



TOEPASSINGEN VOOR DE MENS

Iedereen in winterslaap

Zou het niet zalig zijn de barre wintertijd slapend te overbruggen? Of astronauten in een winterslaap te brengen tot ze pakweg op Mars zijn? Zover is de wetenschap nog niet. Maar de vernuftige trucjes van winterslapers bieden wel al praktische toepassingen voor de mens.

Door Maartje KOUWEN

Wie droomt er niet heimelijk van: tijdens de gure wintertijd de dekens over je heen trekken om pas maanden later te ontwaken als het zonnetje weer schijnt? Voor veel dieren is het de jaarlijkse realiteit. Zodra de dagen korter worden, bereiden zij zich voor op een winterslaap. Bovengronds zijn de gevaren van kou, hongerige vijanden en voedseltekort in de winter te groot. Een winterslaap vergroot de overlevingskansen en bovendien leven winterslapers langer. De tijd die ze slapend doorbrengen, krijgen ze er in levensjaren weer bij. Waar wacht de mens nog op?

In theorie moet winterslaap voor de mens mogelijk zijn, denkt de Groningse expert Arjen Strijkstra. 'Binnen elke diergroep is er wel een winterslapende soort, zelfs binnen de primaten. Het is voor de mens alleen niet zo handig, ons leven is niet op die manier georganiseerd. Dieren leven veel seizoensmatiger en stemmen bijvoorbeeld hun voorplanting daarop af. Wij krijgen het hele jaar door baby's.'

VERGEETACHTIG

Toch biedt winterslaap uitkomst voor mensen. Winterslapende dieren hebben vernuftige mechanismen om bijvoorbeeld orgaanschade te voorkomen, die mogelijk toepasbaar zijn op de mens. Ook zou het bijzonder handig zijn astronauten in winterslaap te kunnen brengen, zodat ze tijdens hun reis weinig voedsel nodig hebben en ook weinig afval veroorzaken. De daadwerkelijke toepassingen zijn niet ver weg meer, zeggen wetenschappers.

Daartoe doen ze winterslaaponderzoek bij diverse diersoorten. Er zijn drie verschillende vormen van winterslaap te onderscheiden. Voor astronauten zou de berenmanier uitkomst bieden: een maandenlange ononderbroken slaap. Grondeekhoorns pakken het anders aan: ze verlagen hun stofwisseling en lichaamstemperatuur drastisch gedurende een aantal dagen – soms tot onder het vriespunt – maar warmen dan weer even op om vervolgens opnieuw in zogeheten torpor te gaan. Kleinere dieren als Siberische hamsters kennen een dagelijkse afwisseling van torpor en opwarming.

Die zogeheten eutherme fases waarin dieren hun lichaamstemperatuur en stofwisseling even terugbrengen naar normale niveaus waren tot nog toe een raadsel voor onderzoekers. In termen van energieverbruik zou het efficiënter zijn de hele winter door te winterslapen. Blijkbaar hebben winterslapers die tussentijdse opwarming nodig. Niet om te eten of hun behoefte te doen, maar om hun slaap in te halen, vermoedden onderzoekers: winterslapers brengen 70 tot 80 procent van de warme fases slapend door.

Tijdens winterslaap slapen dieren namelijk niet. 'Het is op zijn best een vreemd soort wakker zijn', zegt Strijkstra. 'Kenmerkend voor slaap is veel *slow wave activity* in de hersenen, meetbaar met een EEG-scan. Hoe dieper de slaap, hoe hoger de *slow wave activity*. Je zou denken dat dieren minder slaperig zijn als ze lang in torpor zijn geweest, maar het tegendeel blijkt waar: we zien juist een hoge *slow wave activity*. Torpor is dus een vorm van slaapdeprivatie. Laat je dieren na een periode van torpor niet slapen, dan zou je verwachten dat die slaapschuld verder toeneemt en de *slow wave activity* hoger wordt. Dat blijkt opmerkelijk genoeg niet het geval: de *slow wave activity* verdwijnt, ook zonder slaap.'

Slaap blijkt dus niet de reden dat dieren tussentijds opwarmen. Maar wat dan wel? Chronobioloog Ate Boerema van de Rijksuniversiteit Groningen zocht het antwoord in de hersenen. Winterslaap blijkt dieren namelijk vergeetachtig te maken. Voorafgaand aan de winterslaap leerden grondeekhoorns op een vaste plek in een doolhof voedsel vinden. 'Na een winterslaapperiode waren ze dat ruimtelijke geheugen kwijt. Merkwaardig is dat soortgenoten die door een kunstmatige hoge omgevingstemperatuur niet in torpor gingen, zich de voedselplek wel konden herinneren.'



Afhankelijk van de omgevingstemperatuur houden lemuren een winterslaap zoals een beer of zoals een grondeekhoorn.

Een nader kijkje in de hersenen van winterslapende dieren leerde dat zich daar allerlei veranderingen voltrokken. Veranderingen die de onderzoekers deden denken aan de ziekte van Alzheimer. 'In de hersenen zitten zogeheten tau-eiwitten, waar fosfaatgroepen aan binden', legt Boerema uit. 'Zo'n fosfaatgroep kan zich echter ook op een verkeerde plek hechten. Dat is ongunstig: er ontstaat

dan tau-hyperfosforylatie, wat het neuronale transport in de hersenen verstoort. Uiteindelijk gaat het tau-eiwit opkrullen, waardoor de cel stuk gaat. Dat noem je *tangles*. Bij mensen is dat een teken van de ziekte van Alzheimer.' Die verkeerd gevormde tau-eiwitten bleken ook te ontstaan in de hersenen van winterslapende grondeekhoorns, al vlak nadat de dieren hun thermostaat uitdraaiden en afkoelden. Na acht dagen winterslaap zaten de hersenen er vol mee. Maar kort nadat de dieren weer opwarmden, bleek de tau-hyperfosforylatie wonderbaarlijk genoeg weer verdwenen. Blijkbaar hebben de dieren een mechanisme om dat proces om te keren. En niet alleen grondeekhoorns blijken dat te kunnen, ook bij goudhamsters en bij dagelijks in torpor gaande Siberische hamsters treedt tau-hyperfosforylatie op in de koude periode en verdwijnt dit weer bij opwarming. 'We denken dat dieren tussentijds warmere fases inbouwen om verdere schade aan de hersenen te voorkomen', legt Boerema uit.

ALZHEIMERMUIZEN

Dat verklaart echter niet waarom bijvoorbeeld beren tussendoor niet opwarmen. Door in de hersenen te kijken van hamsters die bij verschillende temperaturen winterslaap hielden, ontdekten de onderzoekers een knik in

het ontstaan van de verkeerd gevormde tau-eiwitten. 'Onder de 28 graden Celsius treedt tau-hyperfosforylatie op en moeten dieren tussendoor opwarmen. Boven die temperatuur niet.' Een beer koelt door zijn dikke isolatielaag amper af, waardoor hij boven de temperatuurgrens van 28 graden blijft.

Het effect van de omgevingstemperatuur is ook terug te zien bij lemuren op Madagaskar. Zitten de halfapen tijdens de winterslaap hoog in de boom, dan fluctueert hun lichaamstemperatuur dagelijks tussen 12 en 35 graden Celsius, net als de omgeving. Deze lemuren slapen als een beer: ze warmen tussendoor niet op. Onderin de boom varieert de temperatuur minder sterk door gebrek aan

Met deze winterslapende muizen hebben onderzoekers een praktisch en natuurlijk model in handen om tau-hyperfosforylatie te bestuderen. 'Alzheimer lossen we er niet gelijk mee op, daarvoor moet je zoeken naar de oorzaak. Als je tau-hyperfosforylatie vindt, dan ben je al te laat', zegt Boerema. 'Maar we kunnen wel onderzoeken hoe winterslapers dat mechanisme omkeren en welke stoffen er bijvoorbeeld effect op hebben.'

ASTMA

Niet alleen de hersenen zijn in dat opzicht interessant voor de medische wetenschap. Ook in tal van andere organen treden veranderingen op in het begin van de torpor die tijdens

De longen van hamsters in winterslaap lijken op die van astmapatiënten

zonlicht en blijft de temperatuur dicht bij de 20 graden Celsius. Lemuren die onderin winterslapen, hebben een torporpatroon als een grondeekhoorn: ze moeten elke acht of negen dagen opwarmen. 'Als de omgeving niet boven die kritieke temperatuurgrens uitkomt, dan moeten de dieren zelf een warme periode genereren', zegt Boerema.

Onderzoekers zijn er zelfs in geslaagd dat systeem toe te passen op muizen, die normaliter niet aan winterslaap doen. Ook daar is het effect temperatuurafhankelijk: koelde de omgeving de muizen af naar 22 graden Celsius, dan kregen ook deze muizen tau-hyperfosforylatie en moesten ze tussendoor opwarmen. Bleef de omgeving rond de 30 graden Celsius dan vond tau-hyperfosforylatie niet plaats.

de opwarming weer worden teruggedraaid. Die trucjes willen medici graag toepassen op de mens. 'Vrijwel alle organen veranderen van structuur tijdens een winterslaap. Daar is altijd wel een ziekte bij te vinden die erop lijkt', zegt de Groningse hoogleraar farmacologie Rob Henning. Hij keek specifiek naar de longen, die in winterslaap sterk lijken op de longen van een astmapatiënt.

'Zowel bij astma als bij hamsters in winterslaap neemt het steunweefsel van de longen toe. Voor astmapatiënten is dat bijzonder ongunstig: de longen worden stijver, waardoor ze moeilijker kunnen ademen. Bij hen wordt dat veroorzaakt door een ontsteking, bij winterslapers niet. Waarom en hoe winterslapers dat doen, weten we nog niet. Ik vermoed dat

Breinverwarming

Gaat een dier in winterslaap, dan schakelt hij zijn thermostaat uit, waardoor het lichaam langzaam steeds verder afkoelt. Het opwarmen verloopt echter opmerkelijk snel en niet in alle lichaamsdelen met hetzelfde tempo. Winterslapers blijken daarvoor een vernuftig opwarmingsmechanisme toe te passen.

Voordat dieren in winterslaap gaan, bouwen ze veel bruin vet op: een type vetweefsel dat baby's ook hebben en dat snel warmte kan genereren. 'Dit bruine vet blijkt vooral gesitueerd rond de slagaders die naar de hersenen lopen', vertelt chronobioloog Ate Boerema. 'Als het dier uit de winterslaap komt, stookt hij het bruine vet op om zo snel mogelijk het brein te verwarmen. Zodra de hersenen boven de 14 graden Celsius uitkomen, gaat de thalamus aan, niet lang erna werkt ook de hersenschors weer. Die zorgt ervoor dat het lichaam gaat rillen, waardoor ook de rest van het lichaam opwarmt. Het lichaam loopt ongeveer anderhalf uur achter op de hersenen, met soms een verschil van wel 20 graden.'

het een mechanisme is om te voorkomen dat de long in elkaar klapt. Tijdens de winterslaap is hun hartslag 3 procent van wat die normaal is en zakt hun ademhaling van veertig keer naar één keer per minuut. Dat is net genoeg om het lichaam van zuurstof te voorzien. Onze longen zouden dan in elkaar klappen', vertelt Henning. 'Het is heel merkwaardig dat organen zo'n grote verandering ondergaan én dat het omkeerbaar is. In anderhalf uur zijn de longen weer normaal.'

Bijzonder is ook dat er geen schade aan de organen ontstaat als het lichaam van een winterslaper opwarmt. Terwijl bij menselijke organen en bloed die koel worden bewaard voor transplantatie wél weefselschade ontstaat. Naast een model voor astma, levert winterslaap daardoor ook slimme trucjes om organen en bloed beter te bewaren. De stoffen die winterslapende dieren gebruiken, helpen bijvoorbeeld bloedplaatjes ook koud te bewaren. 'Dat lost echt een probleem op', zegt Henning. 'Bloedplaatjes worden vaak gebruikt, voor kankerpatiënten en bij operaties. Ze konden eerder alleen warm worden bewaard, omdat de bloedplaatjes anders gaan klonteren. Maar dan ontstaan weer problemen met bacteriën. Deze nieuwe methode is zeer welkom, zeker in landen waar grotere afstanden moeten worden overbrugd, of in oorlogsgebieden.'

NARCOSE

Langzaam wordt de winterslaap zo steeds dichterbij de mens gebracht. Maar of mensen

Zomerslaap

Winterslaap is een slimme manier om moeilijke omstandigheden in de omgeving te ontduiken. Vaak zijn dat lage temperaturen of een tekort aan voedsel, maar het kan ook een zonnigere oorzaak hebben. Al is het bijna geen winterslaap te noemen, ook dieren in de woestijn



Eikelmuis.

gaan in winterslaap om droogte te overleven en zelfs kolibries gaan bij watertekort in winterslaap.

De eikelmuis is een geval apart. Het dier blijft honderd aaneengesloten dagen in winterslaap. Blijken de omstandigheden nog niet optimaal als hij wakker wordt, dan verlaagt hij opnieuw zijn metabolisme en slaapt hij gerust ook de hele zomer door. Zo'n zomerslaap is vooral gunstig voor de vrouwtjes. Eikelmuisvrouwtjes krijgen namelijk maar één keer nakomelingen en sterven nadat ze een nestje hebben gekregen. Het loont voor hen een jaartje over te slaan en te hopen dat het volgende seizoen wel optimale omstandigheden biedt voor hun jongen.



Een winterslaap onderdrukt het immuunsysteem. Dat kan handig zijn bij operaties.

op termijn echt in winterslaap gaan, betwijfelt Henning. 'Het zou wel het mooiste narcosemiddel zijn voor operaties. Je hebt geen problemen met orgaanschade en alle functies gaan op een laag pitje. Maar het is lastig om dat op mensen te testen.'

Een van de lichaamsfuncties die nu onbedoeld volop geactiveerd worden tijdens operaties is het immuunsysteem. 'Tijdens een openhartoperatie stroomt het bloed door een hartlongmachine, die het immuunsysteem als lichaamsvreemd herkent', legt arts-onderzoeker Hjalmar Bouma van het Universitair Medisch Centrum Groningen uit. Winterslapers hebben een unieke eigenschap, die artsen graag zouden toepassen tijdens operaties: de witte bloedcellen verdwijnen tijdens winterslaap uit hun bloed, waardoor afweerprocessen nauwelijks plaatsvinden.

Witte neus

Het immuunsysteem staat tijdens de winterslaap op een laag pitje. Dat is doorgaans geen probleem. Het lichaam is sterk afgekoeld en de meeste ziekteverwekkers vermenigvuldigen zich niet of nauwelijks bij lage temperaturen, waardoor er geen verhoogd infectierisico is. En mocht er toch een infectie zijn, dan werkt het immuunsysteem al snel weer op volle sterkte zodra het lichaam opwarmt.

Een uitzondering op die regel vormt de schimmel *Geomyces destructans* die het witteneussyndroom bij vleermuizen veroorzaakt en vooral in Noord-Amerika veel slachtoffers maakt. De schimmel gedijt het beste bij 7 graden Celsius, precies de temperatuur van een vleermuislichaam in winterslaap. In de grot hangen de vleermuizen in groten getale dicht bij elkaar, waardoor de schimmel optimaal groeit en zich makkelijk verspreidt. In het begin van de winterslaap

Lange tijd was het een raadsel waar die cellen bleven. Massale celdood bij afkoeling en nieuwe celproductie bij opwarming bleek geen optie, want na opwarming was het immuunsysteem al binnen anderhalf uur weer op volle sterkte. Door de witte bloedcellen

'We kunnen al dieren in winterslaap brengen die dat normaal niet doen'

met een lichtgevende stof te merken, ontdekte Bouma dat de cellen in de lymfeklieren werden opgeslagen. 'Een vet, genaamd sphingosine-1-fosfaat (S1P), zorgt ervoor dat de witte bloedcellen terug naar het bloed stromen. In win-

vormt dat nog geen probleem, maar aan het einde van de overwinteringsperiode sterft nagenoeg de hele populatie aan de ziekte. Onderzoekers vermoeden dat het immuunsysteem op dat moment pas op de schimmel reageert en daarbij zo hard moet werken dat de vleermuis in shock raakt.

Ecologen voorspellen dat alle vleermuispopulaties in Noord-Amerika komende winter sterven als het virus zich met hetzelfde tempo blijft verspreiden. 'Het probleem is dat we wel kunnen achterhalen wat er aan de hand is, maar de kans is klein dat we er ook iets tegen kunnen doen', zegt arts-onderzoeker Hjalmar Bouma, die bij het onderzoek is betrokken. 'Er bestaat wel een crème die effectief is, maar daar moet je de vleermuizen dagelijks mee insmeren. Dat is onmogelijk. Er zitten duizenden vleermuizen in een grot en er zijn duizenden grotten.'

terslaap blijkt die lipide, en daardoor ook de immuuncellen, afwezig door de lage temperatuur.' Mensen worden tijdens operaties ook gekoeld - tegenwoordig tot ongeveer 33 graden Celsius - maar diepe afkoeling heeft nadelige gevolgen voor organen. Bouma zou daarom

graag een element van het winterslaapmechanisme lenen. Door een vergelijkbare stof te gebruiken als de S1P-lipide in winterslapers hoopt hij de aanwezigheid van witte bloedcellen te reguleren en daarmee het immuunsysteem tijdelijk te onderdrukken. 'In diemodelen geeft dat al veelbelovende effecten.'

ASTRONAUT

Een andere manier om slimme winterslaapmechanismen dichterbij de mens te brengen, is proberen dieren die normaal gezien wakker blijven, toch in winterslaap te brengen. 'Als muizen hard moeten werken voor hun voedsel ontstaat er een negatieve energiebalans en gaan ze in torpor. In het bloed van deze muizen is de stof 5 AMP verhoogd. Spuit je deze stof in bij andere dieren, dan gaan ook zij in een kunstmatige torpor. We weten dus hoe je een dier in winterslaap krijgt, inclusief immuunsuppressie, gevolgd door een fase waarin het dier zelf weer opwarmt, zonder orgaanschade. Zo bouwen we een brug tussen natuurlijke winterslaap en het ziekenhuis.'

De wetenschap is dus al zo ver dat niet-natuurlijke winterslapers in winterslaap kunnen worden gebracht. 'Dat kunnen we toepassen op de mens. Maar denk niet dat we mensen in oktober opnemen in het ziekenhuis om volledige winterslaap te induceren, en pas in april weer ontslaan. We zullen bepaalde elementen uit de winterslaap gebruiken, zoals het remmen van de stofwisseling of het onderdrukken van het immuunsysteem tijdens operaties of bij traumaslachtoffers, en het kan dienen als natuurlijk modelstelsel voor onderzoek naar diverse ziektes', zegt Bouma. 'Het zal nog even duren voor we de eerste astronaut in winterslaap de ruimte in kunnen schieten. Naar verwachting krijgt ook hij Alzheimerachtige verschijnselen. Een astronaut die ergens in de ruimte wakker wordt en niet weet waar hij is en wat hij moet doen, daar heb je niets aan. En zelfs als we dat uitgevoerd hebben, dan zijn er nog tal van ethische kwesties. Dat blijft voorlopig nog sciencefiction. Maar de eerste toepassingen van winterslaap zijn niet ver weg meer.' ■



Vleermuizen in winterslaap worden massaal getroffen door een dodelijke schimmel.