, bruine cell. GCL betekent: granulaire cellaag in de gyrus dentatus). Langdurige stress zorgt voor een afname van de vertakkingen van volwassen hersencellen in de hippocampus, en onderdrukt de aanmaak van nieuwe hersencellen.

vidu goed kan omgaan met stressvolle gebeurtenissen.^{3,4}

IS STRESS GOED OF SLECHT?

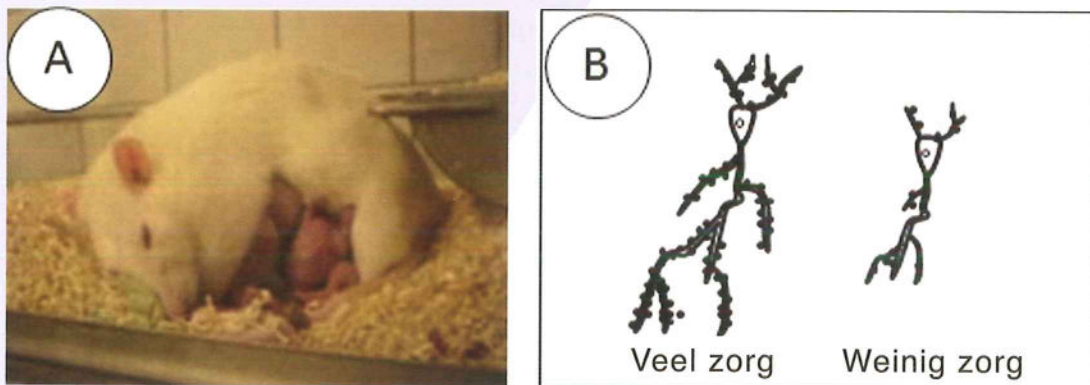
In onze maatschappij worden we regelmatig geconfronteerd met gebeurtenissen en situaties die we als stressvol ervaren. Deze gebeurtenissen kunnen fysiek of psychologisch van aard zijn en worden vooral als stressvol ervaren wanneer ze oncontroleerbaar en/of onvoorspelbaar zijn. De reactie op stressvolle situaties en afgifte van stresshormonen zijn essentieel voor optimale aanpassing aan veranderende omstandigheden zoals hiervoor beschreven. Er zijn echter ook sterke aanwijzingen dat stress een risicofactor is voor bepaalde personen om ziek te worden en psychiatrische aandoeningen te ontwikkelen.² Het beleven van zeer stressvolle en traumatische gebeurtenissen kan bij bepaalde personen aanleiding geven tot flashbacks en nachtmerries, en leiden tot het posttraumatische stresssyndroom (PTSS). Denk aan militairen die worden uitgezonden naar oorlogsgebieden, ambulancepersoneel dat wordt geconfronteerd met ernstige situaties of personen die traumatische gebeurtenissen in de eigen omgeving meemaken.

Langdurige blootstelling aan stressvolle situaties kan negatieve consequenties hebben. Langdurig verhoogde corticosteroidspiegels en chronische stress zorgen ervoor dat glucosespiegels ook langdurig hoog zijn. Dit leidt tot diabetesachtige symptomen. Ook het immuunsysteem wordt onder deze omstandigheden langdurig onderdrukt, waardoor de kwetsbaarheid voor ziekten toeneemt. Daarnaast is stress een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van depressie² en zijn er aanwijzingen dat veranderde corticosteroidspiegels gerelateerd zijn aan deze ziekte. Zo heeft een groot aantal mensen

(maar niet alle) die lijden aan een depressie een verhoogde activiteit van de HPA-as en verhoogde corticosteroidspiegels in het bloed. Bovendien zijn stoffen die ervoor zorgen dat corticosteroiden niet kunnen aangrijpen op hun receptoren, efficiënt om bepaalde vormen van depressie te behandelen.²

STRESS, STRESSHORMONEN EN GEHEUGEN

Stressvolle situaties worden over het algemeen goed onthouden.⁵ Vanuit evolutionair oogpunt is dit belangrijk, omdat hierdoor in de toekomst adequaat kan worden omgegaan met vergelijkbare situaties. Indien u terugkeert naar de plek waar u bijna een aanrijding met de auto heeft gehad, zult u de volgende keer wel goed uitkijken; u heeft de gebeurtenis en plaats waar het bijna-ongeluk is gebeurd goed onthouden. Uit dierexperimentele en humane studies weten we dat corticosteroiden een belangrijke rol spelen bij het aanleren en vasthouden van informatie die emotioneel geladen is. In verschillende leertaken is gevonden dat corticosteroiden de herinnering aan die situatie sterker maken indien deze stoffen worden toegediend of afgegeven nadat een milde stressvolle leertaak is volbracht. Corticosteroiden werken samen met adrenaline en noradrenaline om deze emotionele herinneringen optimaal te onthouden.⁵ Bevorderen deze stoffen de leer- en geheugenprocessen dan altijd op een positieve manier? Nee. Er zijn verschillende studies bij mensen en dieren die aantonen dat stressvolle situaties de mogelijkheid om aangeleerde informatie op te roepen (retrieval) verslechteren.^{6,7} Ook bij deze effecten zijn corticosteroiden betrokken. Corticosteroiden kunnen dus leer- en geheugenprocessen zowel bevorderen als onderdrukken.⁵ Dat laatste is mogelijk relevant in de kliniek. Er zijn verschillende studies die suggereren dat corticosteroiden de angst



Figuur 3 Moederzorg en hersenen. Knaagdieren zorgen uitstekend voor hun nakomelingen. Er zijn aanwijzingen dat nakomelingen die minder zorg krijgen na de geboorte, minder uitgebreide hersencellen hebben in de hippocampus. De dieren die minder zorg hebben gekregen, zijn ook minder goed in het oplossen van ruimtelijke geheugentaken.

voor fobieën kunnen reduceren, indien ze aan mensen worden toegediend voordat de herinnering aan die fobie wordt opgeroepen.⁸ Niet alleen kortdurende stressvolle situaties hebben effect op het geheugen. Er zijn sterke aanwijzingen dat blootstelling aan langdurig stressvolle situaties het aanleren van nieuwe informatie verslechtert, zowel bij mensen⁹ als bij dieren.¹⁰

STRESS EN PLASTICITEIT IN DE HERSENEN

Een belangrijke vraag is hoe de effecten van stress op geheugen tot stand komen. Voor het opslaan van informatie in de hersenen is de communicatie tussen hersencellen belangrijk. De communicatie tussen hersencellen verloopt via specifieke plaatsen: synapsen. Er zijn sterke aanwijzingen dat stress en stresshormonen deze synapsen beïnvloeden en daardoor de communicatie tussen hersencellen versterken en ervoor zorgen dat informatie goed wordt opgeslagen.⁴ Toch kan stress de informatieopslag ook verslechteren. We weten eigenlijk nog niet zo goed hoe dit komt. Een van de opvattingen is dat het moeilijker is om informatie op te slaan in hersenen die al eerder zijn blootgesteld aan een stressvolle gebeurtenis.

Indien stressvolle gebeurtenissen langer duren en vaker voorkomen dan heeft dat ook grote impact op de hersenen. Onder deze omstandigheden is de HPA-as langdurig geactiveerd en staan de hersenen langdurig bloot aan hoge corticosteroïdspiegels. Dit verslechtert de communicatie tussen hersencellen in gebieden die betrokken zijn bij leren en geheugen.¹¹ Daarnaast heeft langdurige stress effect op de structuur van de hersenen. Met name in gebieden die betrokken zijn bij ruimtelijk geheugen en besluitvormingsprocessen zorgen langdurige stress en verhoogde stresshormoonspiegels ervoor dat hersencellen krimpen.^{9,12} Daarnaast worden in onze (volwassen) hersenen hersencellen geboren in gebieden

die betrokken zijn bij leren en geheugen. Dit proces heet neurogenese en wordt onderdrukt door stress (figuur 2).

STRESS EN KWETSBAARHEID

Zoals beschreven is de reactie op een stressvolle gebeurtenis van groot belang om adequaat met die situatie om te gaan. Daarbij is stress, en met name traumatische stress en chronische stress een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van aandoeningen zoals depressie, angststoornissen en PTSS.¹³ Toch is niet iedereen even kwetsbaar voor deze ziekten. Sommige mensen kunnen zich moeilijk aanpassen aan stressvolle gebeurtenissen en vertonen reacties op stress die niet adequaat zijn. Andere mensen worden blootgesteld aan vergelijkbare situaties, maar passen zich moeiteloos aan en hebben eigenlijk nergens last van. Een belangrijke vraag is daarom waar deze verschillen in kwetsbaarheid vandaan komen.

Individuele verschillen in het omgaan met stressvolle gebeurtenissen komen voort uit een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren die op een complexe manier met elkaar samenwerken. Studies naar interacties tussen genen en omgevingsfactoren zijn daarom van groot belang om de kwetsbaarheid van het brein voor stressvolle gebeurtenissen beter te begrijpen.

DE ROL EN EFFECTEN VAN OMGEVINGSFACTOREN

Er zijn aanwijzingen dat negatieve gebeurtenissen (stress) in het vroege leven de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van angststoornissen, PTSS en depressie vergroten. Dierexperimentele studies zijn nodig om deze relatie direct te bestuderen. Studies waarin knaagdieren worden bestudeerd die na hun geboorte meer of minder zorg hebben gekregen van hun moeder laten zien dat minder zorg gepaard gaat met een toegenomen activiteit van de HPA-as in vergelijking met dieren die

wel veel zorg hebben gekregen.^{14,15} Volwassen dieren die weinig zorg na de geboorte hebben gekregen, hebben minder complexe hersencellen in de hippocampus, en presteren ook minder goed in leertaken waarin ze zich moeten oriënteren aan de hand van omgevingsfactoren (ruimtelijk geheugen) (figuur 3).

Niet alle leer- en geheugenprocessen verlopen echter slecht bij dieren die weinig zorg hebben ontvangen. Deze dieren onthouden emotionele gebeurtenissen juist erg goed. Vergelijkbare bevindingen zijn gedaan in studies waarin nakomelingen zijn blootgesteld aan stress gedurende de vroege postnatale periode.¹⁶ Deze studies laten zien dat de periode na de geboorte (waarin de hersenen nog volop in ontwikkeling zijn) een periode is waarin de hersenen zeer gevoelig zijn en dat (negatieve) omgevingsfactoren in deze periode de activiteit van de HPA-as, de hersenen en leer- en geheugenprocessen langdurig kunnen beïnvloeden. Effecten van vroege levenservaringen op de hersenen worden niet alleen in dierexperimenten gevonden, maar ook humane studies laten zien dat de vroege postnatale periode een kwetsbare periode is voor de ontwikkeling van de hersenen en gedrag.

AFSLUITING

Hoewel stress een negatieve klank heeft, heeft dit artikel hopelijk duidelijk gemaakt dat de reactie op een stressvolle gebeurtenis een belangrijk mechanisme is om met (soms onvermijdbare) veranderende omstandigheden om te gaan. Stress kan echter ook negatieve consequenties hebben voor kwetsbare personen, met name indien stress onvoorspelbaar, oncontroleerbaar en langdurig is. Zowel voor patiënten als mensen die werkzaam zijn in de gezondheidszorg is het belangrijk om dit omslagpunt in de gaten te houden.

LITERATUUR

1. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-52.
2. Kloet ER de, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Neuroscience Reviews* 2005;6:463-75.
3. Roozendaal B, Okuda S, Zee EA van der, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6741-6.
4. Krugers HJ, Karst H, Joëls M. Interactions between noradrenaline and corticosteroids in the brain: from electrical activity to cognitive performance. *Front Cell Neurosci* 2012;6:15.
5. Joëls M, Pu Z, Wiegert O, Oitzl MS, Krugers HJ. Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn Sci* 2006;10:152-8.
6. Quervain DJ de, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998;394:787-90.
7. Quervain DJ de, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 2000;3:313-4.
8. Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehler U, Roozendaal B, Quervain DJ de. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5585-90.
9. Lupien SJ, Leon M de, Santi S de, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998;1:69-73.
10. Krugers HJ, Douma BR, Andringa G, Bohus B, Korf J, Luiten PG. Exposure to chronic psychosocial stress and corticosterone in the rat: effects on spatial discrimination learning and hippocampal protein kinase C immunoreactivity. *Hippocampus* 1997;7: 427-36.
11. Yuen EY, Wei J, Liu W, Zhong P, Li X, Yan Z. Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex. *Neuron* 2012;73:962-77.
12. Joëls M, Karst H, Alfarez D, Heine VM, Qin Y, Riel E van, Verkuyl M, Lucassen PJ, Krugers HJ. Effects of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus. *Stress* 2004;7:221-31.
13. Yehuda R, Golier JA, Tischler L, Harvey PD, Newmark R, Yang RK, Buchsbaum MS. Hippocampal volume in aging combat veterans with and without post-traumatic stress disorder: relation to risk and resilience factors. *J Psychiatr Res* 2006;41:435-45.
14. Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 2007;13:269-77.
15. Champagne DL, Bagot RC, Hasselt F van, Ramakers G, Meaney MJ, Kloet ER de, Joëls M, Krugers H. Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *J Neurosci* 2008;28:6037-45.
16. Oomen CA, Soeters H, Audureau N, Vermunt L, Hasselt FN van, Manders EM, Joëls M, Lucassen PJ, Krugers H. Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. *J Neurosci* 2010;30:6635-45.