

WAAROM ZEBRA'S
GEEN MAAGZWEREN KRIJGEN

ROBERT
SAPOLSKY

Waarom
zebra's geen
maagzweren
krijgen

De veelgeprezen gids over stress,
stressgerelateerde aandoeningen
en hoe je ermee kunt omgaan

Oorspronkelijke titel: Why zebra's don't get ulcers.
Copyright © 1994, 1998 by W. H. Freeman,
and 2004 by Robert M. Sapolsky. All rights reserved.
First published in 1994 by W. H. Freeman and Company
Published by arrangement with St. Martin's Publishing Group.

Deze uitgave kwam tot stand door bemiddeling van
Sebes Bisseling Kleuver Literary Agency te Amsterdam.



BORGERHOFF
& LAMBERIGTS

*Voor Lisa, mijn beste vriendin,
die mijn leven heeft vervolledigd.*

Voorwoord	11	Neurotische ouders: opgepast!	106
Waarom krijgen zebra's geen maagzweren?	17	Prenatale stress	107
Enkele inleidende concepten	20	Postnatale stress	112
Allostase: homeostase XL	25	Skeletgroei en stressgerelateerde dwerggroei	114
Wat je lichaam doet om zich aan te passen aan een acute stressor	27	De mechanismen achter stressdwerggroei	118
Klieren, kippenvel en hormonen	36	Stress en de afgifte van groeihormoon bij mensen	122
Stress en het autonome zenuwstelsel	37	Nu is het wel genoeg	125
Het brein, de opperklier	41	Groei en groeihormoon bij volwassenen	127
De hormonen van de stressreactie	47	Het L-woord	129
Nog een beetje moeilijker	50	Seks en voortplanting	133
Herseninfarct, hartverstricking en voodoo-dood	53	Mannen: testosteron en slappe erecties	133
De cardiovasculaire stressreactie	53	De hyena, uw vriend	140
Chronische stress en hart- en vaatziekten	57	Vrouwen: langere cycli en uitblijvende menstruatie	142
Plotse hartdood	65	Vrouwen: verstoord libido	148
Fatale pleziertjes	67	Stress en hightechbevruchting	150
Vrouwen en hartaandoeningen	68	Miskraam, psychogene abortus en voortijdige bevalling	152
Voodoo-dood	70	Hoe schadelijk is stress voor de vrouwelijke voortplanting?	155
Persoonlijkheid en hartaandoeningen: een heel korte inleiding	72	Immuniteit, stress en ziekte	158
Stress, metabolisme en de liquidatie van je activa	73	Basisprincipes van het immuunsysteem	159
Energie op de rekening zetten	73	Hoe remt stress de immuunfunctie?	166
De bankrekening leeghalen: energiemobilisatie in stresssituaties	76	Waarom onderdrukt stress de immuunfunctie?	167
Waarom worden we dan ziek?	77	Verrassing!	169
Jeugddiabetes	79	Chronische stress en ziekterisico	175
Diabetes bij volwassenen	82	Het verband tussen stress en ziekte: de test	180
Syndroom X	84	Aids	184
Maagzweren, diarree en ijsjes	86	Kun je kanker krijgen van stress?	187
Stress en voedselconsumptie	86	Kanker en wonderen	195
Appels en peren	91	Een grotesk stukje medische geschiedenis	199
De stoelgang op gang	92	Stress en pijn	202
Opstand in de darmen	94	De basisprincipes van pijnwaarneming	203
Stress en functionele gastro-intestinale aandoeningen	95	Sensorische modulatie van de pijnperceptie	205
Maagzweren	98	Pijn die langer aanhoudt dan normaal	208
Dwerggroei en het belang van moeders	105	Geen brein, geen pijn	209
Hoe we groeien	105	Stress en gevoelloosheid	211
		Waarom doet muziek in de wachtzaal van de tandarts pijn?	215
		Pijn en chronische stress	217

Stress en het geheugen	219
Hoe werkt ons geheugen ook alweer?	221
Je geheugen verbeteren bij stress	227
Angst: een voorproefje	230
En wanneer stress te lang aanhoudt	230
De schadelijke effecten van stress in de hippocampus	233
Wat met schade aan de menselijke hippocampus?	238
 Stress en lekker slapen	 245
De basisprincipes van slaap	246
Slaaptekort = stressfactor	252
Stress, stoorzender in bed	255
Van A komt B komt A komt B komt...	256
 Oud worden en doodgaan	 258
Oudere organismen en stress	262
Waarom je bijna nooit oude zalmen ziet	264
Chronische stress en het verouderingsproces in de mainstream	266
 Waarom is psychologische stress zo stresserend?	 271
De bouwstenen van psychologische stressoren	274
Niet zo snel	284
Voorspelbaarheid	286
Controle	288
 Stress en depressie	 291
De symptomen	292
De biologie van depressie	298
Stress en de biologie van depressie	313
Stress en de psychodynamiek van ernstige depressies	320
Stress, aangeleerde hulpeloosheid en depressie	322
Een poging tot verbanden leggen	327
 Persoonlijkheid en temperament, en hun gevolgen	 331
Stress en succesvolle primaten	334
Een korrel zout	339
Psychiatrische stoornissen en afwijkende stressreacties	341
Type A en de rol van stoffering in de cardiovasculaire fysiologie	347
Leven is knijpen	354

Junkies, adrenalinejunkies en plezier	358
De neurochemie van plezier	360
Stress en beloning	363
Adrenalinejunkies	365
Verslaving	366
Stress en drugsmisbruik	370
Synthetisch genot	373
 Kikkerperspectief	 376
De pikorde bij beesten met staarten	378
Is er ook een menselijke pikorde?	386
Socio-economische status, stress en ziekte	388
Toegang tot de gezondheidszorg: drempels en valkuilen	392
Risico- en beschermingsfactoren	395
Stress en SES	397
Arm zijn / je arm voelen	398
Arm tussen de rijken	400
Inkomensongelijkheid + je arm voelen = ongezond	403
 Stressmanagement	 409
Mensen die fantastisch met stress kunnen omgaan: ze bestaan!	412
Omgaan met psychologische stress: enkele succesverhalen	421
Zelfmedicatie en chronische pijnsyndromen	422
Meer controle in verzorgingstehuizen	423
Succesverhalen die geen groot succes waren	425
Bewegen	428
Mediteren	429
Meer controle en voorspelbaarheid?	430
Sociale steun	433
Religie en spiritualiteit	435
De juiste strategie op het juiste moment	439
Waar ging dat nu eigenlijk over?	440
Gewoon doen: de 80/20-regel	441
Samengevat	443
 Beeldverantwoording	 449
Referenties	453

Voorwoord

Het zou best kunnen dat je op dit moment in een boekwinkel staat. Je leest dit voorwoord, na een paar regels heb je er al genoeg van, en je begint verveeld in het rond te kijken. Een eindje verderop in het gangpad staat een man in een boek te bladeren dat blijkbaar wél interessant is. Zie je hem? Ja? Oké, bekijk hem nu eens goed. Mist hij een paar vingers door een leprabesmetting? Hebben de pokken kraters in zijn gezicht geslagen, staat hij te rillen van de malaria?

Het antwoord is waarschijnlijk drie keer nee. Waarschijnlijk ziet die man er behoorlijk gezond uit, wat natuurlijk niet wil zeggen dat er niets met hem scheelt. Vermoedelijk kampt hij met een aantal chronische probleempjes, zoals een cholesterolgehalte dat aan de hoge kant is voor een gemiddelde mensaap, ogen en oren die langzaam maar zeker hun scherpte verliezen, en misschien ook een (te) sterke neiging om in hectische periodes naar slaap- of kalmeermiddelen te grijpen. Dat zijn typisch westerse beschavingsziektes, die een paar millennia geleden nog niet voorkwamen. 'Ziek zijn' betekent voor ons dus niet hetzelfde als voor onze verre voorouders: wij lijden aan andere ziektes, met andere oorzaken en andere gevolgen. En een andere tijdlijn, waarop die oorzaken en gevolgen minder eenduidig zijn geworden, en vaak verder uit elkaar liggen dan vroeger. Een jonge jager-verzamelaar die pakweg tienduizend jaar geleden per ongeluk een antilope met miltvuur opat, was een paar dagen later dood: één oorzaak, vrijwel onmiddellijk daarna één gevolg. Maar wat met een 21ste-eeuwse jongeman die een zittende job heeft, die nooit sport, en die verslingerd is aan fastfood, alcohol en sigaretten? Wel, die kan over een paar maanden bezwijken aan een hartaanval (of een trombose, of kanker, of iets anders), of over vijftig jaar. Of misschien heeft hij geluk, en maakt hij over vijftig jaar onbezorgd fietstochtjes met zijn kleinkinderen. In grote lijnen kunnen we dus stellen dat de ziektes van nu doorgaans meer oorzaken hebben dan die van vroeger, en meer *mogelijke* gevolgen op een onbekend tijdstip in de (soms heel verre) toekomst.

Nu, er zijn natuurlijk wel een aantal factoren die min of meer kunnen voorspellen hoe het met die jongeman zal aflopen. Maakt zijn lever genoeg goede cholesterol aan? Welke concentraties van bepaalde enzymen zitten er in zijn vetcellen? Hoe stevig zijn de wanden van zijn bloedvaten? Maar zijn lot wordt

ook bepaald door enkele verrassende factoren, zoals zijn persoonlijkheid, de hoeveelheid emotionele stress die hij in zijn leven ervaart, en de aan- of afwezigheid van schouders om op uit te huilen wanneer die stress zich voordoet.

De voorbije decennia is dat cruciale inzicht langzaam maar zeker doorgedrongen in de traditionele geneeskunde. Bij de behandeling van ziekten wordt niet langer uitsluitend naar de medische aspecten gekeken, maar ook naar de interacties tussen lichaam en geest. Ziektes, zo beseft de medische wereld nu, kunnen slechts adequaat worden geïnterpreteerd in de context van de persoon die eraan lijdt. De gezondheid en de werking van vrijwel alle cellen in je lichaam wordt dus niet alleen bepaald door je fysieke toestand, maar ook door je mentale toestand: je persoonlijkheid, je emoties en hoe je in verschillende omstandigheden op die emoties reageert. Eén van die mogelijke reacties is stress. En dat brengt ons bij het onderwerp van dit boek: de hoeveelheid stress die je hebt, en de manier waarop je ermee omgaat, is een van de factoren die bepaalt hoe kwetsbaar je bent voor sommige ziektes, en kan bovendien een niet te onderschatten impact hebben op het herstelproces.

Eerst doe ik een poging om de betekenis van het vage begrip 'stress' te verduidelijken, en om op een zo toegankelijk mogelijke manier uit te leggen hoe verschillende hormonen en delen van de hersenen in actie komen wanneer zich een stresserende situatie voordoet. Daarna heb ik het over de verbanden tussen stress en een verhoogd risico op bepaalde soorten ziekten, met hoofdstukken over de effecten van stress op de bloedsomloop, de energieopslag, de groei, de voortplanting, het immuunsysteem enzovoort. Vervolgens beschrijf ik hoe het verouderingsproces kan worden beïnvloed door de hoeveelheid stress die iemand ervaart, en onderzoek ik het verband met de meest voorkomende psychiatrische aandoening: zware depressie. Aan deze derde uitgave van mijn boek (de eerste is in 1994 verschenen) heb ik twee nieuwe hoofdstukken toegevoegd, over de wisselwerking tussen stress en slaap, en over het verband tussen stress en verslaving. Van de hoofdstukken die ook in de vorige edities zijn verschenen, heb ik een derde tot de helft geactualiseerd.

Sommige nieuwe inzichten in dit boek zijn somber: aanhoudende of herhaalde stress kan ons lichaam op schijnbaar eindeloze manieren ontwrichten. Toch worden de meeste mensen er niet arbeidsongeschikt van. Ze proberen ermee om te gaan, zowel fysiologisch als psychologisch, en sommigen slagen daar op spectaculaire wijze in. De lezer die tot het einde volhoudt, vindt in het laatste hoofdstuk een overzicht van wat er bekend is over stressbeheersing, en hoe sommige principes kunnen worden toegepast in ons dagelijks leven. Er is dus ook veel om optimistisch over te zijn.

Ik ben ervan overtuigd dat iedereen baat kan hebben bij wat er in dit boek staat, en enthousiast kan worden van de wetenschap waarop het is gebaseerd. De wetenschap staat garant voor enkele van de elegantste, meest prikkelende raadsels die het leven te bieden heeft, en injecteert onze morele discussies soms met provocerende ideeën. Af en toe verbetert ze ons leven. Ik hou van de wetenschap, en het doet me pijn te beseffen dat zovelen er doodsbang voor zijn, of het gevoel hebben dat kiezen voor de wetenschap betekent dat je niet óók kunt kiezen voor mededogen of voor de kunsten, of dat je tegelijk niet gewoon onder de indruk kunt zijn van de natuur. De wetenschap is niet bedoeld om ons te genezen van mysterie, maar om het opnieuw uit te vinden, het nieuw leven in te blazen.

Daarom vind ik dat elk wetenschapsboek voor niet-wetenschappers moet proberen om die opwinding over te brengen, om het onderwerp interessant en toegankelijk te maken, zelfs voor degenen die er het liefst van al met een wijde boog omheen lopen. Dat is een van de belangrijkste doelstellingen van dit boek. Dat betekent dat ik complexe ideeën geregeld heb moeten vereenvoudigen, dus heb ik als tegenwicht uitgebreide referenties toegevoegd, met nuances en uitweidingen. Die vormen een uitstekende opstap voor lezers die meer gedetailleerde informatie over het onderwerp willen.

Veel hoofdstukken bevatten materiaal waarin ik verre van een expert ben, en tijdens het schrijven heb ik een groot aantal deskundigen geraadpleegd voor advies, verduidelijking en factchecking. Ik bedank hen allen voor hun bereidwilligheid om hun tijd en expertise ter beschikking te stellen: Nancy Adler, John Angier, Robert Axelrod, Alan Baldrich, Marcia Barinaga, Alan Basbaum, Andrew Baum, Justo Bautisto, Tom Belva, Anat Biegon, Vic Boff (wiens merk vitamines de voorraadkast van mijn ouders siert), Carlos Camargo, Matt Cartmill, M. Linette Casey, Richard Chapman, Cynthia Clinkingbeard, Felix Conte, George Daniels, Regio DeSilva, Irvén DeVore, Klaus Dinkel, James Doherty, John Dolph, Leroi DuBeck, Richard Estes, Michael Fanselow, David Feldman, Caleb Tuck Finch, Paul Fitzgerald, Gerry Friedland, Meyer Friedman, Rose Frisch, Roger Gosden, Bob Grossfield, Kenneth Hawley, Ray Hintz, Allan Hobson, Robert Kessler, Bruce Knauff, Mary Jeanne Kreek, Stephen Laberge, Emmit Lam, Jim Latcher, Richard Lazarus, Helen Leroy, Jon Levine, Seymour Levine, John Liebeskind, Ted Macolvena, Jodi Maxmin, Michael Miller, Peter Milner, Gary Moberg, Anne Moyer, Terry Muilenburg, Ronald Myers, Carol Otis, Daniel Pearl, Ciran Phibbs, Jenny Pierce, Ted Pincus, Virginia Price, Gerald Reaven, Sam Ridgeway, Carolyn Ristau, Jeffrey Rittman, Paul Rosch, Ron Rosenfeld, Aryeh Routtenberg, Paul Saenger, Saul

Schanburg, Kurt Schmidt-Nielson, Carol Shively, J. David Singer, Bart Sparagon, David Spiegel, Ed Spielman, Dennis Styne, Steve Suomi, Jerry Tally, Carl Thoresen, Peter Tyak, David Wake, Michelle Warren, Jay Weiss, Owen Wolkowitz, Carol Worthman en Richard Wurtman.

Verder wil ik de vrienden, medewerkers, collega's en voormalige docenten vermelden die tijd hebben vrijgemaakt in hun drukke agenda's om hoofdstukken na te lezen. Ik huiver bij de gedachte aan de fouten en onjuistheden die dit boek zou hebben bevat als zij niet tactvol hadden opgemerkt dat ik niet wist waarover ik schreef. Ik bedank hen allen oprecht: Robert Ader (Rochester University), Stephen Bezruchka (Washington University), Marvin Brown (San Diego University), Laurence Frank (University of California, Berkeley), Craig Heller (Stanford University), Jay Kaplan (Bowman Gray Medical School), Ichiro Kawachi (Harvard University), George Koob (Scripps Clinic), Charles Nemeroff (Emory University), Seymour Reichlin (Tufts/New England Medical Center), Robert Rose (MacArthur Foundation), Tim Meier (Stanford University), Wylie Vale (Salk Institute), Jay Weiss (Emory University) en Redford Williams (Duke University).

Een groot deel van dit boek wortelt in lezingen in het kader van permanente medische bijscholing. Die werden georganiseerd onder auspiciën van het Institute for Cortext Research and Development en zijn directeur Will Gordon, die ik uitdrukkelijk wil bedanken voor zijn steun. Bruce Goldman van de *Portable Stanford*-reeks heeft het zaadje voor dit boek in mijn hoofd geplant, Kirk Jensen heeft me binnengeloodst bij uitgever W. H. Freeman and Company. Tot slot zijn mijn secretaresses, Patsy Gardner en Lisa Pereira, van onschatbare waarde geweest bij alle logistieke aspecten van het ontstaansproces van dit boek. Ik bedank jullie allemaal en kijk ernaar uit om in de toekomst met jullie samen te werken.

Ik heb enorm veel hulp gekregen bij het ordenen en redigeren van de eerste druk, en daarvoor bedank ik Audrey Herbst, Tina Hastings, Amy Johnson, Meredyth Rawlins en bovenal mijn redacteur, Jonathan Cobb, die tijdens dit proces een geweldige leraar en vriend is geweest. Voor de tweede editie heb ik hulp gekregen van John Michel, Amy Trask, Georgia Lee Hadler, Victoria Tomaselli, Bill O'Neal, Kathy Bendo, Paul Rohloff, Jennifer MacMillan en Sheridan Sellers. Liz Meryman, die met haar selectie van illustraties voor het prachtige tijdschrift *Natural History* kunst en wetenschap helpt te verenigen, was zo vriendelijk om het manuscript te lezen en uitstekend advies te geven over geschikte illustraties. Daarnaast bedank ik Alice Fernandes-Brown, die ervoor heeft gezorgd dat mijn idee voor de cover van dit boek zo mooi tot

leven is gekomen. Voor deze nieuwe uitgave heb ik hulp gekregen van Rita Quintas, Denise Cronin, Janice O'Quinn, Jessica Firger en Richard Rhorer van uitgeverij Henry Holt.

Dit boek schrijven was grotendeels een genoegen, en ik denk dat het een van de dingen in mijn leven weerspiegelt waarvoor ik het meest dankbaar ben: dat ik zoveel vreugde put uit de wetenschap, die zowel mijn roeping als mijn hobby is. Ik bedank de mentoren die mij hebben geleerd om wetenschap te bedrijven, of sterker nog, om van wetenschap te genieten: wijlen Howard Klar, Howard Eichenbaum, Mel Konner, Lewis Krey, Bruce McEwen, Paul Plotsky en Wylie Vale.

Steve Balt, Roger Chan, Mick Markham, Kelley Parker, Michelle Pearl, Serena Spudich en Paul Stasi, mijn onderzoeksassistenten, hebben de kelders van archiefbibliotheken doorploegd, mensen uit alle uithoeken van de wereld opgebeld met vragen en een massa artikels tot een samenhangend geheel verwerkt. Immer plichtsbewust hebben ze tekeningen van operacastraten, dagmenu's in Japans-Amerikaanse interneringskampen, de oorzaken van voodoo-sterfgevallen en de geschiedenis van vuurpelotons opgespoord. Al hun onderzoek werd uitgevoerd met spectaculaire bekwaamheid, snelheid en humor. Ik ben er vrij zeker van dat dit boek zonder hun hulp niet voltooid had kunnen worden, en ik ben er absoluut zeker van dat het schrijven ervan veel minder plezierig zou zijn geweest. Tot slot bedank ik mijn agent, Katinka Matson, en mijn redacteur, Robin Dennis, met wie het gewoonweg geweldig samenwerken was. Ik kijk uit naar nog vele jaren van samenwerking.

Delen van dit boek beschrijven werk dat in mijn eigen laboratorium is uitgevoerd, en dat mogelijk is gemaakt door financiering van de National Institutes of Health, het National Institute of Mental Health, de National Science Foundation, de Sloan Foundation, het Klingenstein Fund, de Alzheimer's Association en de Adler Foundation. Het veldwerk in Afrika is mogelijk gemaakt door de jarenlange vrijgevigheid van de Harry Frank Guggenheim Foundation. Tot slot wil ik de MacArthur Foundation van harte bedanken voor de ondersteuning.

In dit boek wordt verwezen naar het werk van een enorm aantal wetenschappers. Laboratoriumonderzoek wordt doorgaans uitgevoerd door grote teams van mensen. Ter wille van de beknoptheid vermeld ik doorgaans enkel de naam van de teamleider, maar dat wil niet zeggen dat de inspanningen van diens medewerkers minder appreciatie verdienen.

Er bestaat een traditie onder stressfysiologen om hun boeken op te dragen aan hun geliefden, en een ongeschreven regel luidt dat je in die opdracht ook

iets schattigs moet zeggen over stress. Bedankt dus aan Madge, die mijn stress verzacht; aan Arturo, de bron van mijn positieve stress; en aan mijn vrouw Lisa, die de afgelopen jaren mijn hoge bloeddruk, mijn colitis ulcerosa, mijn libido-verlies en mijn afgereageerde frustraties – allemaal veroorzaakt door, jawel, stress – heeft moeten verdragen. Lieve schat, dit boek is aan jou opgedragen.

HOOFDSTUK 1

Waarom krijgen zebra's geen maagzweren?

Het is twee uur 's nachts en je ligt in bed. Morgen heb je iets ontzettend belangrijks en uitdagends te doen: een cruciale vergadering, een presentatie, een examen... Een goede nachtrust is dus broodnodig, maar verdorie, je bent nog altijd klaarwakker. Je probeert verschillende manieren om te ontspannen: diep en langzaam ademhalen, je een rustgevend berglandschap voorstellen... Niets helpt. Op den duur begin je zelfs te panikeren: als je morgen niet uitgeslapen bent, ga je de boel hopeloos verknoeien. Als je binnen de minuut niet in slaap valt, is je carrière onherroepelijk voorbij! Daar lig je dan, onder hoogspanning, en het wordt elke seconde erger.

Rond halfdrie, je zenuwen staan nu écht op knappen, spoelt er een nieuwe golf van angst over je heen. Alsof je nog niet genoeg aan je hoofd hebt, begin je na te denken over die vage pijn die je al een tijdje in je zij hebt, dat gevoel van uitputting van de laatste weken, die zeurende hoofdpijn. Het besef slaat in als een bom: je bent ziek, dodelijk ziek! O, waarom heb je de symptomen niet herkend, waarom heb je het allemaal genegeerd, waarom ben je niet naar de dokter gegaan?

Als ik om halfdrie nog lig te woelen, heb ik altijd een hersentumor. Dan overloop ik in gedachten de lijst van kwaaltjes waaraan ik lijd, en kom ik onveranderlijk tot de conclusie dat ze allemaal op een hersentumor wijzen. De volgende ochtend sta ik op, met kleine oogjes maar zonder tumor, en voel ik me een beetje belachelijk. Misschien herken je dat wel, of misschien lig jij te denken dat je darmkanker hebt, of een maagzweer, of dat je net een beroerte hebt gehad. Ook al ken ik je niet, ik durf gerust te voorspellen dat je niet in je bed ligt te denken: nu ben ik er zeker van, ik heb lepra. Of wel? Evenmin is het waarschijnlijk dat je je zorgen maakt over een aanval van dysenterie zodra

het hard begint te regenen, of dat je bij een darmkramp meteen een besmetting met Chinese zuigwormen of andere exotische parasieten vreest. Of wel?



Grieppandemie, 1918.

Nee, natuurlijk niet. Wij liggen niet wakker van roodvonk, malaria of builenpest, in de westerse wereld is cholera nagenoeg uitgeroeid, rivierblindheid, zwartwaterkoorts en elefantiasis zijn exotische aandoeningen uit verre landen. Weinig vrouwen die dit boek lezen, zullen ooit sterven tijdens een bevalling, en nog minder lezers zijn chronisch ondervoed.

Dankzij de revolutionaire vooruitgang in de geneeskunde en de volksgezondheid zijn onze ziektepatronen veranderd, en hoeven we ons niet langer zorgen te maken over infectieziektes (behalve natuurlijk aids of tuberculose) of ziektes die het gevolg zijn van slechte voeding of hygiëne. Kijk ter illustratie eens naar de belangrijkste doodsoorzaken in de Verenigde Staten in 1900: longontsteking, tuberculose en griep (en, voor jonge vrouwen die niet vies waren van een risico, bevallingen). Wanneer heb je voor het laatst gehoord dat er massaal mensen stierven aan de griep? Toch heeft die griep, alleen al in 1918, vele malen meer slachtoffers geëist dan de hele Eerste Wereldoorlog.

Onze huidige ziektepatronen zouden onherkenbaar zijn voor onze overgrootouders, en bij uitbreiding voor de meeste zoogdieren. Kort gezegd: we

krijgen andere ziektes en zullen waarschijnlijk op andere manieren sterven dan de meeste van onze voorouders (of dan de meeste mensen die momenteel in minder bevoorrechte gebieden leven). Wij liggen wakker van een andere categorie ziektes, we leven nu goed en lang genoeg om langzaam af te takelen.

Kanker, hart- en cerebrovasculaire aandoeningen en ga zo maar door: bij onze moderne ziektes bouwt de schade zich langzaam op. Hoewel het natuurlijk nooit fijn is om aan zo'n ziekte te lijden, is het nog altijd beter dan op 20-jarige leeftijd sepsis of knokkelkoorts te krijgen en een week later te sterven. Samen met die relatief recente verschuiving in de ziektepatronen is ook de manier waarop we het ziekteproces waarnemen veranderd. We zijn ons bewust geworden van de enorm complexe verwevenheid tussen onze biologie en onze emoties, en van de eindeloze manieren waarop onze persoonlijkheden, gevoelens en gedachten de gebeurtenissen in ons lichaam weerspiegelen en beïnvloeden. Een (al dan niet extreme) emotionele verstoring zoals stress kan ons ziek maken, en veel van de schadelijke ziektes die zich langzaam opbouwen, kunnen door stress worden veroorzaakt of aanzienlijk verergerd.

De erkenning van het verband tussen stress en ziektes was niets minder dan een medische aardverschuiving, maar in sommige opzichten was er eigenlijk weinig nieuws aan. Eeuwen geleden waren er al geneeskundigen die intuïtief het verband legden tussen de eigenheid van de patiënt en het verloop van zijn ziekte. Twee personen die op ongeveer hetzelfde moment dezelfde ziekte hadden gekregen en die op dezelfde manier werden behandeld, maar die toch op verschillende manieren evolueerden: dat moest wel iets met hun persoonlijke kenmerken te maken hebben, redeneerde men.

In de loop van de 20ste eeuw heeft wetenschappelijk onderzoek uitgewezen dat het buikgevoel van die geneeskundigen terecht was. Een nieuwe, volwaardige discipline was geboren: de stressfysiologie, de studie van hoe het lichaam reageert op stresserende gebeurtenissen. Als gevolg daarvan is er nu een buitengewone hoeveelheid fysiologische, biochemische en moleculaire informatie beschikbaar over hoe allerlei immateriële factoren in ons leven reële lichamelijke processen kunnen beïnvloeden, zoals emotionele onrust, psychologische kenmerken, onze positie in de samenleving en de manier waarop de samenleving mensen in die positie behandelt. Die immateriële factoren kunnen medische kwesties beïnvloeden: slibben onze aders dicht door een teveel aan slechte cholesterol, of maakt de lever genoeg goede cholesterol aan om de slechte te compenseren? Reageren onze vetcellen adequaat op insuline of zetten ze ons op weg naar diabetes? Zullen de neuronen in onze hersenen

bij een hartstilstand vijf minuten kunnen overleven zonder zuurstof, of houden ze het (veel) minder lang uit?

Dit boek is een inleiding tot stress, stressgerelateerde ziektes en de mechanismen om met stress om te gaan. Hoe komt het dat ons lichaam zich aan sommige noodsituaties kan aanpassen, terwijl andere ons ziek maken? Waarom zijn sommige mensen bijzonder kwetsbaar voor stressgerelateerde ziektes, en wat heeft dat met hun persoonlijkheid te maken? Hoe kan puur psychologische onrust ons ziek maken? Wat zou stress te maken kunnen hebben met onze kwetsbaarheid voor depressie, de snelheid waarmee we verouderen, of de werking van ons geheugen? Wat hebben de patronen van onze stressgerelateerde aandoeningen te maken met onze positie op de maatschappelijke ladder? En tot slot: hoe kunnen we effectiever omgaan met de stresserende wereld om ons heen?

ENKELE INLEIDENDE CONCEPTEN

Misschien is het logisch om te beginnen met een lijstje van dingen die we stresserend vinden. Je kunt ongetwijfeld meteen een aantal voorbeelden bedenken: de files op weg naar het werk, de onmogelijke deadlines die je baas oplegt, problemen in de familie, die veel te zware hypotheek... Allemaal herkenbaar, allemaal stresserend. Maar al die dingen hebben nóg iets gemeen: het zijn *mensenzorgen*, en de mens heeft van nature de neiging om zichzelf als het middelpunt van zijn bestaan te beschouwen.

Dat is perfect normaal, maar het neemt niet weg dat we eens iets anders kunnen proberen. Stel je bijvoorbeeld eens voor dat je een zebra bent. Maak datzelfde lijstje, maar probeer te denken als een zebra. Staan de files en de hypotheek er nog op? Nee, natuurlijk niet. Wat wel? Gewond raken, opgejaagd worden door een bloeddorstig roofdier, geen eten vinden en sterven van de honger, enzovoort.

Jij en ik lopen meer risico op een maagzweer dan een zebra. De verontrustende gebeurtenissen in het leven van een zebra (en van vergelijkbare dieren) zijn acute fysieke crisissen. Stel je nogmaals voor dat jij die zebra bent: er komt een leeuw uit de bosjes gesprongen, hij zet zijn tanden in je flank, maar je slaagt erin te ontsnappen, en nu moet je rennen voor je leven, in de hoop dat dat monster je niet inhaalt. Of, misschien net zo stresserend: jij bent die leeuw, half uitgehongerd, en je kunt maar beter op topsnelheid over de savanne sprinten om die zebra te vangen, want anders sterf je van ontbering. Zowel de zebra

als de leeuw krijgt hier te maken met een uiterst stresserende gebeurtenis, een noodsituatie op leven en dood, die slechts overwonnen kan worden als het lichaam zich razendsnel aanpast aan de omstandigheden.

Dieren hebben dus vooral acute stress, maar ze kunnen ook te maken krijgen met chronische problemen. Je bent voor de derde keer een zebra. Op een dag stel je vast dat de malse grasvelden waar je altijd gaat grazen, helemaal zijn kaalgevreten door een zwerm sprinkhanen: er zit dus niets anders op dan het komende halfjaar dagelijks tien, twintig, dertig kilometer extra af te leggen als je eten wilt vinden. In dezelfde categorie: droogte, overstromingen, aardverschuivingen, parasieten en ga zo maar door. Wij hebben er niet zo vaak last van, maar niet-westerse mensen wel, en zoogdieren ook. Gelukkig stellen de stressreacties van hun lichaam hen in staat om ook chronische problemen (tot op zekere hoogte) het hoofd te bieden.



Robert Longo, *Werk zonder titel op papier*, 1981.
(Twee yuppies die in een restaurant strijden om de laatste dubbele latte?)

Naast acute en chronische stress is er ook een derde categorie van dingen die ons uit evenwicht kunnen brengen, namelijk psychologische en sociale verstoringen. Hoe slecht we het ook met een familielid kunnen vinden, of hoe woedend we ook zijn omdat we een parkeerplaats aan onze neus hebben zien voorbijgaan: we lossen zulke zaken zelden op met een vuistgevecht. Net zomin

komt het vaak voor dat we ons avondeten moeten achtervolgen en fysiek moeten overmeesteren.

Mensen leven goed en lang genoeg, en zijn slim genoeg, om zich stresserende situaties in te denken. Hoeveel nijlpaarden maken zich zorgen over hoelang de sociale zekerheid nog zal standhouden, of over wat ze tijdens een eerste date zullen zeggen? In evolutionair perspectief is aanhoudende psychologische stress een recent concept, dat grotendeels beperkt blijft tot mensen en andere sociale primaten. De heftige emoties die we soms ervaren, kunnen ons lichaam dan wel in rep en roer zetten, maar ze spelen zich enkel en alleen in onze gedachten af.* Twee mensen die tegenover elkaar zitten en om de beurt kleine stukjes hout verplaatsen: op zich kun je dat niet echt een intensieve activiteit noemen, maar als die stukjes hout op een schaakbord staan, kan de mentale belasting enorm zijn – vraag dat maar aan schaakgrootmeesters, die tijdens toernooien evenveel van hun lichaam vragen als topatleten in het heetst van de strijd.† Een handtekening zetten op een formulier? Erg opwindend lijkt dat niet, maar als een manager na maanden van samenzwering en gekonkel eindelijk de ontslagbrief van een hatelijke medewerker signeert, kunnen zijn of haar fysiologische reacties schrikbarend veel lijken op die van een savannebaviaan die zojuist een concurrent een kopje kleiner heeft gemaakt. Vergelijkbaar: als je ingewanden wegens een of ander emotioneel probleem maandenlang in de knoop zitten door angst, woede en spanning, kan dat een ziekte veroorzaken of verergeren.

Dat is het cruciale punt van dit boek: als je die zebra bent die voor zijn leven rent, of die leeuw die naar zijn prooi sprint, zijn de fysiologische reactiemechanismen van je lichaam uitstekend aangepast om met zulke kortstondige fysieke noodsituaties om te gaan. Voor de overgrote meerderheid van de dieren op deze planeet gaat stress over een acute crisis, waarna het voorbij is – ofwel de situatie, ofwel voor jou. Wanneer we stilzitten en ons zorgen maken over stresserende dingen, activeren we dezelfde fysiologische reacties, maar die kunnen rampzalig zijn als ze chronisch worden uitgelokt. Stressgerelateerde ziektes komen voornamelijk voort uit het feit dat een fysiologisch systeem dat eigenlijk is gemaakt om op acute fysieke noodsituaties te reageren, veel te vaak

wordt geactiveerd, soms maanden aan een stuk, omdat we ons zorgen maken over de hypotheek, een relatie die stroef loopt of een promotie op het werk.

Het verschil tussen de manieren waarop wij gestrest raken en de manieren waarop een zebra dat doet, dwingt ons om enkele definities uit de kast te halen. Om te beginnen een begrip dat je ooit in de biologieles hebt gehoord, en waar je sindsdien hopelijk niet meer over hebt hoeven na te denken: homeostase, het idee dat het lichaam een ideaal zuurstofniveau nodig heeft, een ideale zuurgraad, een ideale temperatuur, enzovoort. Al die variabelen worden in homeostatisch evenwicht gehouden, de toestand waarin allerlei fysiologische parameters op het optimale niveau zitten. Van de hersenen is bijvoorbeeld vastgesteld dat ze zich hebben ontwikkeld om homeostase na te streven. Dat stelt ons in staat om enkele eenvoudige, voorlopige werkdefinities te formuleren die ook voor een zebra of een leeuw zouden volstaan. Een stressfactor is alles in de buitenwereld wat je uit je homeostatische evenwicht brengt, en de stressreactie is wat je lichaam doet om dat evenwicht te herstellen.

Maar als we naar onszelf kijken, en naar onze menselijke neiging om ons doodongerust te maken, moeten we het begrip 'stressfactor' uitbreiden: het gaat niet alleen om dingen die je uit homeostatisch evenwicht brengen, maar ook om de verwachting dat zulke dingen zullen gebeuren. Soms zijn we slim genoeg om die dingen te zien aankomen en kunnen we, louter op basis van die verwachting, een stressreactie in gang zetten die net zo heftig is als wanneer de gebeurtenis daadwerkelijk had plaatsgevonden. Sommige aspecten van die zogenaamde anticipatoire stress zijn niet uniek voor mensen. Of je nu een mens bent die in een verlaten metrostation door een groep misdadigers wordt omsingeld, of een zebra die oog in oog staat met een leeuw: je hart gaat waarschijnlijk wild tekeer, ook als je (nog) geen fysieke schade hebt geleden. Maar in tegenstelling tot soorten met minder ontwikkelde cognitieve vermogens kunnen wij de stressreactie in gang zetten door na te denken over potentiële stressfactoren die ons homeostatisch evenwicht in de (verre) toekomst zouden kunnen verstoren. Denk bijvoorbeeld aan een boer die toekijkt hoe een zwerm sprinkhanen neerstrijkt op zijn gewassen: hij heeft een stevig ontbijt gehad en lijdt dus niet aan het homeostatische onevenwicht dat door honger wordt veroorzaakt, maar toch zal die boer een stressreactie ervaren. Zebra's en leeuwen zien misschien dat er binnen de minuut problemen op komst zijn en mobiliseren in afwachting daarvan een stressreactie, maar ze kunnen niet gestrest raken door gebeurtenissen die zich verder in de toekomst al dan niet zullen voltrekken.

* De neuroloog Antonio Damasio vertelt over een prachtig onderzoek met dirigent Herbert von Karajan, waaruit bleek dat het hart van de maestro net zo wild ging kloppen wanneer hij naar een muziekstuk luisterde als wanneer hij het dirigeerde.

† Misschien zijn journalisten zich bewust van dat feit, denk maar aan deze beschrijving van de schaakpartij tussen Kasparov en Karpov uit 1990: 'Kasparov bleef aandringen op een moorddadige aanval. Tegen het einde moest Karpov de dreigingen van geweld met geweld beantwoorden, en uiteindelijk veranderde de schaakpartij in een knokpartij.'

Soms kunnen mensen gestrest raken door dingen die voor zebra's of leeuwen simpelweg geen enkele betekenis hebben. Het is geen algemene eigenschap van zoogdieren om bezorgd te raken over hypotheek of de belastingdienst, over spreken in het openbaar of de angst voor wat je tijdens een sollicitatiegesprek zult zeggen, of over de onvermijdelijkheid van de dood. Onze menselijke ervaring staat bol van psychologische stressfactoren die helemaal niets te maken hebben met de fysieke wereld van honger, verwondingen, bloedverlies of extreme temperaturen. Wanneer we de stressreactie activeren uit angst voor iets wat uiteindelijk werkelijkheid blijkt te zijn, feliciteren we onszelf ermee dat die cognitieve vaardigheid ons in staat stelt onze afweermechanismen vroegtijdig in te schakelen. Die mechanismen kunnen behoorlijk beschermend werken, in die zin dat de stressreactie grotendeels voorbereidend van aard is. Maar wanneer we de stressreactie zonder enige reden activeren, of wegens iets waaraan we niets kunnen doen, spreken we niet over waakzaamheid: dan gebruiken we termen als angst, neurose, paranoia en onnodige vijandigheid. De stressreactie kan dus niet alleen worden geactiveerd als reactie op fysieke of psychologische bedreigingen, maar ook in afwachting ervan. Het is juist dat algemene karakter van de stressreactie dat het meest verrast: een fysiologisch systeem dat niet alleen wordt geactiveerd door allerlei fysieke rampen, maar ook door er zelfs maar aan te denken.

Dat algemene karakter werd voor het eerst onderkend door Hans Selye (1907-1982), een van de grondleggers van de stressfysiologie en een zeer verdienstelijke wetenschapper, maar dat de discipline van de stressfysiologie vandaag bestaat, is vooral te danken aan zijn onhandige omgang met laboratoriumratten. In de jaren 30 was Selye een jonge, onbekende wetenschapper, koortsachtig op zoek naar een doorbraak om zijn naam te vestigen in de endocrinologie, de studie van de hormonale communicatie in het lichaam. Een biochemicus verderop in de gang had net een soort extract uit de eierstok geïsoleerd, en collega's vroegen zich af wat dat extract met het lichaam deed. Selye kreeg wat van dat spul en ging aan de slag om de effecten te bestuderen. Elke dag probeerde hij de ratten met het extract te injecteren, maar dat lukte niet zo best: hij prikte ernaast, hij liet de beestjes vallen, elke ochtend zat hij urenlang achter de ratten aan (of omgekeerd), hij zwaaide wild met een bezem om ze achter de gootsteen vandaan te krijgen, enzovoort. Na een aantal maanden onderzocht Selye de ratten, en hij ontdekte iets buitengewoons: de ratten hadden maagzweren, sterk vergrote bijnieren (de bron van twee belangrijke stresshormonen) en gekrompen immuunweefsel. Hij was dolblij: hij, Hans Selye, had de effecten van het mysterieuze eierstokextract ontdekt.

Als goede wetenschapper zette hij een controlegroep op met ratten die dagelijks een zoutoplossing kregen geïnjecteerd in plaats van het extract. Ook zij werden dus elke dag geïnjecteerd, per ongeluk losgelaten en verwoed achternagezeten. Het resultaat? De ratten uit de controlegroep vertoonden na verloop van tijd dezelfde maagzweren, vergrote bijnieren en atrofie van het immuunsysteem.

Op zo'n moment zou de gemiddelde beginnende wetenschapper misschien de handdoek in de ring gooien. Maar Selye? Nee, die dacht net heel goed na over wat hij had waargenomen. De fysiologische veranderingen hadden zich voorgedaan bij de ratten van het oorspronkelijke experiment én bij de controlegroep, dus het extract kon niet de oorzaak zijn. Wat dan wel? Wat hadden de twee groepen ratten gemeen? Dat Selye ze allemaal achterna had gezeten met een bezem. Misschien, dacht hij, waren die veranderingen bij de ratten een soort van niet-specifieke reactie van hun lichaam op algemene onprettigheid. Om dat idee te toetsen zette hij sommige ratten in de winter op het dak van het onderzoeksgebouw, en andere beneden in de stookruimte. Weer andere werden blootgesteld aan gedwongen lichaamsbeweging of aan chirurgische ingrepen. In alle gevallen constateerde hij een verhoogde incidentie van maagzweren, vergroting van de bijnieren en atrofie van het immuunweefsel.

Wat Selye met die experimenten heeft ontdekt, was het topje van de ijsberg der stressgerelateerde ziekten. Volgens de legende – die voornamelijk door Selye zelf werd verspreid – was hij degene die, op zoek naar een manier om de niet-specifieke aard te beschrijven van het ongemak waarop de ratten reageerden, een term uit de natuurkunde leende: hij besloot dat de ratten onder 'stress' stonden. In feite was die term al in de jaren 20 gemunt door de fysioloog Walter Cannon, ongeveer in de betekenis die wij vandaag kennen. Wat Selye heeft gedaan, was het concept formaliseren aan de hand van twee ideeën:

- » Het lichaam vertoont een verrassend vergelijkbare reeks reacties op een breed scala aan stressfactoren. Selye noemde die het algemene aanpassingssyndroom, wij noemen ze vandaag de stressreactie.
- » Als stressfactoren te lang aanhouden, kunnen ze je ziek maken.

ALLOSTASE: HOMEOSTASE XL

Het concept homeostase is de afgelopen jaren aangepast in onderzoek dat werd opgestart door Peter Sterling en Joseph Eyer van Pennsylvania Univer-

sity, en verder uitgewerkt door Bruce McEwen van Rockefeller University.* Zij hebben een nieuw raamwerk ontwikkeld dat ik aanvankelijk hardnekkig probeerde te negeren, maar waaraan ik nu toch heb toegegeven omdat het het concept van homeostase op briljante wijze moderniseert, op een manier die nog beter werkt om stress te begrijpen. Niet iedereen in mijn vakgebied heeft dat raamwerk omarmd, om niet te zeggen dat de uitdrukking 'oude wijn in nieuwe zakken' weleens valt.

Het oorspronkelijke concept van homeostase was gebaseerd op twee principes. Ten eerste dat er voor elke maatstaf in het lichaam één optimaal niveau, getal of hoeveelheid bestaat – maar dat kan niet waar zijn, want de ideale bloeddruk tijdens het slapen is waarschijnlijk anders dan tijdens het schansspringen. Wat onder basale omstandigheden ideaal is, verschilt van wat ideaal is tijdens stress: dat is wat men allostase noemt. In mijn vakgebied wordt die term uitgelegd als 'constantheid door verandering': ik weet niet zeker of ik helemaal begrijp wat die definitie betekent, maar wanneer ik ze tijdens een lezing ter sprake breng, wordt er in elk geval betekenisvol geknikt.

Het tweede principe van homeostase is dat je die ideale omstandigheden bereikt dankzij een of ander lokaal reguleringsmechanisme, terwijl de allostase zegt dat elke willekeurige omstandigheid op ontelbare verschillende manieren kan worden gereguleerd, elk met zijn eigen gevolgen. Dat klinkt abstract, dus maken we het even concreet. Als er een watertekort heerst in Californië, zou het een homeostatische oplossing zijn om kleinere toiletreservoirs verplicht te maken.† De allostatische oplossingen: kleinere toiletreservoirs, mensen ervan overtuigen zuinig met water om te gaan, rijst uit Zuidoost-Azië kopen in plaats van waterintensieve landbouw te bedrijven in een semi-aride gebied. Als je lichaam een watertekort heeft, is de homeostatische oplossing om de nieren aan het werk te zetten: ze schroeven de boel wat aan en produceren minder urine om water te besparen. De allostatische oplossingen: de hersenen lossen het op, ze geven de nieren de opdracht hun werk te doen, sturen signalen om water te onttrekken aan delen van je lichaam waar het makkelijk verdampt (huid, mond, neus) en zorgen ervoor dat je dorst krijgt. Homeostase is sleutelen aan dit of dat klepje, allostase draait om veranderingen in het hele lichaam, vaak ook gedragsveranderingen, die worden gecoördineerd door de hersenen.

Een laatste kenmerk van allostase sluit prachtig aan bij stress. Het lichaam van een gestreste persoon voert al die complexe bewerkingen niet enkel uit

om een of ander onevenwicht te corrigeren, het kan ook allostatische veranderingen initiëren in afwachting van een onevenwicht dat zich *waarschijnlijk* zal voordoen. En zo komen we terug bij het cruciale punt van een paar pagina's geleden: we raken niet gestrest omdat we door roofdieren worden achtervolgd, we activeren de stressreactie in afwachting van uitdagingen – doorgaans psychologische en sociale onrust die voor een zebra volstrekt onbegrijpelijk zou zijn. In wat volgt, zal dat allostatische principe vaak worden toegepast op stressgerelateerde ziekten.

WAT JE LICHAAM DOET OM ZICH AAN TE PASSEN AAN EEN ACUTE STRESSOR

Samengevat: een stressfactor kan worden gedefinieerd als alles wat je lichaam uit allostatisch evenwicht brengt, en een stressreactie als de poging van je lichaam om de allostase te herstellen. Dat gebeurt door de afscheiding van bepaalde hormonen, de remming van andere, de activering van specifieke delen van het zenuwstelsel, enzovoort.

Ongeacht de stressfactor – je bent gewond of uitgehongerd, je hebt het te warm of te koud, je bent psychologisch gestrest... – komt dezelfde stressreactie op gang. Dat lijkt vreemd, want de fysiologie stelt dat specifieke uitdagingen voor het lichaam specifieke reacties en aanpassingen teweegbrengen. Als het lichaam opwarmt, gaat het zweten en verwijden de bloedvaten in de huid zich. Bij afkoeling gebeurt precies het tegenovergestelde: de bloedvaten vernauwen zich en je gaat rillen. Te warm hebben en te koud zijn twee zeer verschillende fysiologische toestanden, dus zouden de reacties van het lichaam logischerwijs ook zeer verschillend moeten zijn. Dat zijn ze hoegenaamd niet. Of je het nu te warm of te koud hebt, of je nu een zebra, een leeuw of een nerveuze puber bent die voor het eerst naar een schoolfuif gaat: de stressreactie van je lichaam is dezelfde.

Waarom zou je lichaam zo'n algemene en stereotiepe stressreactie vertonen, ongeacht de situatie waarin je je bevindt? Als je erover nadenkt, is het eigenlijk logisch, gezien de aanpassingen die de stressreactie teweegbrengt. Een bacterie die onder stress staat door voedseltekort, gaat in een staat van schijndood of rust, maar een uitgehongerde leeuw moet op jacht gaan. Een plant die gestrest is omdat iemand hem wil opeten, stoot giftige stoffen af via zijn bladeren, maar een zebra die door een leeuw wordt achtervolgd, moet rennen voor zijn leven. Voor ons, gewervelde dieren, draait de kern van de stressreactie

* McEwen en zijn werk zullen in dit boek geregeld opduiken, aangezien hij dé grootheid is op dit gebied (en tevens een geweldige man en, lang geleden, mijn scriptiebegeleider).

† Fysiologen besteden eigenlijk heel veel tijd aan het bestuderen van de interne werking van toiletputten.

om het feit dat de spieren als een gek gaan werken. Bijgevolg hebben die spieren energie nodig, nu meteen, in de meest direct bruikbare vorm. Die energie mag dus niet opgeslagen worden in de vetcellen, om ergens in de toekomst voor een of ander bouwproject te worden aangewend.

Een van de kenmerken van de stressreactie is de snelle mobilisatie van energie uit opslagplaatsen en de remming van verdere opslag. Glucose en de eenvoudigste vormen van eiwitten en vetten stromen uit de vetcellen, lever en spieren, allemaal om de spieren van brandstof te voorzien zodat ze kunnen vechten voor je leven. Als het lichaam al die glucose heeft gemobiliseerd, moet het die ook zo snel mogelijk naar de cruciale spieren brengen: hartslag, bloeddruk en ademhalingsfrequentie nemen dus toe, om voedingsstoffen en zuurstof sneller te transporteren.

Even logisch is een ander kenmerk van de stressreactie. Tijdens een nood situatie is het logisch dat je lichaam langdurige, kostbare bouwprojecten stillegt. Als er een tornado op je huis afkomt, is dat niet het moment om de garage een likje verf te geven. Stel de langetermijnprojecten uit tot je weet dat er überhaupt een langetermijn is. Daarom wordt de spijsvertering in stress-situaties geremd: er is niet genoeg tijd om de energetische voordelen van het langzame verteringsproces te benutten, dus waarom zou je er energie aan verspillen? Je hebt wel wat beters te doen dan je ontbijt te verteren als je probeert te voorkomen dat je iemands lunch wordt. Hetzelfde geldt voor groei en voortplanting, beide energieverslindende, optimistische bezigheden voor je lichaam (vooral als je een vrouw bent). Als de leeuw je op de hielen zit, houdt je lichaam zich niet bezig met ovulatie, de groei van je gewei of de aanmaak van sperma. Tijdens stress worden groei en weefselherstel afgeremd; de seksuele drang neemt bij beide geslachten af; vrouwen hebben minder kans om te ovuleren of een zwangerschap af te ronden, mannen scheiden minder testosteron af en krijgen minder makkelijk erecties.

Ook de immuniteit wordt geremd. Het immuunsysteem, dat je beschermt tegen infecties en ziektes, is ideaal om de tumorcel op te sporen die je over een jaar zal doden, of om genoeg antistoffen aan te maken tegen de griep die over een paar weken in het land is. Maar wat heb je daaraan in een acute nood situatie? De logica lijkt hier dezelfde te zijn: zoek op een ander moment naar tumoren, besteed de energie nu verstandiger. (Zoals we in hoofdstuk 8 zullen zien, veroorzaakt de onderdrukking van het immuunsysteem om energie te besparen in stresssituaties enkele fundamentele problemen, maar voorlopig parkeren we dat idee even.)

Een ander kenmerk van de stressreactie manifesteert zich bij extreme fysieke pijn. Bij langdurige stress kan onze pijnperceptie afstompen. Stel je een regiment soldaten voor dat een stad wil innemen. Tijdens het vuurgevecht wordt een soldaat geraakt door een kogel, maar hij merkt het niet eens. Hij ziet wel bloed op zijn kleren, maar hij denkt dat dat van iemand anders is. Als het gevecht voorbij is, zal hij pas verbaasd naar zijn wonde kijken wanneer iemand hem erop wijst: 'Doet dat niet verschrikkelijk veel pijn?' Nee, dat doet het niet, of toch niet in het heetst van de strijd. Pijnstilling door stress is wetenschappelijk bewezen. Een zebra die door een leeuw is gebeten maar er toch nog in slaagt om te vluchten, heeft geen tijd om zich zorgen te maken over zijn uitpuilende ingewanden. Dat zijn zorgen voor later, eerst moet de zebra deze nood situatie zien te overleven. Als hij nu door extreme pijn in shock raakt, is hij sowieso ten dode opgeschreven.

Tot slot veroorzaakt stress veranderingen in je cognitieve en zintuiglijke vaardigheden. Plots verbeteren bepaalde aspecten van het geheugen, wat altijd handig is als je probeert te achterhalen hoe je uit een nood situatie kunt ontsnappen: is dit me al eerder overkomen? Is er een goede schuilplaats in de buurt? Bovendien worden je zintuigen scherper. Denk maar aan een angst-aanjagende film op televisie: tijdens het spannendste deel zit je op het puntje van je stoel, en het kleinste geluid, bijvoorbeeld een piepende deur, kan ervoor zorgen dat je je een hoedje schrikt. Een beter geheugen, een scherpere waarneming van prikkels: allemaal heel adaptief en nuttig.

Energie wordt gemobiliseerd en naar de weefsels geleid die er nood aan hebben, opbouw- en herstelprocessen voor de lange termijn worden uitgesteld tot de ramp voorbij is, pijn wordt afgestompt en het denkvermogen wordt aangescherpt. Walter Cannon, de fysioloog die aan het begin van de 20ste eeuw de weg vrijmaakte voor Hans Selye en die algemeen wordt beschouwd als de andere grondlegger van de stressfysiologie, concentreerde zich op het adaptieve aspect van de stressreactie in dit soort nood situaties. Aan hem hebben we de term 'vecht-of-vluchtreactie' te danken, en zijn boeken, met titels als *The Wisdom of the Body*, waren doordrongen van optimisme over het vermogen van het lichaam om allerlei stressfactoren te doorstaan. Toch kunnen stresserende gebeurtenissen ons ziek maken. Waarom?

Selye heeft jarenlang met dat raadsel geworsteld, en het antwoord waarmee hij uiteindelijk op de proppen is gekomen, was zó verkeerd dat het hem wellicht een Nobelprijs heeft gekost die hij op basis van al zijn andere werk had verdiend. Zijn visie op de werking van de stressreactie was driedelig: in de eerste (alarm)fase wordt een stressfactor waargenomen, er gaan metaforische alarm-

bellen af in je hoofd die je vertellen dat je bloedt, dat je het te koud hebt, dat je een lage bloedsuikerspiegel hebt of wat dan ook. De tweede fase, aanpassing of weerstand, gaat gepaard met de succesvolle mobilisatie van het stressreactiesysteem en het herstel van het allostatisch evenwicht. Pas bij langdurige stress komt men in de derde fase terecht, die Selye 'uitputting' noemde en waarin stressgerelateerde ziektes de kop opsteken. Selye geloofde dat men op dat moment ziek wordt omdat de voorraden van de hormonen die tijdens de stressreactie worden afgescheiden uitgeput raken. Net als een leger dat zonder munitie komt te zitten, hebben we plotseling geen verweer meer tegen de bedreigende stressfactor.

Het komt echter zeer zelden voor dat een van die cruciale hormonen daadwerkelijk uitgeput raakt, zelfs bij de meest langdurige stressfactoren. Ons leger komt niet zonder kogels te zitten. Integendeel, ons lichaam besteedt zoveel aan defensie dat het onderwijs, de gezondheidszorg en de sociale voorzieningen worden verwaarloosd (en ja, misschien wil ik met die metafoor een ander punt maken). Het probleem is niet dat de stressreactie uitgeput raakt, maar dat ze op den duur schadelijker kan worden dan de stressfactor zelf, vooral wanneer de stress puur psychologisch is. Dat is een cruciaal besef, omdat het ten grondslag ligt aan het ontstaan van veel stressgerelateerde ziektes.

Dat de stressreactie zelf schadelijk kan worden, is logisch als je kijkt naar de reacties die optreden als gevolg van stress. Ze zijn over het algemeen kortzichtig, inefficiënt en voordelig op korte termijn maar nadelig op lange termijn. Als je elke dag als een noodsituatie ervaart, zul je daar op den duur een prijs voor betalen. Wie voortdurend energie mobiliseert, slaat geen overtollige energie op, en raakt dus sneller vermoeid. Het risico op diabetes neemt toe, hart en bloedvaten raken beschadigd. Het is geen probleem dat je bloeddruk eens omhoogschiet wanneer je moet sprinten om een leeuw voor te blijven, maar wel als dat elke dag gebeurt, bijvoorbeeld omdat je ziet dat je rebellerende puber z'n slaapkamer nog altijd niet heeft opgeruimd. Als je langdurige herstelprocessen voortdurend uitschakelt, wordt er nooit iets gerepareerd. Om paradoxale redenen die in latere hoofdstukken worden uitgelegd, loop je een groter risico op maagzweren. Bij kinderen kan de groei zodanig worden geremd dat er sprake is van een zeldzame maar erkende pediatrische endocriene aandoening (stressdwerggroei) en bij volwassenen kunnen het herstel en de heropbouw van botten en andere weefsels worden verstoord. Er kunnen ook diverse voortplantingsstoornissen optreden: bij vrouwen kan de menstruatiecyclus onregelmatig worden of helemaal uitblijven, bij mannen kunnen het aantal zaadcellen en het testosterongehalte dalen. Bij beide geslachten neemt

de interesse in seks af. Als je immuunsysteem te lang en te sterk wordt onderdrukt, loop je een groter risico om het slachtoffer te worden van een aantal infectieziekten, en ben je minder goed in staat om ze te bestrijden. Hersensystemen die beter functioneren in stresssituaties, worden beschadigd door een bepaalde soort hormonen. Verderop in dit boek gaan we dieper in op de reden waarom we hersencellen en geheugencapaciteit verliezen naarmate we ouder worden.

Dit klinkt allemaal nogal somber. Bij herhaalde stressfactoren kunnen we de allostase misschien op wankelende wijze herstellen, maar dat gaat niet zonder slag of stoot, en de inspanning zal ons uiteindelijk uitputten. Stressfysiologen hebben een beeldende manier bedacht om dat concreet te maken: twee olifanten op een wip. Zet twee kleine kinderen op een wip, en ze kunnen vrij makkelijk hun evenwicht bewaren. Dat is allostatisch evenwicht: er is niets stresserends aan de hand, die kinderen vertegenwoordigen de lage niveaus van de verschillende stresshormonen die in de volgende hoofdstukken aan bod zullen komen. Als diezelfde hormonen echter volop beginnen te stromen omdat er zich een noodsituatie voordoet, zitten er geen kinderen op de wip, maar olifanten. Ook die kunnen de wip in evenwicht houden, maar het vraagt veel meer inspanningen, en het risico bestaat dat de wip in tweeën breekt. Dit zijn de problemen die bij langdurige stress kunnen ontstaan:

- » Ten eerste wordt de enorme potentiële energie van de twee olifanten verbruikt om de wip in evenwicht te houden, terwijl ze eigenlijk iets nuttigers zouden kunnen doen, zoals het gras maaien of de rekeningen betalen. Er wordt met andere woorden energie onttrokken aan diverse langetermijnprojecten in het lichaam om noodsituaties op te lossen.
- » Olifanten veroorzaken schade omdat ze zo groot, zo log en zo onhandig zijn. Ze vertrappen de bloempjes in de speeltuin, ze hebben voortdurend honger en door hun enorme gewicht verslijt de wip sneller. Dat komt overeen met een patroon van stressgerelateerde aandoeningen dat in dit boek nog vaak zal terugkeren: het is moeilijk om één groot probleem in het lichaam op te lossen zonder iets anders uit balans te brengen. Zo kun je misschien één aspect van het door stress veroorzaakte onevenwicht oplossen, maar een te grote hoeveelheid 'olifanteske' stresshormonen stuurt andere processen in de war, en leidt op termijn tot schade in het hele lichaam. Dat laatste wordt allostatische belasting genoemd.

- » Wanneer twee olifanten in evenwicht op een wip zitten, is het moeilijk om er weer af te komen. Ofwel springt de ene eraf en valt de andere met een daverende klap op de grond, ofwel moeten ze perfect tegelijkertijd springen – en dat is voor olifanten natuurlijk geen makkelijke opdracht. Dat is een metafoor voor een ander thema dat in de volgende hoofdstukken terugkomt: soms kunnen stressgerelateerde aandoeningen ontstaan doordat de stressreactie te langzaam wordt uitgeschakeld, of doordat de verschillende componenten met verschillende snelheden worden uitgeschakeld. Als een hormoon na een stresssituatie weer in normale hoeveelheden en in een normaal tempo wordt afgescheiden, terwijl een ander hormoon nog altijd doldraait, kan er een crash volgen.*

Twee belangrijke thema's van dit boek worden stilaan duidelijk. Ten eerste: als je niet in staat bent om je stressreactie op de juiste manier te activeren, heb je een ernstig probleem. Dat blijkt onder andere uit onderzoeken met proefpersonen die daar totaal niet toe in staat zijn. Zoals in de komende hoofdstukken zal worden uitgelegd, worden tijdens stress twee cruciale soorten hormonen afgescheiden. De ziekte van Addison verhindert de afscheiding van de eerste soort, het syndroom van Shy-Drager verstoort de afscheiding van de tweede. Patiënten hebben geen verhoogd risico op kanker, diabetes of andere aandoeningen waarbij de schade zich langzaam opbouwt, maar ze worden wel met andere problemen geconfronteerd. Mensen die de ziekte van Addison hebben en niet worden behandeld, krijgen in ernstige stresssituaties (een auto-ongeluk, een infectieziekte...) een zogenaamde Addison-crisis: de bloeddruk daalt, de bloedsomloop wordt verstoord en ze raken in shock. Bij het Shy-Drager-syndroom is gewoon rechtop staan al een hele klus, want dat veroorzaakt een zware daling van de bloeddruk, onwillekeurige spiersamentrekkingen en -trillingen, duizeligheid en nog een hele rist andere onaangename verschijnselen. Die twee ziektes leren ons iets belangrijks, namelijk dat je de stressreactie nodig hebt bij fysieke uitdagingen. De ziekte van Addison en het Shy-Drager-syndroom zijn extreme voorbeelden, maar er zijn ook aandoeningen waarbij zich een subtielere onderproductie van stresshormonen voordoet, zoals het chronisch vermoeidheidssyndroom, fibromyalgie, reumatoïde artritis, subty-

pes van depressie en posttraumatische stressstoornis. In de volgende hoofdstukken gaan we daar dieper op in.

Dat eerste kernthema is bijzonder relevant in acute, soms zelfs levensbedreigende noodsituaties – of, om dat beest nog maar eens van stal te halen, voor een zebra die aan een hongerige leeuw moet zien te ontsnappen. Maar voor ons, mensen, is een ander thema nóg relevanter: de chronische stress die we ervaren wanneer we voor de zoveelste keer gefrustreerd in de file staan, ons zorgen maken over uitgaven en piekeren over conflicten in de familie of op het werk. Als je de stressreactie herhaaldelijk activeert, of als je niet in staat bent om ze uit te schakelen wanneer een stresserende gebeurtenis voorbij is, kan ze op den duur schadelijk worden. Een groot deel van de stressgerelateerde ziektes zijn het gevolg van overdreven stressreacties.

Bij dat laatste hoort een belangrijke kanttekening. Op basis van al het voorgaande zou je de conclusie kunnen trekken dat stressfactoren je ziek maken, vooral als ze zich geregeld voordoen. Eigenlijk is het nauwkeuriger om te zeggen dat chronische of herhaalde stressfactoren je ziek *kunnen* maken, of dat ze je risico om ziek te worden kunnen vergroten.

Dan is het natuurlijk de vraag waarom sommige mensen sneller stressgerelateerde ziektes ontwikkelen dan anderen. Om die te beantwoorden moeten we de vorige alinea nogmaals nuanceren: eigenlijk is het niet juist om te zeggen dat chronische of herhaalde stressfactoren je risico op ziekte kunnen vergroten. Het is nooit écht zo dat stress je ziek maakt, of je risico op ziekte vergroot. Je loopt wel meer risico op aandoeningen die je ziek maken, en zodra je effectief ziek bent, kan je afweersysteem makkelijker worden overweldigd.

Dat klinkt muggenzifterig, maar er is wel degelijk een onderscheid, en dat is om meerdere redenen belangrijk. Ten eerste liggen oorzaak (stressfactor) en gevolg (ziekte) in die benadering verder uit elkaar, en spelen er in de tussentijd individuele verschillen. Dat verklaart ten dele waarom niet iedereen even kwetsbaar is voor ziektes in de nasleep van stresssituaties, en waarom sommige mensen zelfs helemaal niet ziek worden. Ten tweede wordt het makkelijker om manieren te bedenken om in de tussentijd in te grijpen, en ten derde maakt het enigszins duidelijk waarom het concept 'stress' voor veel artsen zo ongrijpbaar lijkt. In de klinische geneeskunde krijgen patiënten vaak te horen dat ze zich slecht voelen *omdat* ze aan ziekte X lijden, maar ze krijgen veel minder vaak te horen *waarom* ze die ziekte precies hebben gekregen. En als die waarom-vraag wél wordt beantwoord, wordt de rol van chronische stress al te vaak geminimaliseerd of zelfs genegeerd.

* Als je die vergelijking onzinnig vindt: ik was aanwezig op een wetenschappelijke conferentie waar die vergelijking voor het eerst ter sprake is gekomen, en binnen de kortste keren waren er collega's die zich geroepen voelden om de grap uit te melken. Olifanten op *pogo sticks*, klimrekken en draaimolens, sumoworstelaars op een wip en meer van dat fraais.

We komen aan het einde van hoofdstuk 1, en je merkt dat er tot nu toe vooral vragen en problemen zijn opgedoken. Het wordt dus stilaan tijd voor verduidelijking, voor antwoorden en oplossingen. In hoofdstuk 2 bekijken we de hormonen en hersensystemen die betrokken zijn bij de stressreactie: welke worden geactiveerd tijdens stress, welke worden geremd? In hoofdstukken 3 tot en met 10 onderzoeken we de afzonderlijke systemen in het lichaam die daardoor worden beïnvloed. Hoe versterken de hormonen de cardiovasculaire tonus tijdens stress, en wat is het effect van chronische stress op hartziektes (hoofdstuk 3)? Hoe mobiliseren die hormonen en neurale systemen energie tijdens stress, en hoe kan te veel stress energetische ziektes veroorzaken (hoofdstuk 4)? Enzovoort.

Hoofdstuk 11 onderzoekt het verband tussen stress en slaap, met nadruk op de vicieuze cirkel waarin stress de slaap kan verstoren en slaapttekort op zijn beurt een stressfactor is. Hoofdstuk 12 onderzoekt de rol van stress in het verouderingsproces, en de verontrustende recente ontdekking dat langdurige blootstelling aan bepaalde stresshormonen de veroudering van de hersenen daadwerkelijk kan versnellen.

Hoofdstuk 13 stelt een vraag die cruciaal is om onze kwetsbaarheid voor stressgerelateerde aandoeningen te begrijpen: waarom is psychologische stress eigenlijk stresserend? Het antwoord op die vraag vormt de basis voor de resterende hoofdstukken. Hoofdstuk 14 gaat in op ernstige depressie, een vreselijke psychiatrische aandoening die veel mensen treft en die vaak sterk gelinkt is met psychologische stress. In hoofdstuk 15 bekijken we wat persoonlijkheidsverschillen te maken hebben met individuele verschillen in patronen van stressgerelateerde aandoeningen. We zullen het onder meer hebben over angststoornissen en type A-gedrag, en over verrassende verbanden tussen persoonlijkheid en de stressreactie.

In hoofdstuk 16 proberen we een raadsel op te lossen. Waarom voelt stress soms goed, zo goed zelfs dat we betalen voor een spannende griezelfilm of een wilde rit op een achtbaan? In hoofdstuk 17 zoomen we vervolgens uit: daar gaat het niet over het individu, maar over de samenleving. Het soort samenleving waarin je leeft, heeft een invloed op het patroon van stressgerelateerde ziektes. Kort gezegd komt het erop neer dat je niet arm geboren mag worden.

Veel van wat je tot en met hoofdstuk 17 zult lezen, is in feite slecht nieuws. Stress blijkt een impact te hebben op zowat elk onderdeel van lichaam en geest, zelfs op de onderdelen waarvan je het niet zou verwachten. Hoofdstuk 18, het laatste, is daarom een zonnestraal die door de donkere wolken priemt.

Sommige mensen gaan beter om met stress dan anderen: wat doen zij precies, en wat kunnen we van hen leren? We bekijken de belangrijkste principes van stressbeheersing en enkele verrassende gebieden waarop die met verbluffend succes zijn toegepast. We beschikken, met andere woorden, over een enorm potentieel om onszelf tegen de gevolgen van stress te beschermen. Het is dus zeker niet allemaal kommer en kwel.

HOOFDSTUK 2

Klieren, kippenvel en hormonen

Om te begrijpen hoe stress ons ziek kan maken, moeten we eerst inzicht krijgen in de werking van de hersenen. Maar eerst: een beetje lectuur.

Terwijl ze klein en wonderbaarlijk in zijn armen wegsmolt, werd ze oneindig begerlijk voor hem; al zijn bloedvaten leken te gloeien van een intens maar teder verlangen, naar haar, naar haar zachtheid, naar de doordringende schoonheid van haar in zijn armen, die in zijn bloed overging. En zachtjes, met die wonderbaarlijke, zwijmelachtige streling van zijn hand in puur zacht verlangen, streelde hij zachtjes de zijdezachte helling van haar lendenen, naar beneden, tussen haar zachte, warme billen, dicht en dicht bij haar diepste kern. En zij voelde hem als een vlam van verlangen, en toch teder, en zij voelde zichzelf smelten in die vlam. Zij liet zich gaan. Zij voelde zijn penis tegen haar oprijzen met stille, verbazingwekkende kracht en vastberadenheid, en zij gaf zich aan hem over. Zij gaf toe met een trilling die als de dood was, zij stelde zich volledig open voor hem.

Een fragment uit het werk van de Engelse romancier D. H. Lawrence (1885-1930). Misschien is er een en ander gebeurd in je lichaam terwijl je het las. Je bent geen trap opgelopen, maar misschien klopt je hart wel sneller. De temperatuur in de kamer is niet veranderd, maar misschien ben je een heel klein beetje beginnen te zweten. En hoewel je bepaalde gevoelige delen van je lichaam niet hebt aangeraakt, ben je je er plots net iets bewuster van.

Je zit in je stoel zonder een vin te verroeren, maar je denkt wel aan dingen. Die gedachten kunnen te maken hebben met boosheid, verdriet, euforie of lust, en plots scheidt je alvleesklier een hormoon af. Je alvleesklier? Hoe heb je dat voor elkaar gekregen? Je weet verdorie niet eens waar die precies zit! Je lever maakt een enzym aan dat er eerder niet was, je milt stuurt een sms'je

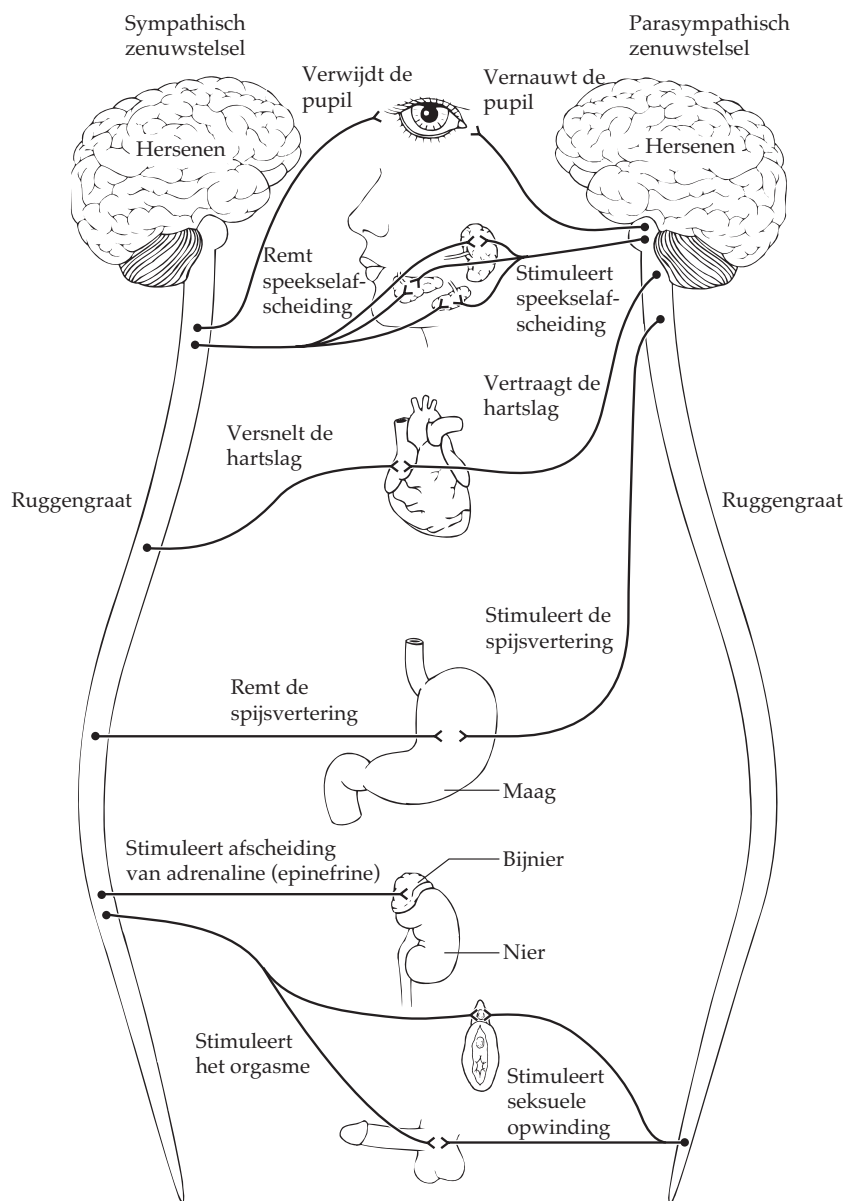
naar je thymusklier, de bloedstroom in de kleine haarvaatjes in je enkels is zojuist veranderd. En dat allemaal door één gedachte.

We weten natuurlijk dat de hersenen de rest van het lichaam aansturen, maar het blijft verrassend om eraan herinnerd te worden hoe verstrekkend die effecten kunnen zijn. Het doel van dit hoofdstuk is om iets te leren over de communicatielijnen tussen de hersenen en de rest van het lichaam, om te zien welke gebieden worden geactiveerd en welke tot rust komen wanneer je in je stoel zit en je ernstig gestrest voelt. Dat is een voorwaarde om te begrijpen hoe de stressreactie je leven kan redden tijdens een sprint over de savanne, maar je ziek kan maken als je je maanden aan een stuk zorgen maakt over iets.

STRESS EN HET AUTONOME ZENUWSTELSEL

De belangrijkste manier waarop je hersenen de rest van het lichaam kunnen vertellen wat ze moeten doen, is door signalen te sturen via de zenuwen die vanuit je hersenen via je ruggengraat naar de uiteinden van je lichaam lopen. Eén aspect van dat communicatiesysteem is vrij eenvoudig en alom bekend. Het willekeurige zenuwstelsel is een bewust systeem. Je besluit een spier te bewegen, en dat gebeurt dan ook. Dat deel van het zenuwstelsel stelt je in staat om iemand de hand te schudden, je belastingformulieren in te vullen of de polka te dansen. Er is echter nog een andere tak, die zich uitstrekt naar organen naast de skeletspieren, en die de andere interessante activiteiten van je lichaam regelt: blozen, kippenvel krijgen, een orgasme krijgen, enzovoort. Over het algemeen hebben we minder controle over wat onze hersenen tegen onze zweetklieren zeggen dan over wat ze onze dijspieren opdragen.* De zenuwbanen naar plaatsen zoals zweetklieren dragen signalen over die relatief onwillekeurig en automatisch zijn.

* De werking van het autonome zenuwstelsel ligt echter niet volledig buiten onze controle: er bestaat zo iets als biofeedback, waarbij we die automatische functie bewust leren te beïnvloeden. Zindelijkheidstraining is een ander voorbeeld. Op alledaagser niveau doen we hetzelfde wanneer we een luide boer onderdrukken tijdens een huwelijksceremonie.



Enkele effecten van het sympathische en parasympathische zenuwstelsel op verscheidene organen en klieren.

Het autonome zenuwstelsel heeft alles te maken met je reactie op stress. De ene helft van het systeem wordt geactiveerd als reactie op stress, de andere wordt onderdrukt. De helft van het autonome zenuwstelsel die wordt geactiveerd, is het sympathische zenuwstelsel.* Sympathische zenuwbanen vinden hun oorsprong in de hersenen, verlaten je ruggengraat en vertakken zich naar bijna elk orgaan, elk bloedvat en elke zweetklier in je lichaam. Ze lopen zelfs door naar de talloze minuscule spiertjes die aan de haartjes op je lichaam vastzitten. Als je echt doodsbang bent voor iets en die zenuwbanen activeert, gaan je haren rechtop staan. Kippenvel ontstaat wanneer de delen van je lichaam worden geactiveerd waar die spiertjes wel aanwezig zijn, maar waar er geen haren aan vastzitten.

Het sympathische zenuwstelsel treedt in actie tijdens noodsituaties, of wat jij als noodsituaties beschouwt. Het helpt bij de regulering van waakzaamheid, opwinding, activering en mobilisatie. Aan hele generaties eerstejaars geneeskundestudenten wordt de obligate flauwe grap verteld dat het sympathische zenuwstelsel de vier F's van gedrag regelt: *fighting*, *flighting*, *frightening* en *fucking*. Het is het archetypische systeem dat wordt geactiveerd wanneer het leven spannend of alarmerend wordt, zoals tijdens stresssituaties. De zenuwuiteinden van dat systeem geven adrenaline af. Wanneer iemand vanachter een deur tevoorschijn springt en je laat schrikken, is het je sympathische zenuwstelsel dat adrenaline afgeeft, waardoor je maag samentrekt. Sympathische zenuwuiteinden geven ook de verwante stof noradrenaline af. (Adrenaline en noradrenaline zijn eigenlijk Britse benamingen; de Amerikaanse termen, die ik vanaf nu zal gebruiken, zijn epinefrine en norepinefrine.) Epinefrine wordt afgescheiden als gevolg van de werking van de sympathische zenuwuiteinden in je bijnieren, die zich net boven je nieren bevinden. Norepinefrine wordt afgescheiden door alle andere sympathische zenuwuiteinden in het hele lichaam. Het zijn de chemische boodschappers die in enkele seconden tijd verschillende organen activeren.

De andere helft van het autonome zenuwstelsel, het parasympathische deel, speelt een tegengestelde rol. Het regelt rustige, vegetatieve activiteiten, alles behalve de vier F's. Als een kind in slaap is gevallen, wordt het parasympathische systeem geactiveerd om groei, energieopslag en andere positieve

* Waar komt die naam vandaan? Volgens de vooraanstaande stressfysioloog Seymour Levine gaat hij terug op de 2de-eeuwse Grieks-Romeinse geneesheer Galenus, die geloofde dat de hersenen verantwoordelijk waren voor rationeel denken, en de perifere ingewanden voor emoties. Het netwerk van neurale banen die beide met elkaar verbinden, zorgt er volgens Galenus voor dat je hersenen kunnen 'meeleven' met je ingewanden, of omgekeerd. De andere helft van het autonome zenuwstelsel wordt het parasympathische zenuwstelsel genoemd. *Para* betekent 'naast', wegens het niet erg opwindende feit dat de parasympathische zenuwbanen naast de sympathische lopen.

processen te bevorderen. Zit je na een copieuze maaltijd met een opgeblazen gevoel lekker slaperig te wezen, dan draait je parasymptische zenuwstelsel op volle toeren. Probeer je je paniek onder controle te houden terwijl je hijgend over de savanne rent om aan een bloeddorstige leeuw te ontsnappen, dan heb je het parasymptische systeem net afgeremd. Sympathische en parasymptische signalen banen zich vanuit de hersenen een weg naar een bepaald orgaan, waar ze, wanneer ze worden geactiveerd, tegengestelde resultaten teweegbrengen. Het sympathische systeem versnelt de hartslag, het parasymptische vertraagt hem. Het sympathische systeem leidt de bloedstroom om naar je spieren, het parasymptische doet het tegenovergestelde.

Het hoeft niet te verbazen dat het een ramp zou zijn als beide takken tegelijkertijd zeer actief waren, een beetje alsof je tegelijkertijd het rem- en gaspedaal indrukt. Er bestaan tal van veiligheidsmechanismen om ervoor te zorgen dat dat niet gebeurt: de delen van de hersenen die een van de twee takken activeren remmen de andere doorgaans af.



'O, dat? Dat is Edward met zijn vecht-of-vluchtreactie.'

HET BREIN, DE OPPERKLIER

Als reactie op een stressfactor kunnen de hersenen het lichaam activeren via de neurale route, dus met behulp van het sympathische systeem, maar ook door de afscheiding van hormonen. Als een neuron (een cel van het zenuwstelsel) een chemische boodschapper afscheidt die een duizendste van een millimeter aflegt en ervoor zorgt dat de volgende cel in de rij (meestal een ander neuron) iets anders gaat doen, wordt die boodschapper een neurotransmitter genoemd. Wanneer de sympathische zenuwuiteinden in je hart norepinefrine afscheiden, waardoor de hartspier anders gaat werken, vervult norepinefrine de rol van neurotransmitter. Als een neuron of welke cel dan ook een boodschapper afscheidt die in plaats daarvan in de bloedbaan terechtkomt en overal in je lichaam processen beïnvloedt, is die boodschapper een hormoon. Allerlei klieren geven hormonen af, maar die afscheiding wordt voor sommige hormonen geactiveerd bij stress, terwijl die van andere net wordt uitgeschakeld.

Wat hebben de hersenen met al die klieren en hun hormonale afscheiding te maken? Niets, dacht men vroeger. Men ging ervan uit dat de perifere klieren van het lichaam – de alveesklier, de bijnieren, de eierstokken, de testikels, enzovoort – op mysterieuze wijze 'wisten' wat ze deden, en 'een eigen willetje' hadden. Ze beslisten als het ware helemaal zelfstandig wanneer ze hun boodschappers zouden afscheiden, zonder aanwijzingen van andere organen.

Dat onjuiste idee heeft in het begin van de 20ste eeuw een nogal dwaze rage veroorzaakt. Wetenschappers merkten op dat de seksuele drang bij mannen afnam met de leeftijd, en veronderstelden dat dat gebeurde omdat de testikels van oudere mannen minder mannelijk geslachtshormoon (testosteron) afscheidde.* Daaruit werd dan geconcludeerd dat veroudering moest worden toegeschreven aan de afnemende seksuele drang, aan lagere niveaus van mannelijke factoren. (Men zou zich kunnen afvragen waarom vrouwen dan wel ouder worden, want zij hebben – verrassing! – géén testikels. Maar daar stond de vroeg-20ste-eeuwse geneeskunde niet echt bij stil, want vrouwen werden indertijd als mislukte mannen beschouwd.)

Hoe kon die veroudering worden tegengegaan? Door ouder wordende mannen testiculaire extracten toe te dienen. Al snel checkten bejaarde, welgestelde heren in bij onberispelijke Zwitserse sanatoria en kregen ze dagelijks injecties met testiculaire extracten van honden, hanen en apen. Je kon zelfs naar de

* Eigenlijk wist men destijds nog niets van testosteron, men verwees alleen naar mysterieuze 'mannelijke factoren' in de testikels. En in feite daalt het testosterongehalte niet drastisch met de leeftijd, de afname is gematigd en sterk variabel van man tot man. Zelfs een daling van testosteron tot 10 procent van het oorspronkelijke niveau heeft niet veel effect op het seksuele gedrag.

veemarkten van het sanatorium gaan en een geit uitkiezen, net zoals je in een restaurant een kreeft uit het aquarium kiest. Verscheidene mannen verschenen trouwens op de afspraak met een dier dat ze zelf hadden meegebracht. Die onzin leidde al snel tot meer onzin: organotherapie, de transplantatie van kleine stukjes dierentestikels. Zo is de rage van de 'apenklier' ontstaan, waarbij 'klier' uiteraard 'testikel' betekende, maar dat woord mochten journalisten niet gebruiken. Industriëlen, staatshoofden, minstens één paus: ze schreven zich allemaal in. En in de nasleep van het bloedbad van de Eerste Wereldoorlog was er zo'n tekort aan jonge mannen, en zo'n overvloed aan huwelijken tussen jongere vrouwen en oudere mannen, dat een dergelijke therapie behoorlijk belangrijk leek.

PROFESSOR

BROWN SEQUARD'S

METHOD.

EXTRACTS OF ANIMAL ORGANS.

Testicle Extract,
Grey Matter Extract,
Thyroid Gland Extract, &c., &c.

Concentrated Solutions at 30%.

These preparations, completely aseptic, are mailed to any distance on receipt of a money order. Directions sent with the fluids.

Price for 25 Injections, \$2.50.

Syringe Specially Gauged, (3 cubic c.,) \$2.50.

Used in the Hospitals of Paris, New York, Boston, etc.

Circular Sent on Application.

New York Biological and Vaccinal Institute,

Laboratory of Bovine Vaccine and of Biological Products.

GEO. G. RAMBAUD, Chemist and Bacteriologist, Superintendent.

PASTEUR INSTITUTE BUILDING, NEW YORK CITY.

Advertentie, New York Therapeutic Review, 1893.

Het probleem was natuurlijk dat het niet werkte. Er zat geen testosteron in de testiculaire extracten: patiënten kregen een extract op waterbasis geïnjecteerd, en testosteron lost niet op in water. De kleine stukjes orgaan die werden getransplanteerd, stierven vrijwel onmiddellijk af, en het littekenweefsel werd voor een gezond transplantaat aangezien. Zelfs als de organen niet afstierven,

zouden ze nog altijd niet werken: als verouderende testikels minder testosteron afscheiden, komt dat niet doordat de testikels het begeven, maar doordat een bepaald ander orgaan hen niet langer opdraagt om testosteron af te scheiden. Geef iemand een gloednieuw paar testikels, en bij gebrek aan stimulanzen zouden ook die teleurstellen. Maar dat was allemaal geen probleem. Bijna iedereen meldde hoe dan ook wonderbaarlijke resultaten. Als je een fortuin betaalt voor pijnlijke dagelijkse injecties met extracten van de testikels van een of ander beest, kun je bijna niet anders dan beweren dat je je weer als een jonge stier voelt. Van een placebo-effect gesproken.

Na verloop van tijd hebben wetenschappers ontdekt dat de testikels en andere perifere hormoonafscheidende klieren niet autonoom waren, maar onder controle stonden van iets anders. Zo kwam men bij de hypofyse terecht, net onder de hersenen. Men wist dat de hormoonafscheiding in het hele lichaam verstoord raakte als de hypofyse beschadigd was. Experimenten hadden aangetoond dat perifere klieren alleen hormonen afscheiden wanneer de hypofyse daartoe een signaal heeft gegeven: ze bevat immers een hele reeks hormonen die de touwtjes in handen hebben in de rest van het lichaam. Het is de hypofyse die regelt wat alle andere klieren doen, waaruit men afleidde dat de hypofyse de hoofdklier van het lichaam is. Dat inzicht werd op grote schaal verspreid, vooral via het magazine *Reader's Digest*, dat de reeks artikelen *I Am Joe's* publiceerde (*I Am Joe's Pancreas*, *I Am Joe's Shinbone*, *I Am Joe's Ovaries*, enzovoort). In de derde alinea van *I Am Joe's Pituitary* (*Ik ben de bijnier van Joe*) komt dat 'hoofdklier'-verhaal ter sprake.

In de jaren 50 zijn wetenschappers erachter gekomen dat die hypofyse dan toch niet de hoofdklier is. Het eenvoudigste bewijs: als de hypofyse uit het lichaam werd verwijderd en in een kommetje met voedingsstoffen werd gelegd, scheidde ze bepaalde hormonen niet langer af. Nogal wiesde, zou je kunnen zeggen, haal om het even welk orgaan eruit en gooi het in een of andere bouillon, dan zal het uiteraard niet meer werken zoals het hoort. Maar interessant genoeg begon die hypofyse in dat potje andere hormonen wél af te scheiden, in enorm hoge hoeveelheden. De zogenaamde hoofdklier was niet enkel ontregeld, ze gedroeg zich vooral grillig omdat ze niet meer werd aangestuurd. Normaal gesproken zou ze de bevelen van de hersenen opvolgen, maar in dat kleine schaalpje waren er natuurlijk geen hersenen aanwezig.

De hypothese was dus eenvoudig: vernietig het deel van de hersenen vlak bij de hypofyse en ze stopt met de afscheiding van sommige hormonen, terwijl ze er van andere te veel afscheidt. Maar hoe kon men dat bewijzen? Door op

zoek te gaan naar zenuwen die van de hersenen naar de hypofyse lopen (zoals de zenuwuitlopers naar het hart en elders), en vervolgens aan te tonen dat de hersenen neurotransmitters afgeven die de touwtjes in handen hebben. Maar: niemand slaagde erin die uitlopers te vinden.

In 1944 opperde de fysioloog Geoffrey Harris dat de hersenen ook een hormonale klier waren, dat ze hormonen afgaven die naar de hypofyse reisden en zo haar werking aanstuurden. In principe was dat geen gek idee: een kwart-eeuw eerder had Ernst Scharrer, een van de grondleggers van het vakgebied, aangetoond dat sommige andere hormonen, waarvan men dacht dat ze afkomstig waren van een perifere klier, in feite in de hersenen werden aangemaakt. Toch deden veel wetenschappers dat af als onzin. Je kunt hormonen krijgen van perifere klieren zoals eierstokken, testikels en de alvleesklier, maar je hersenen die hormonen afscheiden? Belachelijk!

Toch gingen Roger Guillemin en Andrew Schally, twee Amerikaanse endocrinologen, op zoek naar die hypothetische hersenhormonen. Dat was een ontzettend moeilijke opgave: de hersenen communiceren met de hypofyse via een minuscuul bloedsomloopstelsel, slechts een fractie groter dan het punt aan het einde van deze zin. Het was dus onmogelijk om die hormonen op te sporen: als ze al bestonden, zouden ze onherkenbaar (en dus ondetecteerbaar) verdund zijn wanneer ze de veel grotere algemene bloedcirculatie hadden bereikt.

Dus richtten Guillemin en Schally hun vizier op een andere plaats: de minuscule stukjes weefsel aan de basis van de hersenen, waar zich de bloedvaten bevinden die van de hersenen naar de hypofyse lopen. Nog altijd niet eenvoudig, maar het is de twee endocrinologen effectief gelukt. Ze waren sterk gemotiveerd door de abstracte intellectuele puzzel van die raadselachtige hormonen, door hun potentiële klinische toepassingen, en misschien vooral door de eeuwige roem die aan het einde van de wetenschappelijke regenboog op hen wachtte. Bovendien hadden ze een hekel aan elkaar, en die onderlinge animositeit heeft zowaar wetenschappelijk vuurwerk opgeleverd.

In den beginne, eind jaren vijftig, werkten Guillemin en Schally broederlijk samen. Op een dag moet er iets fout gelopen zijn tussen hen – we weten niet precies wat, misschien heeft de ene per ongeluk de andere beledigd boven een reageerbuis – en is een beruchte vijandschap ontstaan, die in de annalen van de wetenschap minstens even beroemd is als die tussen de Grieken en de Trojanen, misschien zelfs als die tussen Coca-Cola en Pepsi. Guillemin en

Schally gingen hun eigen weg, elk vastbesloten om als eerste die vermeende hersenhormonen te isoleren.

Maar hoe isoleer je een hormoon dat misschien niet eens bestaat, of dat, als het wel bestaat, in minuscule hoeveelheden voorkomt in een minuscuul circulatiesysteem waartoe je geen toegang hebt? Los van elkaar bedachten Guillemin en Schally dezelfde strategie: ze gingen dierenhersen halen in slachthuizen, knipten het deel vlak bij de hypofyse eraf, gooiden de boel in een blender, goten de resulterende hersenpuree in een reusachtige reageerbuis gevuld met zuiverende chemicaliën, vingden de druppeltjes op die er aan de andere kant uit kwamen, injecteerden die druppeltjes in een rat en onderzochten ten slotte of de hypofyse van die rat volgens een ander patroon hormonen begon af te scheiden. Als dat zo was, zouden die druppeltjes misschien wel een van die veronderstelde hormonen bevatten die de afgifte stimuleren of remmen. Ze probeerden de druppeltjes vervolgens te zuiveren, de chemische structuur te achterhalen, er een kunstmatige versie van te maken en te bekijken of die de hypofysefunctie zou kunnen reguleren. In theorie vrij eenvoudig, maar het heeft de twee onderzoekers jaren gekost.

Dat had vooral met de schaalgrootte van het experiment te maken. Eén enkel brein bevatte slechts een minuscule hoeveelheid hormonen, dus hadden de twee rivalen er duizenden nodig. De grote slachthuisoorlog was losgebarsten. Vrachtwagenladingen varkens- en schapenhersen werden verzameld; chemici goten ketels vol hersenen in monumentale chemische scheidingskolommen, terwijl anderen zich bogen over de vingerhoedjes vloeistof die er onderaan uitdruppelden, om die in de volgende kolom en de volgende kolom én de volgende verder te zuiveren. Maar dat alles was niet zomaar bandwerk: er moesten nieuwe chemische methodes worden uitgevonden, volkomen nieuwe manieren om effecten te testen van hormonen die misschien niet eens bestonden. Een gigantisch probleem, dat nog werd vergroot door het feit dat veel invloedrijke mensen in het vakgebied geloofden dat die hormonen verzinsels waren, en dat Guillemin en Schally vooral veel tijd en geld verspilden.

Guillemin en Schally waren pioniers in een geheel nieuwe, bedrijfsmatige benadering van wetenschappelijke experimenten. We kennen allemaal het cliché van de eenzame wetenschapper die om twee uur 's nachts in zijn laboratorium over een microscoop gebogen zit, maar in dit geval was er sprake van enorme teams met chemici, biochemici, fysiologen, enzovoort. En dat heeft vruchten afgeworpen. Na 'slechts' veertien jaar werd de chemische structuur

van het eerste afgiftehormoon gepubliceerd.* Twee jaar later, in 1971, kwam Schally met de sequentie van het volgende hypothalamische hormoon, Guillemín publiceerde twee maanden later. Hij won wel de volgende ronde, in 1972, met maar liefst drie jaar voorsprong op Schally. Iedereen was in de wolken, de inmiddels overleden Geoffrey Harris bleek gelijk te hebben, en Guillemín en Schally kregen in 1976 de Nobelprijs. Een van hen verklaarde dat hij uitsluitend werd gedreven door de wetenschap en zijn drang om de mensheid te helpen, en hij vermeldde hoe stimulerend en productief zijn interacties met zijn medewinnaar waren geweest (waarschijnlijk omdat hij zich in zijn speech beschaafder en ootmoediger wilde tonen dan hij in werkelijkheid was). De andere, minder gepolijst maar eerlijker, zei dat de competitie decennialang zijn enige drijfveer was geweest, en hij beschreef zijn relatie met zijn medewinnaar als 'vele jaren van venijnige aanvallen en bittere vergelding'.

Maar: drie hoeraatjes voor Guillemín en Schally; die onomstotelijk hebben bewezen dat de hersenen de hoofdklier zijn. Het is nu algemeen erkend dat de basis van de hersenen, de hypothalamus, een enorme verscheidenheid aan afgevendende en remmende hormonen bevat, die de hypofyse aansturen, die op haar beurt de afscheiding van de perifere klieren reguleert. In sommige gevallen zetten de hersenen de afgifte van hypofysehormoon X in gang door de werking van één enkel afgiftehormoon, soms remmen ze de afgifte van hypo-

* En, vraagt de competitief ingestelde lezer, wie heeft de race gewonnen? Guillemín of Schally? Wel, het hangt ervan af hoe je 'winnen' in deze situatie definieert. Het eerste geïsoleerde hormoon reguleert de afgifte van schildklierhormoon indirect (dat wil zeggen: het stuurt de manier waarop de hypofyse de schildklier reguleert). Schally en zijn team waren de eersten die een artikel ter publicatie indienden waarin ze stelden: 'Er bestaat echt een hormoon in de hersenen dat de afgifte van schildklierhormoon reguleert, en de chemische structuur ervan is X.' In een fotofinish diende het team van Guillemín vijf weken later een artikel in met precies dezelfde conclusie. Maar wat de zaak ingewikkeld maakte, was dat Guillemín en zijn collega's enkele maanden eerder als eersten een artikel hadden gepubliceerd waarin stond: 'Als je een chemische stof met structuur X synthetiseert, reguleert die de afgifte van schildklierhormoon op een manier die vergelijkbaar is met die van de hypothalamische hersenmassa; we weten nog niet of datgene wat in de hypothalamus zit, wat het ook is, eveneens structuur X heeft, maar het zou ons helemaal niet verbazen als dat zo was.' Guillemín was dus de eerste die zei: 'Deze structuur functioneert net als *the real deal*', en Schally was de eerste die zei: 'Deze structuur is *the real deal*.' Zoals ik vele decennia later uit eerste hand heb ontdekt, zijn de veteranen van de Guillemín-Schally-strijd nog altijd in staat zich op te winden over de vraag welke van de twee als de knock-out geldt. Je zou je kunnen afvragen waarom er na een paar jaar in die waanzinnige concurrentiestrijd niet iets voor de hand liggends is gedaan, zoals de National Institutes of Health die de twee rivalen bij elkaar riepen om te zeggen: 'Wij geven jullie al dit belastinggeld om afzonderlijk te werken, waarom werken jullie niet samen?' Verrassend genoeg zou dat niet per se bevorderlijk zijn geweest voor de wetenschappelijke vooruitgang. De concurrentiestrijd diende een belangrijk doel: de onafhankelijke replicatie van resultaten is immers essentieel in de wetenschap. Na jaren van onderzoek boekt een wetenschapper succes en publiceert hij de structuur van een nieuw hormoon of een nieuwe chemische stof in de hersenen. Twee weken later komt de andere wetenschapper met zijn conclusies op de proppen. Hij is erop gebrand te bewijzen dat zijn conculega het bij het verkeerde eind had, maar in plaats daarvan moet hij zeggen: 'Ik haat die klootzak, maar ik moet toegeven dat hij gelijk heeft. We hebben precies dezelfde structuur gevonden.' Zo weet je dat je bewijs echt solide is: door onafhankelijke bevestiging van een concurrent. Als iedereen samenwerkt, gaat het meestal wel sneller, maar uiteindelijk deelt iedereen in dat geval dezelfde aannames, waardoor ze kwetsbaar zijn voor kleine, onopgemerkte fouten die tot grote fouten kunnen uitgroeien.

fysehormoon Y af door één enkel remmend hormoon af te geven. In andere gevallen wordt een hypofysehormoon gereguleerd door de coördinatie van zowel een afgiftehormoon als een remmend hormoon uit de hersenen – dubbele regulatie dus. En om het nog wat ingewikkelder te maken is er in sommige gevallen (bijvoorbeeld in het hopeloos verwarrende systeem dat ik bestudeer) een hele reeks hypothalamische hormonen die gezamenlijk de hypofyse reguleren, sommige als afgiftehormonen, andere als remmende hormonen.

DE HORMONEN VAN DE STRESSREACTIE

In hun hoedanigheid van 'hoofdklier' kunnen de hersenen iets stresserends ervaren of bedenken en via hormonen onderdelen van de stressreactie activeren. Sommige verbindingen tussen de hypothalamus, de hypofyse en de perifere klieren worden tijdens stress geactiveerd, andere geremd. Twee essentiële hormonen voor de stressreactie zijn epinefrine en norepinefrine, die worden afgegeven door het sympathische zenuwstelsel. Evenzeer belangrijk zijn de glucocorticoïden, steroïde hormonen waarover je tegen het einde van dit boek verbazingwekkend veel zult weten, omdat ik er nu eenmaal dol op ben. Om misverstanden te vermijden: dan heb ik het niet noodzakelijk over anabole steroïden zoals testosteron, die er weleens toe leiden dat renners worden gediskwalificeerd in de Ronde van Frankrijk. De term steroïde wordt ook gebruikt voor vier andere klassen van hormonen: oestrogenen, progestagenen, mineralocorticoïden en glucocorticoïden. Ze worden afgescheiden door de bijnier en werken vaak op een vergelijkbare manier als epinefrine. Epinefrine werkt binnen enkele seconden, glucocorticoïden ondersteunen die werking in de minuten of uren daarna.

Omdat de bijnier in feite geen eigen wil heeft, gebeurt de afgifte van glucocorticoïden onder controle van de hormonen van de hersenen. Wanneer er iets stresserends gebeurt of je een stresserende gedachte hebt, scheidt de hypothalamus een reeks afgiftehormonen af in het hypothalamus-hypofyse-circulatiesysteem, waardoor het proces op gang komt. De belangrijkste heet CRH (corticotropine-afgiftehormoon), terwijl een aantal minder belangrijke

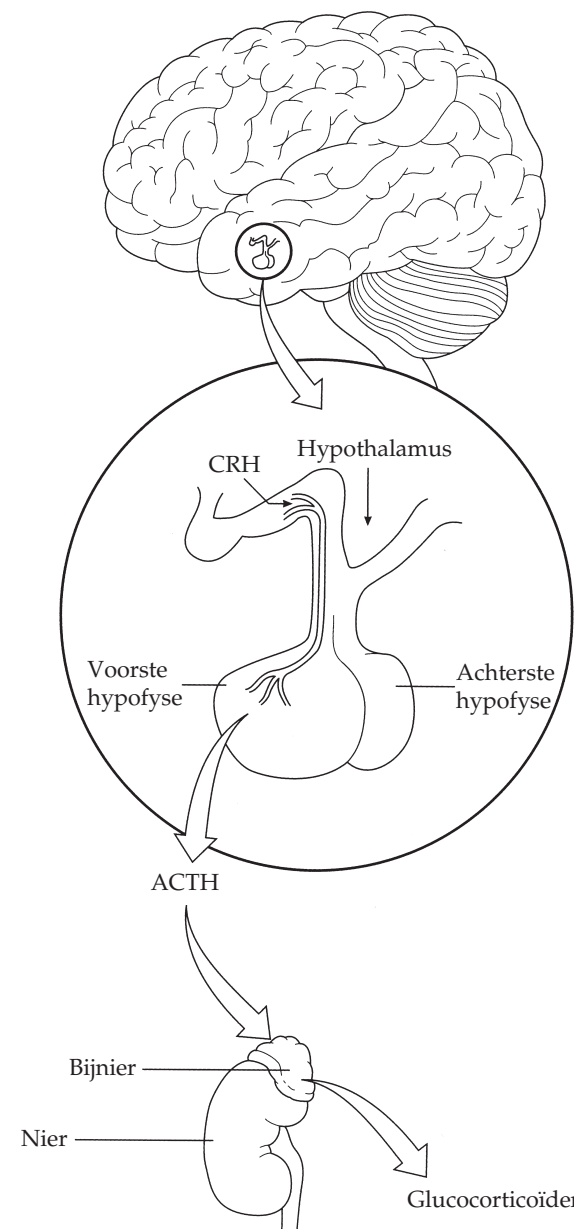
factoren synergetisch samenwerken met CRH.* Binnen de 15 seconden zet CRH de hypofyse aan tot de afgifte van het hormoon ACTH (ook bekend als corticotropine), dat enkele minuten later de afgifte van glucocorticoïden in gang zet in de bijnier. Samen zijn glucocorticoïden en de afscheidingen van het sympathische zenuwstelsel (epinefrine en norepinefrine) verantwoordelijk voor een groot deel van wat er in je lichaam gebeurt tijdens stress: ze zijn de drijvende krachten achter de stressreactie.

Bovendien wordt je alvleesklier in tijden van stress gestimuleerd om een hormoon af te geven dat glucagon heet. Glucocorticoïden, glucagon en het sympathische zenuwstelsel verhogen de glucosespiegel in het bloed en zijn essentieel om energie te mobiliseren tijdens stress. De hypofyse scheidt ook prolactine af, die onder andere een rol speelt bij de onderdrukking van de voortplanting tijdens stress. Zowel de hypofyse als de hersenen scheiden een klasse van endogene morfine-achtige stoffen af, de endorfines en enkefalines, die onder andere helpen om de pijnperceptie te verminderen. Ten slotte scheidt de hypofyse vasopressine af, ook bekend als antidiuretisch hormoon, dat een rol speelt in de cardiovasculaire stressreactie.

Net zoals sommige klieren worden geactiveerd als reactie op stress, worden verschillende hormonale systemen tijdens de stress geremd. De afscheiding van diverse voortplantingshormonen zoals oestrogeen, progesteron en testosteron neemt af. Hormonen die verband houden met groei (zoals groei-hormoon) worden eveneens geremd, net zoals de afscheiding van insuline, een hormoon uit de alvleesklier dat je lichaam normaal gesproken opdraagt energie op te slaan voor later gebruik.

(Tussen haakjes, voor de lezer die zich overweldigd voelt door al die ingewikkelde hormonale begrippen en zich afvraagt of hij niet beter *Hormonen voor dummies* had gekocht: probeer alsjeblieft niet om al die namen uit het hoofd te leren. De belangrijkste hormonen zullen in dit boek zo vaak opduiken dat je ze binnenkort met gemak zult kunnen namedroppen in alledaagse gesprekken.)

* Voor de drie mensen op aarde die dit boek lezen, de vorige editie hebben gelezen én zich daar nog iets van herinneren: je vraagt je wellicht af waarom het hormoon dat voorheen bekendstond als CRF (corticotropine-afgeevende factor) is omgedoopt tot CRH. Volgens de regels van de endocrinologie wordt een vermoedelijk hormoon aangeduid als een 'factor' tot de chemische structuur ervan is bevestigd; op dat moment wordt het een 'hormoon'. CRF heeft die status halverwege de jaren 80 bereikt, en mijn voortdurende gebruik van de term CRF tot en met de editie van 1998 was slechts een nostalgische poging om vast te houden aan vroegere tijden, toen ik nog een jonge onderzoeker was. Inmiddels heb ik na een bikkelharde interne strijd aan mezelf toegegeven dat ik een oude man ben, dus zal ik in dit boek altijd de 'nieuwe' term CRH gebruiken.



Overzicht van de regulering van de glucocorticoidafgifte. Een stressfactor wordt in de hersenen waargenomen of verwacht, waardoor de hypothalamus de afgifte van CRH (en aanverwante hormonen) in gang zet. Die hormonen komen terecht in de lokale bloedsomloop die de hypothalamus met de hypofysevoorkwab verbindt, waardoor de hypofysevoorkwab ACTH afgeeft. ACTH komt in de algemene bloedsomloop terecht en zet de afgifte van glucocorticoïden door de bijnier in gang.

NOG EEN BEETJE MOEILIJKER

De stressreactie draait in wezen om de voorbereiding van het lichaam op een grote energie-uitbarsting, die we dankzij Walter Cannon de vecht-of-vluchtreactie noemen. Recent onderzoek door Shelley Taylor, professor psychologie aan de universiteit van Californië, plaatst daar een aantal kanttekeningen bij. Zij stelt dat de vecht-of-vluchtreactie vooral een cruciale rol speelt in de manier waarop mannen met stress omgaan, en dat de fysiologie van de stressreactie bij vrouwen heel anders kan zijn. Dat heeft uiteraard te maken met het feit dat de (voornamelijk mannelijke) wetenschappers van de vorige eeuw in de eerste plaats mannen bestudeerden. Bij de meeste diersoorten zijn de vrouwtjes doorgaans minder agressief dan de mannetjes, waardoor ze minder vaak vechten. En vluchten doen ze ook minder, omdat er een groot deel van de tijd één of meerdere afhankelijke jongen aan hun spreekwoordelijke rokken hangen. In plaats van *fight or flight* is er volgens Taylor veeleer sprake van *tend and befriend*, voor de jongen zorgen en naar sociale verbondenheid zoeken.

Taylor benadrukt ook een hormonaal mechanisme dat bijdraagt aan die 'vrouwelijke' stressreactie. Terwijl het sympathische zenuwstelsel, glucocorticoïden en de andere zojuist besproken hormonen erop gericht zijn het lichaam voor te bereiden op grote fysieke inspanningen, lijkt het hormoon oxytocine meer verband te houden met de *tend and befriend*-reactie. Dat hypofysehormoon speelt bij diverse zoogdiersoorten een rol in de hechting van het vrouwtje aan haar jong, en in de stimulering van melkproductie en moederlijk gedrag. Bovendien kan oxytocine van cruciaal belang zijn voor een vrouwtje om een monogame paarband met een mannetje aan te gaan (bij de relatief zeldzame zoogdiersoorten die monogaam zijn).^{*} Dat er bij vrouwtjes tijdens stress oxytocine wordt afgescheiden, ondersteunt de idee dat een stressreactie zich niet alleen voordoet om het lichaam voor te bereiden op een dolle sprint over de savanne, maar ook gepaard kan gaan met een drang naar socialiteit.

Critici van Taylors invloedrijke werk hebben erop gewezen dat de stressreactie bij vrouwen wel degelijk te maken kan hebben met vechten of vluchten. Vrouwtjes zijn zeker in staat tot extreme agressie (vaak om hun jongen te beschermen) en rennen vaak voor hun leven of voor een maaltijd (bij leeuwen, bijvoorbeeld, staan de vrouwtjes in voor het grootste deel van de jacht). Bovendien kan de stressreactie bij mannetjes soms meer te maken hebben met verbondenheid dan met vechten of vluchten: ze gaan bondgenootschappen aan met andere manne-

tjes, of ze nemen (in het geval van die zeldzame monogame soorten) een behoorlijk deel van de zorg voor de jongen op zich. Niettemin wordt, ondanks die kritiek, algemeen aanvaard dat het lichaam niet louter op stress reageert door zich voor te bereiden op vechten of vluchten, en dat er belangrijke geslachtsverschillen bestaan in de fysiologie en psychologie van stress.

Er is dus een onderscheid tussen stress bij mannen en stress bij vrouwen. Maar dat is niet de enige nuance: zelfs als we louter de klassieke vecht-of-vluchtreactie onder de loep nemen, merken we dat die zich niet altijd op identieke wijze voltrekt bij verschillende soorten. Bij ratten veroorzaakt stress een onmiddellijke afname van de afscheiding van groeihormoon, bij mensen is er daarentegen een tijdelijke toename. Dat raadsel, en de implicaties ervan voor mensen, worden besproken in het hoofdstuk over groei.

Een andere nuance betreft het tijdsverloop van de werking van epinefrine en glucocorticoïden. Een paar alinea's geleden heb ik vermeld dat epinefrine binnen enkele seconden werkt, en dat glucocorticoïden die werking gedurende minuten tot uren ondersteunen. Dat is geweldig: als een leger een stad aanvalt, kan die stad zich verweren door de soldaten wapens te geven uit een bestaand arsenaal (epinefrine werkt binnen enkele seconden), maar ook door alvast nieuwe tanks te beginnen bouwen (glucocorticoïden werken gedurende uren). Maar in de context van een zebra die over de savanne sprint om aan een leeuw te ontkomen, zit de boel anders in elkaar. Zo'n sprint over een grasland gaat zelden uren aan een stuk door, dus wat heb je dan aan glucocorticoïden, als sommige van hun effecten pas uren ná die sprint optreden? Sommige effecten van glucocorticoïden helpen inderdaad bij de regulering van de stressreactie, andere helpen bij het herstel achteraf. Zoals in hoofdstuk 8 zal worden besproken, heeft dat waarschijnlijk belangrijke implicaties voor een aantal auto-immuunziektes. Sommige glucocorticoïde-effecten dienen daarenboven als voorbereiding op de volgende stressfactor.

Ook de consistentie van de stressreactie moet enigszins genuanceerd. Volgens Hans Selye maakt het niet uit of je het te warm of te koud hebt, of je een zebra of een leeuw bent, of een mens die zich stilaan gestresseerd begint te voelen wegens die oneindige herhaling van voorbeelden over zebra's en leeuwen: je activeert altijd hetzelfde afscheidingspatroon van glucocorticoïden, epinefrine, groeihormoon, oestrogeen, enzovoort. Dat klopt grotendeels. De verweving van de verschillende takken van de stressreactie tot één geheel begint in de hersenen, waar hetzelfde signaalpad de afgifte van CRH vanuit de hypothalamus kan stimuleren en het sympathische zenuwstelsel kan activeren. Bovendien kunnen epinefrine en glucocorticoïden, die alle twee door

^{*} Een lijst van soorten waarin de mens, op basis van een aantal biologische criteria, waarschijnlijk niet thuishoort. Maar dat is een ander verhaal.

de bijnier worden afgescheiden, elkaars afgifte versterken. Maar: niet alle stressfactoren blijken precies dezelfde stressreactie te veroorzaken. Het sympathische zenuwstelsel en de glucocorticoïden spelen een rol in de reactie op vrijwel alle stressfactoren, maar de snelheid en de omvang van de sympathische en glucocorticoïde takken kunnen variëren, en niet alle andere endocriene componenten van de reactie worden bij alle stressfactoren geactiveerd. De coördinatie en het patroon van de hormoonafgifte variëren doorgaans van stressfactor tot stressfactor, telkens met een specifieke hormonale 'handtekening'.

Bij wijze van voorbeeld vergelijken we glucocorticoïde stressreacties met sympathische. De Amerikaanse neurofysioloog James Henry, die baanbrekend werk heeft verricht naar het vermogen van sociale stressfactoren om hartziekten bij knaagdieren te veroorzaken, heeft ontdekt dat het sympathische zenuwstelsel wordt geactiveerd bij een sociaal ondergeschikt knaagdier dat waakzaam is en probeert een uitdaging het hoofd te bieden. Als dat knaagdier de spreekwoordelijke handdoek gooit, wordt het glucocorticoïdesysteem relatief sterker geactiveerd. Studies bij mensen hebben aangetoond dat sympathische activering een relatieve indicator van angst en waakzaamheid is, terwijl een sterke afscheiding van glucocorticoïden veeleer op depressie wijst. Bovendien veroorzaken niet alle stressfactoren de afscheiding van zowel epinefrine als norepinefrine, noch van norepinefrine vanuit alle takken van het sympathische systeem.

In sommige gevallen sluipt het stresspatroon via de achterdeur binnen. Twee stressfactoren kunnen identieke profielen van hormonale afgifte in de bloedbaan opleveren. Waar is dan het patroon dat ze van elkaar onderscheidt? Weefsels in verschillende delen van het lichaam kunnen bij de ene stressfactor wel, maar bij de andere niet, (on)gevoeliger zijn geworden voor het bijbehorende hormoon.

Ten slotte kunnen, zoals in hoofdstuk 13 zal worden besproken, twee identieke stressfactoren heel verschillende stresssignaturen veroorzaken, afhankelijk van de psychologische context van de stressfactoren. Niet elke stressfactor leidt dus tot precies dezelfde reactie. Dat is niet echt een verrassing. Ondanks de dimensies die verschillende stressfactoren gemeen hebben, is het te warm of te koud te hebben een heel andere fysiologische uitdaging dan extreem angstig of zwaar depressief zijn. Toch vormen de in dit hoofdstuk beschreven hormonale veranderingen, die vrij betrouwbaar optreden bij verschillende stressfactoren, nog altijd de bovenbouw van neurale en endocriene stressreacties. We zijn nu in staat om te zien hoe die reacties ons leven kunnen redden in acute noodsituaties, maar ons op lange termijn ziek kunnen maken.

HOOFDSTUK 3

Herseninfarct, hartverstrikking en voodoo-dood

Je loopt over straat, op weg naar een vriend om te gaan eten. Je bent al aan het watertanden bij de gedachte aan wat er allemaal op het menu staat, je buikje rommelt van voorpret, je stapt de hoek om... O nee, een leeuw! Ontsnapt uit de dierentuin! Ren voor je leven!

Dát, beste mensen, is een zeer goed voorbeeld van een onverwachte nood-situatie. We weten inmiddels wat er dan in ons lichaam gebeurt: alle hens aan dek om de crisis het hoofd te bieden. Je spijsvertering valt stil, je ademhalingsfrequentie schiet omhoog, de afscheiding van geslachtshormonen wordt geremd, andere hormonen (epinefrine, norepinefrine, glucocorticoïden) worden in de bloedbaan gepompt. Maar daar heb je allemaal weinig aan als je benen dienst weigeren, want die zijn natuurlijk je belangrijkste instrument om aan die leeuw te ontkomen. Wat hebben ze daarvoor nodig? Een toename van de cardiovasculaire output, opdat de spieren zo snel mogelijk van zuurstof en energie worden voorzien. Of, met andere woorden: een cardiovasculaire stressreactie.

DE CARDIOVASCULAIRE STRESSREACTIE

De activering van het cardiovasculaire systeem is relatief eenvoudig, zolang je maar over een sympathisch zenuwstelsel en wat glucocorticoïden beschikt, en je je niet te veel om details bekommert. Het eerste wat je doet, is je hart in een hogere versnelling zetten, het sneller laten kloppen. Dat doe je door de parasympathische tonus te verlagen, waardoor je het sympathische zenuw-