

Wetenschap

Zorg voor de Hersenen

Door Harm Krugers



Harm Krugers werkt als Universitair Hoofddocent bij het Swammerdam Instituut voor levenswetenschappen. Hij onderzoekt hoe stressvolle gebeurtenissen de werking van het geheugen beïnvloeden en is met name geïnteresseerd in de vraag waarom sommige mensen kwetsbaar zijn voor stressvolle gebeurtenissen terwijl anderen juist veerkracht tonen. Om dit te begrijpen onderzoekt hij hoe omgevingsfactoren de werking van hersencellen beïnvloeden, wat de onderliggende mechanismen zijn en wat de consequenties zijn voor gedrag. Daarnaast is hij opleidingsdirecteur van de Research Master Brain and Cognitive Sciences (Universiteit van Amsterdam), secretaris van de Neurofederatie en bestuurslid van de European Brain and Behavioral Society (EBBS).

Samenvatting

Na de geboorte zijn hersenen nog volop in ontwikkeling en erg gevoelig voor omgevingsfactoren. Gebeurtenissen die gedurende deze periode optreden kunnen langdurige gevolgen hebben voor de structuur en functioneren van de hersenen. Een belangrijke omgevingsfactor is de relatie tussen ouder en kind: de kwaliteit en hoeveelheid zorg voor kinderen kan langdurige gevolgen hebben voor cognitieve en emotionele ontwikkelingen. Negatieve (stressvolle) ervaringen gedurende de periode na de geboorte zijn een risicofactor om op latere leeftijd stress-gerelateerde aandoeningen te ontwikkelen. In dit artikel zullen deze effecten en onderliggende mechanismen verder aan bod komen.

Inleiding

De periode rondom de geboorte is een kritische periode voor de ontwikkeling van de hersenen. De hersenen zijn volop in ontwikkeling en systemen die ervoor zorgen dat we met stressvolle situaties kunnen omgaan worden in deze periode "geprogrammeerd". Deze kritische periode betreft de periode voor de geboorte (de embryonale fase, waarin een individu zich grotendeels ontwikkelt) maar ook de periode na de geboorte (postnatale periode) waarin omgevingsfactoren langdurige gevolgen kunnen hebben voor de ontwikkelingen van de hersenen, cognitieve processen en emotionaliteit. Stressvolle gebeurtenissen tijdens de zwangerschap (bijvoorbeeld een verslaafde ouder, armoede) kunnen leiden tot structurele veranderingen in de hersenen en zijn geassocieerd met een verhoogd risico voor nakomelingen om psychiatrische aandoeningen zoals depressie, angststoornissen, schizofrenie en autisme te ontwikkelen (5, 8, 10).

De kwetsbaarheid om psychopathologie te ontwikkelen is dus niet alleen afhankelijk van genen, maar ook van omgevingsfactoren in de postnatale periode

Niet alleen de periode waarin een kind in de baarmoeder zit is echter een kritische fase; ook na de geboorte zijn de hersenen nog in ontwikkeling. Gedurende deze periode is een kind grotendeels afhankelijk van de zorg die het krijgt van ouders. Er is dan ook veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen zorg voor kinderen en de ontwikkeling van de hersenen en gedrag op latere leeftijd (10). Er zijn sterke aanwijzingen dat de kwaliteit en hoeveelheid zorg de ontwikkeling van de hersenen kan beïnvloeden. Negatieve ervaringen na de geboorte (emotionele verwaarlozing, misbruik) kunnen langdurige consequenties hebben voor de structuur van hersengebieden die betrokken zijn bij geheugen en emoties. Uit humane studies blijkt bijvoorbeeld dat het volume van de hippocampus en prefrontale cortex kleiner is bij volwassenen die een geschiedenis hebben waarin emotionele verwaarlozing heeft plaatsgevonden (10, 14). Ook zijn er studies die aantonen dat de activiteit van de hippocampus en cognitieve prestaties anders is bij kinderen die zijn opgevoed in weeshuizen (3). Deze effecten lijken te herstellen indien interventie vroeg plaatsvindt: indien kinderen op tijd in families worden geplaatst zorgt dat voor verbetering van leer- en

geheugenprocessen. Daarnaast heeft emotionele verwaarlozing ook gevolgen voor de amygdala (hersengebied betrokken bij emoties). Bij personen met een geschiedenis van emotionele verwaarlozing is de activiteit van de amygdala bij deze personen juist toegenomen (15). Ook zijn er aanwijzingen dat het volume van de amygdala groter is van kinderen die worden opgevoed door een moeder met depressieve klachten (11).

Deze studies laten zien dat de postnatale periode een gevoelige periode is waarin kwaliteit van zorg voor kinderen grote gevolgen kan hebben voor de ontwikkeling en werking van de hersenen en een belangrijke rol speelt bij het risico om psychiatrische aandoeningen op latere leeftijd te ontwikkelen. Hoe lang deze periode duurt is moeilijk vast te stellen. De kwetsbaarheid om psychopathologie te ontwikkelen is dus niet alleen afhankelijk van genen, maar ook van omgevingsfactoren in de postnatale periode. Deze periode bepaalt daarmee niet alleen de kwetsbaarheid, maar ook de veerkracht (resiliency) waarmee mensen met bepaalde situaties kunnen omgaan: de ene persoon is in turbulente omstandigheden veerkrachtig terwijl een andere persoon daaraan bezwijkt.

Het is belangrijk om te begrijpen hoe deze effecten tot stand komen. De causale relatie tussen omgevingsfactoren (zoals zorg) en pathologie op latere leeftijd is in humane studies lastig vast te stellen: retrospectieve beschrijvingen kunnen subjectief zijn en longitudinale studies kunnen worden beïnvloed door individuele genetische verschillen. Diermodellen zijn daarom nodig om het causale verband te leggen tussen vroege levenservaringen en langdurende cognitieve en emotionele veranderingen; om in detail vast te stellen wat er in de hersenen verandert; en om te begrijpen hoe deze veranderingen tot stand komen.

Belangrijke vragen waar momenteel onderzoek aan wordt gedaan zijn: (1) waarom is de vroege periode zo'n gevoelige periode? (2) wat doen negatieve ervaringen met de ontwikkeling van de hersenen? (3) hoe resulteert dat in psychopathologie? (4) zijn deze effecten permanent?

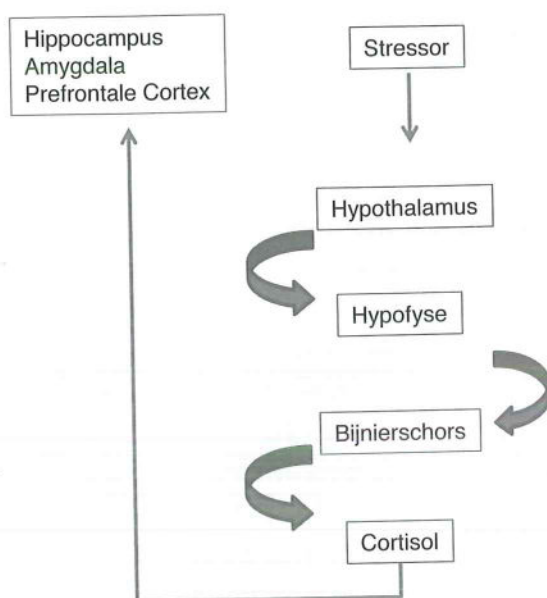
Naast de neuronale ontwikkeling van de hersenen is de periode na de geboorte ook belangrijk omdat daarin de gevoeligheid voor stressvolle gebeurtenissen op latere leeftijd wordt bepaald

Waarom is de periode na de geboorte een gevoelige periode? Gedurende de periode na de geboorte zijn hersenen van mensen en dieren nog volop in ontwikkeling. Dat geldt onder andere voor gebieden die betrokken zijn bij leren en geheugen (hippocampus, prefrontale cortex), maar ook voor gebieden die betrokken zijn bij emoties (amygdala). Bij knaagdieren is bijvoorbeeld vastgesteld dat er massaal sprake van geboorte van nieuwe hersencellen (neurogenese) in de hippocampus (7). Dit proces neemt af naarmate dieren ouder worden, maar ook bij volwassen dieren worden nieuwe hersencellen geboren en dit proces kan zelfs op latere leeftijd worden gestimuleerd (onder andere door fysieke inspanning). De geboorte van nieuwe hersencellen vindt ook bij mensen plaats. Deze nieuwe cellen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol bij leren en geheugen. Daarnaast is de vroege periode een periode waarin contacten tussen hersencellen worden aangelegd. Ook dit proces (synaptogenese) kan op latere leeftijd nog plaatsvinden, maar is vooral prominent gedurende de vroege ontwikkeling. Ook dit proces is essentieel voor de werking van de hersenen.

Naast de neuronale ontwikkeling van de hersenen (aanleg en geboorte van hersencellen) is de periode na de geboorte ook belangrijk omdat daarin de gevoeligheid voor stressvolle gebeurtenissen op latere leeftijd wordt bepaald (geprogrammeerd). Zoals in box 1 is beschreven wordt cortisol (mensen) en corticosteron (knaagdieren) afgegeven als reactie op een stressvolle gebeurtenis. Deze reactie is belangrijk omdat dit individuen in staat stelt om adequaat om te gaan met die stressvolle gebeurtenis (1, 4, 6). Gedurende de eerste drie weken na de geboorte vindt deze reactie bij knaagdieren echter niet plaats. Deze periode wordt de stress-hyporesponsieve-periode (SHRP) genoemd. Ook bij mensen komt deze SHRP voor en duurt mogelijk gedurende de jeugd (10; er is weinig onderzoek gedaan naar de precieze periode). Zoals in box 1 is beschreven is de afgifte van cortisol/corticosteron een aanpassing. Een langdurige toename in corticosteroid spiegels heeft echter negatieve consequenties. Het zorgt ervoor dat glucose spiegels langdurig hoog zijn (diabetes-achtige symptomen) en het immuunsysteem wordt onder deze omstandigheden langdurig onderdrukt waardoor de kwetsbaarheid voor ziekten toeneemt. Daarnaast zorgt langdurige verhoging van corticosteron spiegels bij proefdieren voor een afname in communicatie tussen hersencellen in gebieden die betrokken zijn bij leren en geheugen (16); verslechtert het geheugenprocessen (9) en zorgt het ervoor dat hersencellen krimpen (7). Bovendien onderdrukken langdurig hoge corticosteron spiegels de geboorte van nieuwe hersencellen (neurogenese). Gedurende de SHRP zijn de zich ontwikkelende hersenen dus beschermd tegen hoge corticosteroid spiegels.

Box 1

Wanneer we worden blootgesteld aan een stressvolle gebeurtenis wordt het hypothalamus hypofyse bijnier (HPA) systeem geactiveerd. Een stressvolle gebeurtenis stimuleert de afgifte van corticotropin releasing hormoon (CRH) vanuit de hypothalamus. CRH stimuleert de afgifte van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) vanuit de hypofyse. ACTH stimuleert de afgifte van corticosteroiden vanuit de bijnierschors (Figuur 1).

Figuur 1

**Minder zorg / Lagere sociaal Economische status:
Hogere Cortisol spiegels**

Wat doen negatieve ervaringen met de ontwikkeling van de hersenen?

Gevoeligheid voor stress

Er zijn verschillende modellen om de effecten van zorg op nakomelingen te bestuderen bij knaagdieren. In deze modellen kan de hoeveelheid zorg die nakomelingen krijgen worden vastgesteld en kan nauwkeurig het effect hiervan op gedrag, hersenontwikkeling en stress-gevoeligheid worden bepaald. Uit dit onderzoek blijkt dat de aanwezigheid van de moeder van groot belang is om de SHRP in stand te houden. Minder zorg en afwezigheid van de moeder gedurende de periode kort na de geboorte zorgt voor hoge corticosteroid spiegels bij knaagdieren. Er zijn aanwijzingen dat ook bij mensen deze SHRP sterk onder invloed staat van ouderlijke zorg en sociale context. Kwalitatief minder zorg op jonge leeftijd gaat dus gepaard met verandering in cortisol spiegels (10).

De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan om te begrijpen

hoe het effect van meer / minder zorg op de stressgevoeligheid tot stand komt. De afgifte van cortisol wordt onder andere gereguleerd door eiwitten (glucocorticoid receptoren) waar stresshormonen aan binden. Er zijn sterke aanwijzingen dat de hoeveelheid zorg de activiteit van genen – en daarmee de hoeveel eiwitten – reguleert. Meer zorg gaat gepaard met meer receptoren en minder zorg met minder receptoren waar stresshormonen aan kunnen binden. Het gevolg is dat na een stressvolle gebeurtenis de cortisol spiegels minder hoog zijn bij dieren die veel zorg hebben gehad, in vergelijking met dieren die minder zorg hebben gehad (12).

Ontwikkeling van hersenen en gedrag

Zorg heeft niet alleen consequenties voor de stress-gevoeligheid op latere leeftijd. 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) (2). Vergelijkbare bevindingen zijn gedaan in studies waarin nakomelingen zijn blootgesteld aan stress gedurende de vroege postnatale periode (13). Deze studies laten in detail zien dat zorg grote consequenties heeft voor de ontwikkeling van de hersenen. Deze bevindingen komen overeen met volume veranderingen in hersengebieden na minder zorg in humane studies. Niet alle leer- en geheugenprocessen verlopen echter slecht bij dieren die weinig zorg hebben ontvangen. Deze dieren onthouden emotionele gebeurtenissen juist erg goed. Een belangrijke vraag is wat dit betekent. Het zou kunnen zijn dat individuen die in een negatieve omgeving opgroeien daar later mee leren omgaan (veerkracht), het zou ook kunnen dat dit een risico oplevert om emotionele situaties (te) goed te onthouden (kwetsbaar). Over het algemeen wordt gevonden dat dieren die minder zorg hebben gehad angstiger zijn, iets wat overeenkomt met studies in mensen (5). In de toekomst is het belangrijk om verder te bestuderen wat de consequenties zijn voor andere vormen van gedrag: wat is het effect van zorg op besluitvorming, sociaal gedrag, beloning.

Zijn effecten permanent?

Dierexperimentele studies laten deze studies zien dat de periode na de geboorte een fase is waarin de hersenen zeer gevoelig zijn voor omgevingsfactoren en dat de hoeveelheid zorg voor nakomelingen de ontwikkeling van de hersenen, gedrag en stress/gevoeligheid langdurig kunnen beïnvloeden. Een belangrijke vraag is of deze veranderingen permanent zijn.

- (1) Uit dierexperimentele studies blijkt dat de (toegenomen) stress-gevoeligheid bij nakomelingen van moeders die weinig zorg geven kan worden voorkomen indien de nakomelingen opgroeien bij moeders die veel zorg geven. Dat geldt ook voor angstgedrag en leer- en geheugenprocessen. Deze bevindingen komen overeen met studies die zijn gedaan naar leren en geheugen bij kinderen die opgroeien in weeshuizen en later worden opgenomen in families (5, 8, 12).
- (2) Zoals hierboven beschreven heeft de hoeveelheid maternale zorg effect op de stress gevoeligheid. Dit effect wordt veroorzaakt doordat zorg effect heeft op de activiteit van bepaalde genen. De activiteit van genen kan worden beïnvloed door farmaca (hoewel er vraagtekens bestaan over de specificiteit); dit kan de effecten van zorg op gedrag (angstgedrag) en stressgevoeligheid normaliseren (12).

Conclusie

Gedurende de postnatale periode kunnen omgevingsfactoren – zoals zorg – langdurig effecten hebben op de ontwikkeling van de hersenen, stressgevoeligheid en gedrag. Deze omgevingsfactoren – in combinatie met genetische factoren – bepalen de

kwetsbaarheid (en veerkracht) om psychiatrische aandoeningen te ontwikkelen. Het is belangrijk om beter te begrijpen hoe deze effecten tot stand komen. Aan de andere kant zijn deze inzichten belangrijk om daar waar nodig stimuleringsprogramma's te ontwikkelen die ervoor zorgen dat optimale zorg gedurende de postnatale periode kan worden gerealiseerd.

Referenties

- 1) Chrousos GP, Gold PW. *JAMA* 267: 1244-1252 (1992)
- 2) Champagne DL, Bagot RC, van Hasselt F, Ramakers G, Meaney MJ, et al., *J Neurosci* 28: 6037-6045 (2008)
- 3) Chugani HT, Behen ME, Muzik O, Juhasz C, Nagy F et al., *Neuroimage* 14: 1290-1302 (2001)
- 4) De Kloet ER, Joëls M, Holsboer E. *Nature Neuroscience Reviews* 6: 463-475 (2005)
- 5) Hackman DA, Farah MJ, Meaney MJ. *Nature Rev Neurosci* 11: 651-659 (2010)
- 6) Joëls M, Pu Z, Wiegert O, Oitzl MS, Krugers HJ *Trends Cogn Sci*. 10:152-158 (2006)
- 7) Joëls M, Karst H, Alfarez D, Heine VM, Qin Y et al., *Stress* 7: 221-231 (2004)
- 8) Kaplan G, Turrell G, Lynch J, Everson S, Helkala E, et al., *Int J Epidemiol* 30: 256-263 (2001)
- 9) Krugers HJ, Douma BR, Andringa G, Bohus B, Korf J, et al., *Hippocampus* 7: 427-436 (1997)
- 10) Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. *Nature Rev Neurosci* 10: 434-445 (2009)
- 11) Lupien SJ, Parent S, Evans AC, Tremblay RE, Zelazo PD, et al., *Proc Natl Acad Sci* 108: 14324-14329 (2011)
- 12) Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. *Trends Mol Med*. 13: 269-277 (2007)
- 13) Oomen CA, Soeters H, Audureau N, Vermunt L, van Hasselt FN, et al., *J Neurosci* 30: 6635-6645 (2010)
- 14) Van Harmelen AL, Van Tol MJ, Van der Wee NJA, Veltman DJ, Aleman A, et al., *Biol Psychiatry* 68: 832-838 (2010)
- 15) Van Harmelen AL, Van Tol MJ, Demenescu LR, Van der Wee NJA, Veltman DJ, et al., *Soc Cogn Affect Neurosci*. (2012)
- 16) Yuen EY, Wei J, Liu W, Zhang P, Li X, Yan Z. *Neuron* 73: 962-977 (2012)

Reageren? keerpunt@nvpa.org

