

Burn-out en het POMC-gen

Telkens we iets leuk of lekker vinden, wordt er in de hersenen een gebied geactiveerd dat we aanduiden als het beloningssysteem. Dit deel van de hersenen strekt zich uit van de primitieve hersenen tot aan de prefrontale cortex. Het beloningssysteem wordt aangestuurd door endorfine, dopamine en de antibeloningstof glutamaat/NMDA. Sommige voedingsmiddelen hebben de eigenschap het beloningssysteem extra te stimuleren en zelfs uit te putten. Vooral troostvoeding zoals suiker, E621 en exorfinen – deze laatste zijn opiaten uit gluten, zuivel, soja en micro-organismen – kunnen het beloningssysteem overbelasten. Omdat endorfine ook een antistressfunctie heeft, raakt de HPA-as overbelast en ervaart men moeite met het verwerken van stress. Bij burn-out is het centraal regulatiesysteem ontregeld dat de processen van beloning, stressverwerking en energielevering aanstuurt.

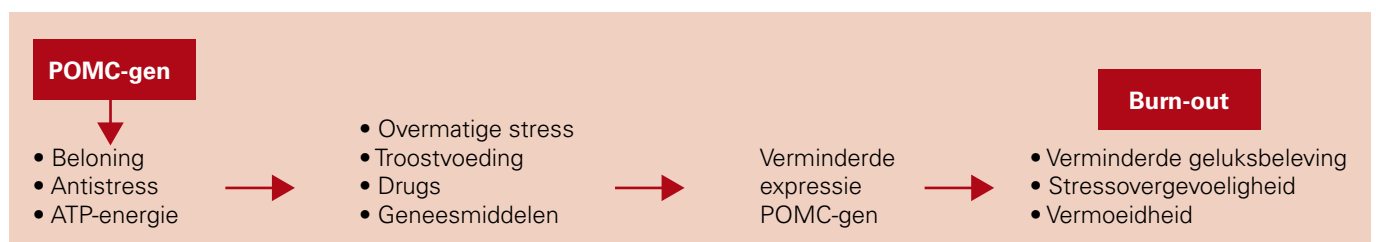
Hard werken blijkt niet de belangrijkste oorzaak van burn-out te zijn. Vaak spelen andere factoren mee, zoals een combinatie van verkeerde voeding, relatieproblemen, een slechte baas, onveilige werksfeer, spanningen, perfectionisme en een overdreven gevoel voor verantwoordelijkheid. Mensen met een burn-out hebben vaak last van depressieve stemmingen, stressovergevoeligheid en vermoeidheid. Deze klachten hangen samen met de verminderde expressie van het POMC-gen.

Zowel het belonings- en energiesysteem als de HPA-as worden aan de basis gecodeerd door het POMC-gen. Dit gen codeert de aanmaak van endorfine, dat op zijn beurt dopamine activeert. Het POMC-gen codeert tevens metabole processen die de aanmaak van ATP (cellulaire energie) stimuleren zoals insuline, glucagon en neuromelanine. Neuromelanine is actief in de hersenen, het zet water om in waterstof (H₂) en zuurstof, twee moleculen die van belang zijn voor de aanmaak van ATP via het metabole proces van aerobe glycolyse. Door stress

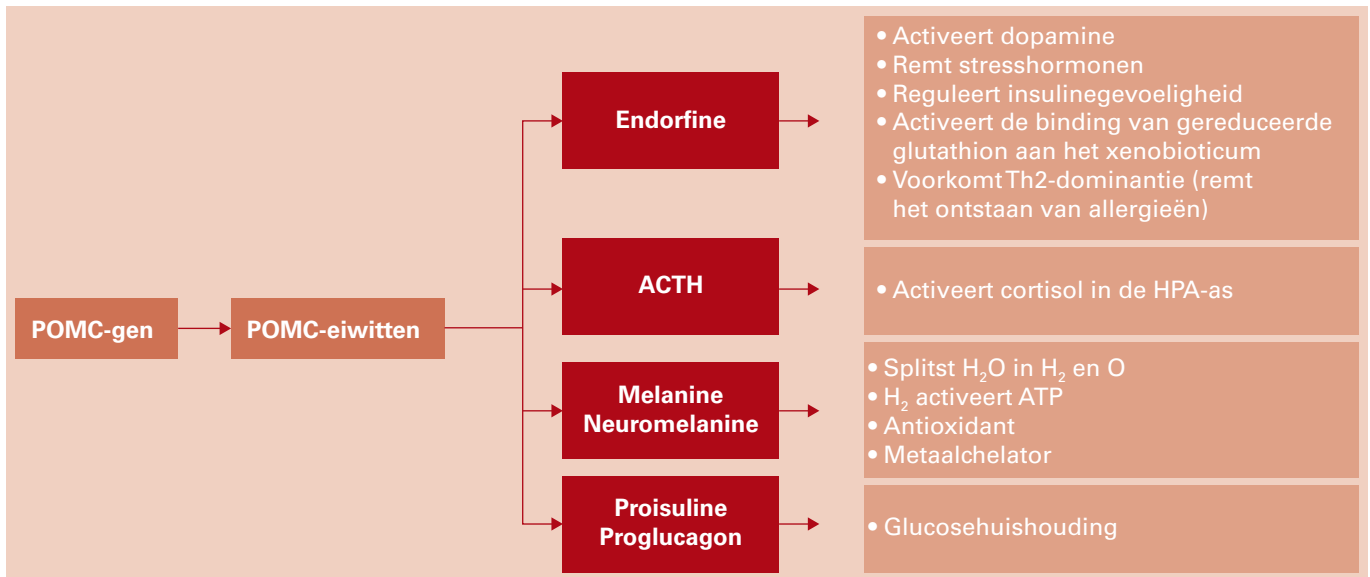
en een overmaat aan troostvoeding vermindert de expressie van het POMC-gen. Hierdoor vermindert de kwaliteit van de beloning (mentale vermoeidheid), neemt de aanmaak van ATP af (fysieke vermoeidheid) en ontstaan er problemen met de verwerking van stress en prikkels.

Het multifunctionele POMC-gen

Eén van de eerste regels in de epigenetica is: als je iets langdurig overstimuleert, raakt het lichaam ongevoelig voor een bepaalde stof. Insulineresistentie is daar een voorbeeld van. Het beloningssysteem van de mens lijkt op het eerste gezicht een eenvoudig mechanisme. Het lichaam ervaart een aangename prikkel en de beloningslampjes gaan vervolgens aan en daarna uit. Het probleem is dat de stoffen en genen die het beloningssysteem aansturen, betrokken zijn bij andere processen. Het langdurig overstimuleren van het beloningssysteem, hetzij door ADHD-geneesmiddelen zoals methylfenidaat¹, troostvoeding, stress, geneesmiddelen of genotmiddelen zo-



Schema: overbelasting van het POMC-gen kan tot burn-out leiden



Schema: de functies van het POMC-gen en de POMC-eiwitten

als alcohol of de combinatie van roken en alcohol, veroorzaakt een verminderde gevoeligheid voor endorfine en dopamine^{2,3}. Deze overstimulatie heeft tot gevolg dat de expressie van het POMC-gen afneemt⁴, waardoor ook de aanmaak van de POMC-eiwitten vermindert. Eenmaal in dat stadium beginnen zich de eerste symptomen van een multifunctionele pathologie te vertonen. Dit aangezien het beloningssysteem verbonden is met de werking van de HPA-as, immuunsysteem, ontgiftig, glucosehuishouding, opruimen van oxidatieve stress en de aanmaak van ATP-energie. Al deze factoren staan met elkaar in verbinding. De reden hiervoor is zoals gezegd de verminderde expressie van het POMC-gen. De functies van het POMC-gen worden weergegeven in het bovenstaande schema.

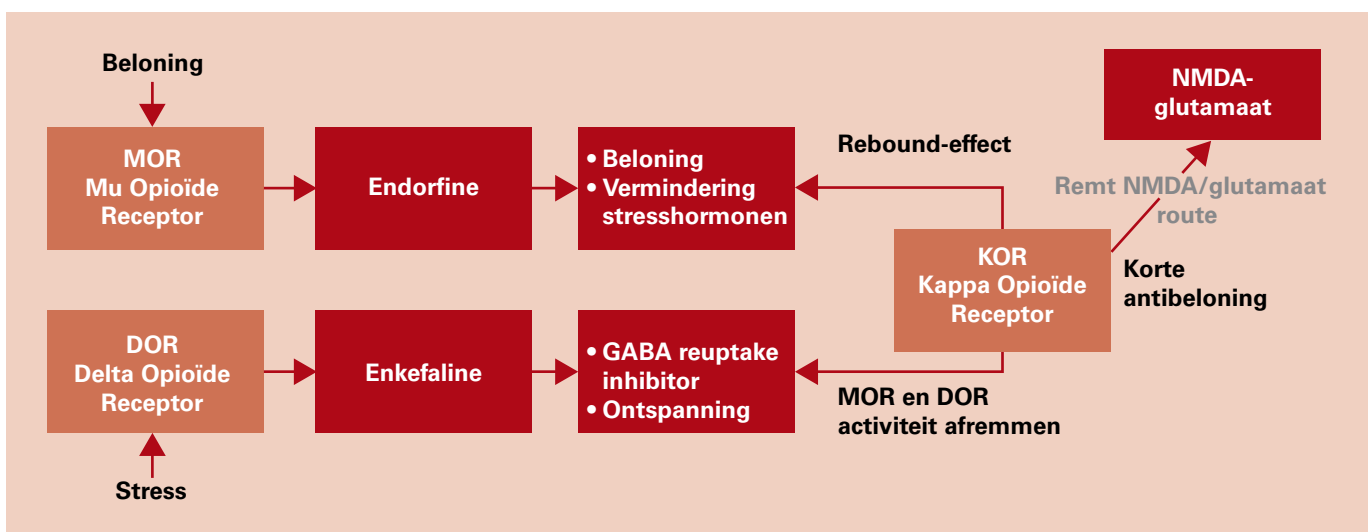
Verminderde beloning

Door overmatige beloningen en/of stress zien we een verminderde werking of resistentie optreden van endorfine en dopamine. Er ontstaan vervolgens problemen met de motivatie, concentratie en stressverwerking. De aanmaak van energie (ATP) fluctueert door de sterke schommelingen in de insuline-

en glucosehuishouding, met gemoedswisselingen en een sterke suikerbehoefte tot gevolg. In deze fase is de gevoeligheid van het beloningssysteem verminderd. Om dit te compenseren heeft men sterkere prikkels nodig. Men grijpt al wat sneller naar zoetigheden of men drinkt al wat sneller een glaasje wijn om zich rustig te voelen.

Kortdurende antibeloning

Het endorfinesysteem omvat drie verschillende receptoren die zowel beloning als antibeloning reguleren. De MOR-receptoren activeren endorfine, die op hun beurt de vrijgave van dopamine reguleren⁵. De DOR-receptoren – die enkefaline activeren – zijn tien keer minder sterk in het tot stand brengen van een beloning, maar hebben als eigenschap dat ze de werking van GABA verlengen via het inhiberen van de GABA-reuptake⁶. Hierdoor voelen we ons rustiger worden. Na de initiatie van een beloning en/of stress worden de KOR-receptoren geactiveerd, die de werking van endorfine, dopamine en GABA tijdelijk afremmen. Dit wordt ervaren als een korte periode van ontwenning of antibeloning. Men grijpt opnieuw naar suiker,



Schema: MOR/DOR en KOR-interactie

een sigaret of een glas wijn om de MOR en DOR andermaal te activeren.

Langdurende antibeloning

De KOR-receptoren fungeren als een epigenetische resetknop. Ze zorgen voor een korte periode van antibeloning, zodat er nieuwe MOR- en DOR-receptoren aangemaakt kunnen worden⁷. Zolang er geen sprake is van overstimulatie, werkt dit herstel-feedbackmechanisme naar behoren. Bij langdurige of acute overstimulatie – dat laatste bijvoorbeeld door een trauma – treedt receptor-vermoeidheid op. In het vakjargon noemt men dit receptor-downregulatie. De beschikbaarheid van de drie receptoren van het endorfinesysteem neemt af. Aangezien de KOR-receptoren de glutamaat/NMDA-activiteit afremmen⁸, neemt deze activiteit toe. Deze toestand wordt verder omschreven als 'hyper-NMDA'. Hyper-NMDA veroorzaakt een verdere depletie van ATP.

Hyper-NMDA

Bij een afgenomen beschikbaarheid van de KOR-receptoren neemt NMDA toe⁹. In lage concentraties fungeert NMDA als een signaalstof die zorgt voor de transmissie van informatie tussen de neuronen. In hogere concentraties hebben NMDA en glutamaat langdurige antibeloning en biologische stress tot gevolg¹⁰. De ernst van deze symptomen hangt samen met de concentraties NMDA, de gevoeligheid van GABA (als NMDA-remmer), gender, leeftijd en andere omgevingsfactoren.

Psychische symptomen van hyper-NMDA

- Onrust, agitatie, toegenomen prikkelbaarheid
- Motivatieproblemen, mentale vermoeidheid, uitstelgedrag, gevoel van 'leegte' en zinloosheid
- Malende gedachten, piekeren, het gevoel het overdriveknopje in de hersenen niet te kunnen uitzetten
- NMDA zorgt voor stijging van NF-kappa-B, dit eiwit stimuleert de synthese van DeltaFosB, dat een toegenomen verslavingsgevoeligheid tot gevolg heeft¹¹
- NMDA activeert het angstgeheugen¹²: toename van angsten, PTSS, moeite met het loslaten van negatieve ervaringen, vasthouden van het trauma.
- Moeite met het verwerken van stress, lage stresstolerantie (stressemmer loopt snel over) met stressontladingen zoals agressie en reactief gedrag
- Moeite met relativeren, zwart/wit denken
- Uit de weg gaan van situaties, vermijdend gedrag
- Onthechting: NMDA verhoogt testosteron (oxytocine-antagonist)
- In een gevorderde fase kunnen problemen ontstaan met het inslapen en/of doorslapen. NMDA vermindert de werking van melatonine in de nucleus suprachiasmaticus¹³. Dit is het deel van de hersenen dat de slaapcyclus reguleert.

Burn-out en het angstgeheugen

Uit onderzoek bij dieren en mensen blijkt dat de mate waarin de angstervaring in het geheugen wordt opgeslagen, afhankelijk is van twee factoren: hyper-NMDA²² en de verminderde beschikbaarheid van de KOR-receptoren²³. Oorlogsveteranen

Lichamelijke symptomen van hyper-NMDA

- Insulineresistentie
- Lactatacidose door toename van de anaerobe ATP-aanmaak
- Gespannen (en pijnlijke) spieren en gewrichten, deels door lactatacidose
- Chronische en neuropatische pijn: NMDA activeert substance P¹⁴, dit eiwit veroorzaakt pijn (substance P is een substraat van het DPP-IV enzym¹⁵)
- Gespannen spieren en/of gewrichten
- Toename van stresshormonen: toename van CRH, ACTH en cortisol. Hyper-NMDA is een belangrijke oorzaak van bijnieruitputting¹⁶
- ATP-depletie: vermoeidheid, snel moe met in de laatste fase moeite met herstel na een fysieke inspanning. De vermoeidheid kan zowel fysiek als mentaal zijn.
- Druk op de borststreek (gespannen hartstreek, bronchoconstrictie), kortademigheid. Komt meestal voor als histamine ook verhoogd is
- Orthostatische hypotensie: plotse lage bloeddruk bij opstaan
- Snellere hartslag, bonkende hartslag en/of aritmie. Hyper-NMDA is een belangrijke oorzaak van hartfalen, omdat het via de NO/peroxynitriet-route de enzymen remt die het lichaam beschermen tegen aderverkalking, trombose en te hoog cholesterol¹⁷⁻¹⁸
- Oorsuizen¹⁹
- Hoofdpijn of migraine²⁰
- Hyperventilatie: vaak in combinatie met een angststoornis
- Nitrosatieve stress door toename van stikstofmonoxide²⁸ (NO) met kans op vorming van peroxynitriet²¹ (vrij radicaal)

met deze epigenetische adaptatie ontwikkelden posttraumatische stressstoornis. Dat terwijl andere strijdmakkers die hetzelfde hadden meegemaakt, geen PTSS ontwikkelden omdat deze precondities niet aanwezig waren²⁴. Hyper-NMDA versnelt het GABA-resistentieproces aangezien GABA hier fungeert als een feedbacksysteem om NMDA af te remmen²⁵. GABA-resistentie staat in verband met de toename van angsten en moeite met het loslaten van negatieve ervaringen.

Glucosehuishouding en vermoeidheid

Hypoglycemie is een belangrijke biologische oorzaak van geagiteerde vermoeidheid. Uit onderzoek blijkt dat (reactieve) hypoglycemie zorgt voor een (tijdelijke) toename van NMDA met 300 tot 600 procent²⁶. De toename van NMDA verklaart het vaak onrustige en geïrriteerde gevoel als het lichaam zich in een glucosedip bevindt. Door het glucosetekort wordt er minder ATP aangemaakt. NMDA verergert het ATP-tekort via diverse routes:

- NMDA/glutamaat vermindert de aanmaak van mitochondria en verkleint deze waardoor er een chronisch ATP-tekort kan ontstaan²⁷.
- Hyper-NMDA verhoogt stikstofmonoxide en staat in verband met ATP-depletie via de vorming van peroxynitriet. Deze ra- >

dicaal inactieveert meerdere enzymen in de ATP-cyclus²⁸. Uit een onderzoek dat werd gepubliceerd in december 2016 blijkt dat bij ME/ CVS het pyruvaat dehydrogenase enzym is geremd²⁹. Dit enzym zet pyruvaat om in Acetyl-CoA, een co-enzym dat een rol speelt in de ATP-cyclus.

Moderne gemodificeerde graangewassen zoals tarwe, haver, rogge en gerst (niet in spelt, kamut, quinoa en amarant) zijn hoogproductief omdat de insectenwerende stof ATA is ingebouwd (adenosine trifosfaat-amylase enzym)³⁰. ATA fungeert als een 'Adenosin-Triphosphat-Inhibitor' ofwel een ATP-inhibitor. Dit allemaal om het gewas beter resistent te maken tegen ongedierte en meer opbrengst te realiseren.

Lactatacidose en vermoeidheid

Milde lactaat-acidose is een toestand die vaak samengaat met hyper-NMDA. Dit wordt veroorzaakt door onder meer insuline-resistentie, waardoor de cellen overschakelen op de anaerobe aanmaak van ATP. Hierbij ontstaan lactaatoverschotten die vervolgens naar de hersenen migreren en een malaisegevoel veroorzaken. Verzuuring van het bloed vermindert de hemoglobine-concentratie en de bindingscapaciteit van hemoglobine om waterstof te binden. Hemoglobine (Hb) bindt waterstof (H+) en vormt HbH. De HbH-waterstofbinding voorkomt de verzuuring van het bloed. Tegelijk zorgt hemoglobine voor de aanmaak van ATP-energie door het transport van H+ (positief geladen waterstof). H+ activeert het ATP-synthase dat ATP aanmaakt.

Besluit

Burn-out wordt veroorzaakt door een combinatie van psychische en fysiologische factoren die de expressie van het POMC-gen verminderen. Hierdoor ontstaat een multifactorieel klachtenpatroon met:

- **Vermoeidheid:** mentale vermoeidheid en cellulaire ATP-depletie.
- **Verminderde werking van het beloningssysteem:** motivatieproblemen, moeite met concentratie en het inprenten van nieuwe informatie.
- **Verhoogde gevoeligheid voor stress en prikkels:** door ontregeling van de opioïde HPA-as en endorfine-resistentie.

Lucas Flamend is ziekenhuisverpleegkundige met specialisatie in de opioïde epigenetica, orthomoleculaire geneeskunde, transpersoonlijke psychotherapie en eeg-analyse. Hij geeft les aan het Exendo-BrainQ opleidingsinstituut: www.brainq.nl

Bronvermelding:

1. Fagundes A.O. et al. *Inhibition of mitochondrial respiratory chain in the brain of adult rats after acute and chronic administration of methylphenidate*. Neurochem Res. 2010.
2. Jacka F.N. et al. *Associations between diet quality and depressed mood in adolescents: results from the Australian Healthy Neighbourhoods Study*. Aust N Z J Psychiatry. 2010.
3. Hoffman L. et al. *Low plasma beta-endorphin in post-traumatic stress disorder*. Aust N Z J Psychiatry. 1989.
4. Krude H. et al. *Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10*. J Clin Endocrinol Metab. 2003.
5. Marion Jalabert et al. *Neuronal circuits underlying acute morphine action on dopamine neurons*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011.
6. Lu Pu et al. *Inhibition of Activity of GABA Transporter GAT1 by δ -Opioid Receptor*. Evid Based Complement Alternat Med. 2012.

7. Carrie L. et al. *Immunoneutralization of Agmatine Sensitizes Mice to Mu-Opioid Receptor Tolerance*. J Pharmacol Exp Ther. 2009.
8. Kanemitsu Y. et al. *Dynorphin A inhibits NMDA receptors through a pH-dependent mechanism*. Mol Cell Neurosci. 2003.
9. Timothy J. Greives et al. *The glutamate agonist, NMDA blocks gonadal regression and enhances antibody response to an immune challenge in Siberian hamsters (Phodopus sungorus)*. J Comp Physiol B. 2010.
10. E.J. Van Bockstaele et al. *The locus coeruleus: a key nucleus where stress and opioids intersect to mediate vulnerability to opiate abuse*. Brain Res. 2010.
11. Guang Bai en Peter W. Hoffman. *Chapter 5-Transcriptional Regulation of NMDA Receptor Expression*. Biology of the NMDA Receptor.
12. Raffael Kalisch et al. *The NMDA Agonist D-Cycloserine Facilitates Fear Memory Consolidation in Humans*. Cereb Cortex. 2009.
13. Paul K.N. et al. *Transduction of light in the suprachiasmatic nucleus: evidence for two different neurochemical cascades regulating the levels of Pen mRNA and pineal melatonin*. Neuroscience. 2003.
14. David Parker et al. *Substance P Modulates NMDA Responses and Causes Long-Term Protein Synthesis-Dependent Modulation of the Lamprey Locomotor Network*. The Journal of Neuroscience, June 15, 1998.
15. Kohlmann O. Jr. et al. *Role of substance P in blood pressure regulation in salt-dependent experimental hypertension*. Hypertension. 1997.
16. Knutson N. et al. *Interaction of PGHS-2 and glutamatergic mechanisms controlling the ovine fetal hypothalamus-pituitary-adrenal axis*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010.
17. Abd-Allah G.M. et al. *Nitrite-mediated inactivation of human plasma paraoxonase-1: possible beneficial effect of aromatic amino acids*. Appl Biochem Biotechnol. 2008.
18. Zou M. et al. *Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration*. Drug Metab Rev. 1999.
19. Sahley T.L. et al. *A biochemical model of peripheral tinnitus*. Hear Res. 2001.
20. Gonzalez A. et al. *Migraines Are Correlated with Higher Levels of Nitrate-, Nitrite-, and Nitric Oxide-Reducing Oral Microbes in the American Gut Project Cohort*. mSystems. 2016.
21. Filipović D. et al. *Oxidative and nitrosative stress pathways in the brain of socially isolated adult male rats demonstrating depressive- and anxiety-like symptoms*. Brain Struct Funct. 2016.
22. G.S. Scott. et al. *Glutamate-stimulated peroxynitrite production in a brain-derived endothelial cell line is dependent on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation*. Biochem Pharmacol. 2007.
23. Chambers R.A. et al. *Glutamate and post-traumatic stress disorder: toward a psychobiology of dissociation*. Semin Clin Neuropsychiatry. 1999.
24. Pietrzak R.H. et al. *Association of in vivo κ -opioid receptor availability and the transdiagnostic dimensional expression of trauma-related psychopathology*. JAMA Psychiatry. 2014.
25. Chen W.R. et al. *Analysis of relations between NMDA receptors and GABA release at olfactory bulb reciprocal synapses*. Neuron. 2000 Mar;25(3): 625-33.
26. Sandberg M. et al. *Extracellular overflow of neuroactive amino acids during severe insulin-induced hypoglycemia: in vivo dialysis of the rat hippocampus*. J Neurochem. 1986.
27. Rintoul G.L. et al. *Glutamate decreases mitochondrial size and movement in primary forebrain neurons*. J Neurosci. 2003.
28. Pacher P. et al. *Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease*. Physiol Rev. 2007.
29. Øystein Fluge et al. *Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome*. JCI Insight. 2016.
30. Detlef Schuppan et al. *Wheat intolerance: influence of wheat varieties and growing conditions on innate immune reactions* (het onderzoek is gestart in 2016 en loopt nog steeds).