

Patiënten op de operatietafel lopen regelmatig orgaanschade op waar ze langdurig last van kunnen hebben. Als het aan Groningse onderzoekers ligt, gebeurt dat in de toekomst niet meer. Om dat voor elkaar te krijgen, lenen ze trucjes van winterslapers.

TEKST **Anne van Kessel**

# Een winterslaap is zo gek nog niet

**T**oen Rob Henning in de jaren negentig als anesthesioloog in de operatiekamer stond, raakte hij geïnteresseerd in de winterslaap. Want, dacht hij, zou dat niet een prachtige vorm van narcose zijn? Dieren in winterslaap hebben een sterk verlaagde hartslag, een immuunsysteem dat op een laag pitje staat en ze hebben minder zuurstof nodig. De perfecte operatieomstandigheden. Het was alleen niet bekend hoe een winterslaap precies werkt. Dus besloot Henning zijn carrière om te gooien en zich volledig te richten op het ontrafelen van het mechanisme achter deze mysterieuze slaapvorm.

In eerste instantie ging het hem om het onderzoeken van een nieuwe vorm van narcose, maar gaandeweg ontdekte hij steeds meer trucjes die winterslapers gebruiken om schade tegen te gaan. En die leveren ideeën op voor nieuwe therapieën voor uiteenlopende menselijke ziektes, van alzheimer tot astma.

## Even opwarmen

Als de omgevingstemperatuur daalt, de voedselvoorraden slinken en de dagen korter worden, vreet een goudhamster zich vol en zoekt het dier een beschut plekje op. Ze onderdrukt haar stofwisseling en daarmee begint haar lange slaap. De lichaamstemperatuur daalt en kan makkelijk rond de 4 graden Celsius liggen. Als mensen te lang in bed blijven liggen, heeft dat grote gevolgen voor een lichaam. Spieren slinken, er kan trombose of longontsteking optreden en de huid kan beschadigen. Een hamster voorkomt dat soort schade door om de zoveel tijd weer even helemaal op te warmen om lichaamsprocessen te herstellen.

En dat is hard nodig. Een kijkje in de hersenen van deze winterslapers leerde onderzoekers namelijk dat er allerlei veranderingen op-

treden die doen denken aan de ziekte van Alzheimer. In de hersenen van mensen en andere dieren zitten tau-eiwitten, waar fosfaatgroepen zich aan binden. Doen ze dit op de verkeerde plek, dan kan het eiwit gaan krullen, waardoor de cel kapot gaat. "Bij mensen zijn die gekrulde eiwitten een teken van de ziekte van Alzheimer. Bij grondeekhoorns ontstaan die verkeerde tau-eiwitten ook, maar zodra de dieren opwarmen, verdwijnen ze weer", zegt Henning, tegenwoordig hoogleraar farmacologie in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Mogelijk gaan de tussentijdse opwarmperiodes dus hersenschade tegen.

Overigens warmen niet alle dieren tussendoor op, beren tukken rustig de hele winter door. "Dat komt doordat de verkeerde eiwitvouwing alleen optreedt onder de 28 graden. Een beer heeft zo'n dikke speklaag en vacht dat hij boven die temperatuurgrens blijft."

Wetenschappers bootsten het principe bij muizen in het lab na. Bij lage temperaturen ontwikkelden de dieren gekrulde eiwitten, en moesten ze tussendoor opwarmen. Bij een hogere omgevingstemperatuur gebeurde dat niet. Hiermee hebben de onderzoekers een mooi model in handen om alzheimer te bestuderen. Henning: "Alzheimer lossen we er niet gelijk mee op. Maar als we weten hoe winterslapers het mechanisme omkeren en welke stoffen daarbij betrokken zijn, kunnen we de ontwikkeling van alzheimer mogelijk wel remmen."

## Rotte eierenlucht

"Ik vind het echt fascinerend dat winterslapers niets overhouden aan hun slaap", zegt Henning. Ze voorkomen niet alleen alzheimer, maar ook met hun organen is niets aan de hand. Lichte orgaanschade kan bij de mens al grote gevolgen hebben. "Operaties, bijvoorbeeld een bypass-operatie of daling van de bloed-

druk, waardoor organen tijdelijk minder zuurstof ontvangen. Nierschade die tijdens zo'n operatie wordt opgelopen, leidt tot een verminderde levensverwachting en daar kun je als anesthesioloog niets aan doen." Een van de mechanismen die ervoor zorgen dat bij winterslapers de cellen niet kapot gaan, werd per ongeluk in Hennings lab ontdekt. Een student vergat een bakje hamstercellen uit de koelkast te halen. Na een week kwam er een rotte eierenlucht vanaf, maar de cellen waren nog intact. De geur bleek te worden veroorzaakt door waterstofsulfide (H<sub>2</sub>S).

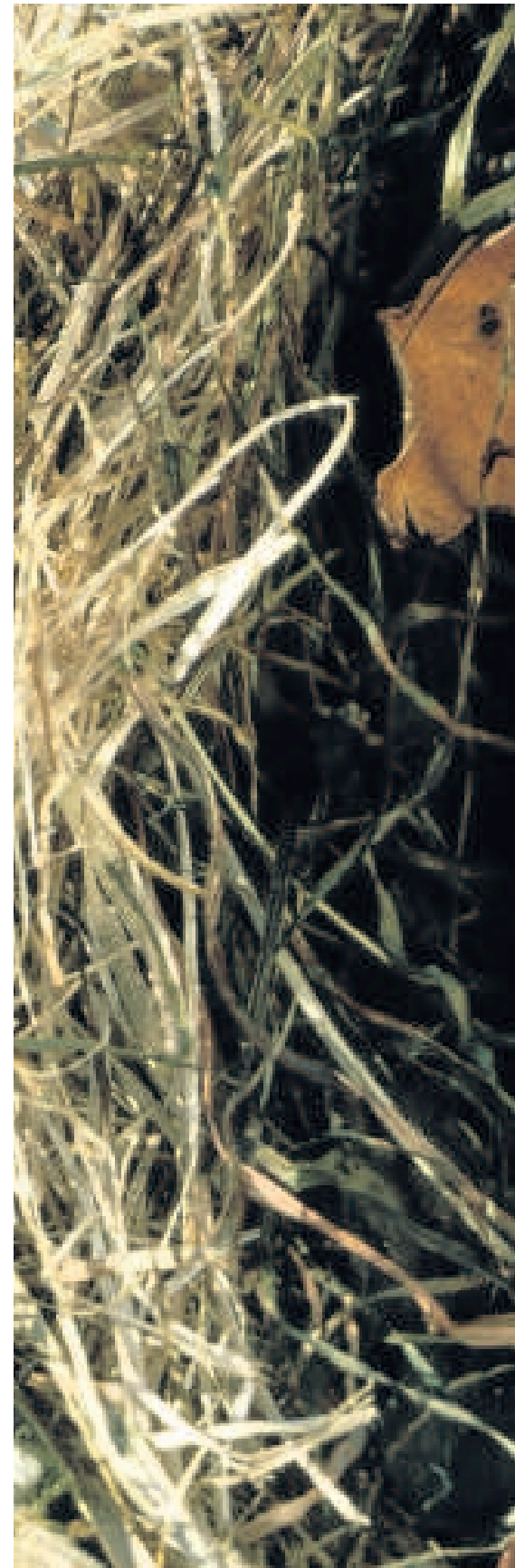
"We ontdekten dat H<sub>2</sub>S een cruciale rol speelt in de bescherming van cellen", vertelt Henning. "Veel orgaanschade ontstaat door zuurstofradicalen. Die produceer je ook tijdens de normale stofwisseling, maar in een bedreigende situatie maak je er meer van aan. Door het uitzetten van de stofwisseling, ontstaan er geen zuurstofradicalen. Dat is wat er gebeurt op het moment dat winterslapers in slaap vallen. H<sub>2</sub>S bleek een van de stoffen die de stofwisseling onderdrukt én ontstane zuurstofradicalen wegvangt."

Helaas kun je patiënten op de operatietafel niet zomaar H<sub>2</sub>S toedienen. "Daarmee zou je je ten eerste niet populair maken in je omgeving", lacht Henning. "Het stinkt verschrikkelijk. Bovendien blijkt H<sub>2</sub>S in grotere dieren niet te werken. Waarschijnlijk omdat je dan zulke grote hoeveelheden moet toedienen dat er bijvoorbeeld longschade ontstaat." Henning en collega's zochten daarom verder naar stoffen die de lichaamseigen aanmaak van H<sub>2</sub>S stimuleren.

Die vonden ze: dopamine en serotonine. Maar ook die stoffen kun je niet zomaar toedienen zonder andere effecten te veroorzaken. Een menselijk lichaam heeft op heel veel plekken receptoren voor die twee stoffen. Henning besloot ze een beetje te veranderen, zodat ze geen ongewenste effecten meer hadden. Het resultaat: rokepie, een middel dat inmiddels op de markt is voor gebruik buiten het lichaam (zie kader). "Het stimuleert de aanmaak van H<sub>2</sub>S maar zorgt niet voor vervelende bijwerkingen." Hierdoor zou de stof als geneesmiddel kunnen werken bij ziektes waar zuurstofradicalen voor problemen zorgen, zoals ouderdomsdiabetes, alzheimer en obesitas. De stof die tot dusver alleen op dieren is getest – doet helemaal niets aan de diabetes zelf, maar gaat de gevolgen tegen.

## Slaperig afweersysteem

Tijdens hun winterslaaponderzoek ontdekten Henning en collega's nog een ander interessant winterslaapfenomeen: tijdens de winterslaap komt het afweersysteem nauwelijks in actie. Ook dat kan handige toepassingen bij de mens opleveren. Soms wordt bij een operatie de hartfunctie van de patiënt overgenomen door een hartlongmachine. Het lichaam start echter onmiddellijk een ontstekingsreactie tegen deze machine omdat hij lichaamsvreemd is. Als je die reactie kunt voorkomen, zou dat mooi zijn. De Groningse onderzoeker Hjalmar Bouma ontdekte tijdens zijn promotieonderzoek hoe het kan dat winterslapers zo'n slaperig afweer-



Als de temperatuur daalt, er minder voedsel is en

stelsysteem hebben. In de koude periodes van winterslapers bleken tot 99 procent van de witte bloedcellen van het afweersysteem niet meer in het bloed te circuleren. Ze worden tijdelijk opgeslagen in de lymfeklieren. Rode bloedcellen regelen die circulatie van hun witte collega's met behulp van het vet sfingosine-1-fosfaat. Witte bloedcellen passeren dagelijks ongeveer twee keer de lymfeklieren. Wanneer rode bloedcellen sfingosine-1-fosfaat de bloedbaan inpompen, is dat een signaal voor de witte cellen om uit de lymfeklieren te komen en ook het bloed in te gaan. Maar de pomp in de rode bloedcellen bleek temperatuurgevoelig. Wordt het kouder, dan stopt de pomp, komt er geen vet vrij, en blijven de witte bloedcellen waar ze zitten. In de lymfeklieren.

Patiënten aan een hartlongmachine worden ook regelmatig gekoeld, tot zo'n 33 graden Celsius. Dat gebeurt omdat het lichaam minder zuurstof nodig heeft bij een lagere temperatuur. Verdere koeling zou wellicht ook bij mensen voor onderdrukking van het immuunsy-

advertentie

**De nieuwe Toon Tellegen Een vorig leven**

'Helder tijdsbeeld, speelt en licht verwoord.' *Trouw*

★★★★ *de Volkskrant*

★★★★ *NRC Handelsblad*