

## The second best thing on earth

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren

Als neuroendocrinoloog zou ik u nu iets moeten vertellen over de rol van de hersenen bij de regulatie van de energiebalans. Ik zou stellen dat onderzoek vooral gericht moet zijn op complexe interacties tussen de omgeving, de hersenen, integratieve fysiologie, hormonen en gedrag.

Doch in plaats daarvan wil ik praten over schoonheid, lekker eten en sport. In mooie woorden: de **hedonische aspecten** van het leven. Onderwerpen die mij persoonlijk na aan het hart liggen en verslavend kunnen zijn. Vandaar de titel: **the second best thing on earth**.

Dit is schoonheid! Althans, dat was ze. Wat u ziet is de Venus van Willendorf, gedateerd op zo'n 22 tot 24.000 jaar voor onze jaartelling. Dit beeldje van zo'n 11 cm grootte is gevonden in Willendorf, Oostenrijk, en deze dame valt op vanwege haar prachtige rondingen en een ruime voorraad vet. Zij heeft duidelijk overgewicht! We zouden haar zelfs vetzuchtig kunnen noemen, al spreekt men tegenwoordig liever van obesitas.

Deze dame was **dik** dus rijk en aantrekkelijk, omdat haar vetvoorraden garant stonden voor een lang leven. In haar tijd werden de meeste mensen namelijk niet ouder dan 30 jaar, mede veroorzaakt door een schaarste aan voedsel. Men was mager, het normale dieet bestond voor niet meer dan 20% uit vet en de mensen waren fysiek zeer actief

De Venus van Willendorf werd aanbeden omdat haar grote vetvoorraden haar een grotere kans gaven om periodes van schaarste te overleven. Maar daarnaast weten we sinds kort dat ze ook beter gewapend was tegen infecties, een belangrijke doodsoorzaak uit die tijd. Want het is nog maar net bekend dat het immuunsysteem bijzonder goed vertegenwoordigd is in ons vetweefsel, vet is eigenlijk een combinatie van opslagweefsel en cellen uit ons immuunsysteem. Er zijn ideeën dat vetzucht moet worden gezien als een chronische ontsteking, maar daar hebben we het vandaag niet over.

Maar goed, de goed gevulde Venus van Willendorf werd aanbeden vanwege haar hoge levensverwachting. Ze kon wel 40 worden! In haar

tijd was je als individu in het voordeel als je zo efficiënt mogelijk met energie om kon gaan. Volgens de wetten van Darwin betekent dit dan dat er selectie zal plaatsvinden. Selectie op een zo groot mogelijke inname van voedsel, op een zo efficiënt mogelijke opslag, én op een zo laag mogelijk gebruik aan energie.

Op zich een goede ontwikkeling. Maar tegenwoordig, en dat geldt slechts voor de laatste honderd jaar, worden we allemaal ineens veel ouder. Dankzij onder onze sterk verbeterde levensomstandigheden ligt de gemiddelde levensverwachting nu zo rond de 80 jaar. Er is geen schaarste meer in onze Westerse wereld, het normale dieet ligt nu rond de 35% aan vet (en soms hoger) en wij zijn fysiek niet meer zo actief. Dus wordt het ouder wordende type-Willendorf plosteling geconfronteerd met de lange termijn effecten van overgewicht. Vooral de appels - de mensen met een relatief grote buikomvang en vet in de buikholte - lopen grote kans om te gaan lijden aan ziektes als type 2 diabetes, hoge bloeddruk, atherosclerose etc.

Dus is ook het schoonheidsideaal in de laatste eeuw radicaal veranderd. Ik kan het niet laten om u de volgende dia te laten zien. Hier ziet u de ontwikkeling van schoonheid in de laatste vijftig jaar, gepubliceerd in het decembernummer van het British Medical Journal in 2002. U ziet een langzame verlaging van de body mass index, de BMI: het gewicht gedeeld door het kwadraat van de lengte. Maw deze data geven aan dat het ideale gewicht voor een bepaalde lengte gestaag omlaag gaat, hoe slanker, hoe beter. Ter informatie: men wordt geadviseerd om je BMI tussen de 20 en 25 te houden, dat is gezond. Beneden de 20 praten we over ondergewicht en boven de 25 hebben we het over overgewicht en zo'n 40-60% van de Nederlandse volwassenen zit boven de BMI van 25.

Maar als u naar deze grafiek kijkt dan betekent dit dat de huidige definitie van schoonheid beneden de richtlijn ligt van wat überhaupt gezond is. En aan de definitie van schoonheid hoeven we in deze studie niet te twifelen: deze onderzoekers kozen voor de juiste selectie: het betreft een studie naar de maten van de centerfolds in de Playboy in de periode 1953-2001.

En dus gaat men trainen en diëten, en diëten en trainen en in een aantal gevallen slaan we door en krijgen we te maken met Anorexia Nervosa en het fenomeen Hyperactiviteit bij Anorexia Nervosa, een onderwerp dat me zeer na aan het hart ligt en waar ik later nog even op terug zal komen.

Maar laten we eerst even teruggaan naar de moderne Westerse Venus van Willendorf. Als mens hebben we dus in de loop der eeuwen allerlei mechanismen ontwikkeld om zoveel mogelijk energie op te slaan. We spreken we over hormonen, over sensoren in het lichaam die elk dreigend tekort aan energie signaleren en over systemen die energieverlies tegengaan. En we mogen concluderen dat we heel erg goed zijn geworden in het **vasthouden** van energie, dus als er een tekort dreigt.

De keerzijde is: we zijn in de loop der tijden heel slecht geworden in het verliezen van energie, dus als we teveel eten. We hebben eigenlijk maar heel erg weinig systemen die ons vertellen dat we te zwaar zijn, dat we een te hoge bloedsuiker spiegel hebben en dat onze vetgehaltenes in het bloed te hoog zijn.

Een mooi voorbeeld is het hormoon leptine. In 1994 werd er eindelijk de ontdekking gedaan waar het vakgebied op zat te wachten: leptine. Deze muizen zijn broertjes, en het enig verschil is dat de dikke muis leptine niet kan maken. Normaliter wordt leptine gemaakt in het vetweefsel, hoe meer vet hoe meer leptine. Dus als je in gewicht aankomt, wordt er meer leptine gemaakt. Leptine is het signaal voor de hersenen dat er meer dan voldoende vet is en het systeem compenseert door minder te gaan eten en meer te verbranden. En het omgekeerde gaat ook op, diëten gaat gepaard met lage leptine gehaltenes, leidend tot meer eten en minder verbruik

Een prachtig systeem dat zou moeten werken, maar helaas zijn we tot de ontdekking gekomen dat een overmaat aan leptine – dat staat voor een teveel aan vet – dat signaal heeft eigenlijk maar heel weinig effect – de westerse mens is er gewoon ongevoelig voor. Daarentegen zal er er zeer snel en efficiënt worden gereageerd op een tekort aan leptine. Leptine is dus eigenlijk geen verzadigingssignaal. Nee, het gaat om een daling van leptine, dat is een hongersignaal!

Hoe werkt nu de regulatie van het lichaamsgewicht en waar ligt het probleem? Hier ziet u een simpele weergave. Dit is de ideale situatie: het lichaamsgewicht wordt perfect gereguleerd en we blijven ons hele volwassen leven op het ideale gewicht, de zogenaamde **set point** voor het lichaamsgewicht.

Nu is het helaas niet zo dat het lichaamsgewicht op de gram nauwkeurig wordt gereguleerd. Ik spreek dan ook liever van een “set range”, een gebied waarbinnen het lichaamsgewicht kan fluctueren. De boven- en

ondergrens zijn voor een individueel persoon genetisch bepaald. Maar tussen de grenzen zit er bij de meeste mensen de nodige ruimte. U ziet ook dat de ruimte naar onderen veel minder is dan de ruimte naar boven; zoals ik reeds zei is reageert het lichaam veel gevoeliger op gewichtsverlies dan op gewichtstoename.

Maar helaas voor ons is bij velen de flexibiliteit naar boven toch iets te groot, het voor de genen hoogst acceptabele gewicht is eigenlijk overgewicht, met op langere termijn het risico op cardiovasculaire problemen en het ontwikkelen van ziektes als type 2 diabetes, het bekende verhaal ....

Wat valt er nu aan te doen? We kunnen natuurlijk proberen onze bovengrenzen naar beneden bij te stellen, door te sleutelen aan genen of aan genproducten – aan hormonen, receptoren of aan complete neurale netwerken. Een deel van ons werk is daar ook op gericht. Met name Gertjan van Dijk en Koert de Vries hebben al laten zien welke genen en welke neuropeptide systemen sterk betrokken zijn bij de lange termijn regulatie van de voedselopname en het lichaamsgewicht.

Maar wellicht zouden ons vooral moeten richten op de factoren die de fluctuaties van het gewicht **binnen** de genetisch bepaalde grenzen bepalen. Een aantal factoren staan hier genoemd: stress, sociale factoren, fysieke activiteit en iets wat ik alleen maar kan duiden met de engelse term **hedonics**.

- Een voorbeeld van **stress**: denk bijvoorbeeld aan het begrip comfort food: eten waar je lekkerder bij gaat voelen onder stress is een bekend begrip. Er is overigens een grote individuele variatie, sommige mensen vallen af van stress, anderen gaan juist extra eten onder stressvolle omstandigheden.

- **Sociale factoren**, een onderschatte factor bij de mens. Kijkt u bijvoorbeeld maar eens naar de volgende simpele studie van John de Castro: hij keek naar de energie inname per maaltijd en relateerde dat aan het aantal mensen die bij de proefpersoon aan tafel zat. De Castro vond een prachtige correlatie: de maaltijdgrootte was direct gerelateerd aan het aantal mensen aan tafel! Gezelligheid en/of peer pressure doet dus (over)eten.

- Anderzijds is het **energie verbruik** juist minder geworden. De inname van voedsel is eigenlijk niet zo heel veel meer dan die van 50 jaar geleden, maar dat de huidige mens beweegt een stuk minder! Tegenwoordig voldoet 60% van de Nederlanders al niet eens meer aan de

minimumeis: een half uur matige inspanning per dag en dat hoeft dan niet vaker dan 5 dagen per week. En als we ons dan al eens in beweging zetten en we gaan naar de sportschool, dan is deze foto typerend voor ons gedrag.

En dan is er nog zoiets dat ik hier met de Engelse term ‘hedonics’ heb aangeduid, het overeten als gevolg van een bepaalde hedonische kwaliteit van voedsel. Omdat het lekker smaakt, omdat we er ons goed bij voelen, omdat eten gezellig is, omdat het afleiding geeft of om het in wetenschappelijke termen te stellen: omdat eten ‘reward’ oplevert.

Deze hedonische factor van de voedselopname, het overeten, dat is waar wij als westerse mens misschien wel het meeste last van hebben. Naar mijn mening is de epidemie van overgewicht hierdoor voor een groot deel te verklaren. Hetgeen betekent dat dit ook het veld is waarin we mee onderzoek aan moeten doen.

Dit hedonisch overeten is één van de zaken die mij de laatste tijd zeer intrigeert.

Vandaar de titel van mijn oratie, want die is afkomstig van mijn andere leermeester in de wetenschap, professor **Stephen Woods**, ik ben zeer blij dat hij hier aanwezig is. Ik citeer zijn favoriete uitspraak “it is not surprising that people overeat and become obese, let’s be fair, eating is the second best thing on earth”

Maar hoe vertalen we dit nu naar **neuroendocrinologisch onderzoek**? Daarvoor maken we een grote stap en kijken we naar die gebieden in de hersenen die betrokken zijn bij de regulatie van de voedselopname en het lichaamsgewicht. Rond mijn geboortjaar was eea nog redelijk eenvoudig; men kende de **dual center hypothesis**: er zijn twee belangrijke gebieden in de hersenen, de ventromediane hypothalamus en de laterale hypothalamus. De ventromediane hypothalamus was het verzadigingscentrum, als je dat gebied stimuleerde betekende dat je vol zat en men stopt onmiddellijk met eten en begint de overtollige energie meteen vrij te maken en te verbranden. Het omgekeerde is ook waar: een beschadiging van de VMH, bijvoorbeeld als het gevolg van een hersenbloeding, leidde tot ongeremde eetlust en een zeer sterke toename van het lichaamsgewicht.

De VMH was in perfecte balans met het andere centrum, de laterale hypothalamus, het hongercentrum, hier aangeduidt als LHA (lateral hypothalamic area). Stimulatie van de LH betekende dan dat je honger had en begon je te eten, bij een defecte LH had je dus geen honger meer.

Allerlei eetstoornissen in die tijd waren dus heel gemakkelijk te verklaren: obesitas en anorexia waren bijvoorbeeld simpelweg een gevolg van een verstoring in de balans tussen de VMH en de LH.

Gedurende de laatste 46 jaar is er eigenlijk niets zoveel veranderd. Het principe van de balans staat nog, er zijn een alleen maar een paar spelers bijgekomen. Dit schema, opgesteld door onze collega Hans Rudi Berthoud, geeft een overzicht van de belangrijkste hersengebieden betrokken bij de regulatie van de voedselopname. Voor de duidelijkheid is het grootste deel, de neurochemische informatie, maar even weggelaten.

Het meeste onderzoek is gedaan aan de zogenaamde homeostatische gebieden, de gebieden die ervoor zorgen dat het lichaamsgewicht binnen genetisch vastgestelde grenzen blijft. Bovenin ziet u de hypothalamus, het gebied dat een centrale rol speelt bij de regulatie van het lichaamsgewicht op basis van honger en verzadiging. Daaronder ligt de hersenstam, het onderdeel van de hersenen dat een belangrijke rol speelt bij reflexmatige processen, bijvoorbeeld bij de zeer snelle hormonale en gedragsresponsen op een acute hypoglycemie bij Diabetes.

In de loop van de jaren heeft onze groep uitvoerig onderzoek gedaan aan deze gebieden en hun connecties met de rest van het lichaam. Samen met anderen hebben we de neurale netwerken en de betrokken neurotransmitters en neuropeptiden in kaart gebracht, gekeken naar specifieke functies en naar de effecten op voedselopname, op de glucose huishouding, op lichaamstemperatuur enzovoorts enzovoorts. We hebben gezien dat er meerdere systemen en regulatiemechanismen naast elkaar, boven elkaar of achter elkaar geschakeld waren en we hebben getracht de zaak zo te ontregelen of te beïnvloeden dat we konden ingrijpen in het set point voor het lichaamsgewicht.

Maar ik heb u zojuist laten zien dat de gemiddelde Westerse mens nog netjes tussen zijn maximale bovengrens en zijn minimale ondergrens zit. Hij voldoet dus perfect aan de **homeostatische regels** en dan is het eigenlijk zinloos om in dit systeem in te grijpen. Er zijn namelijk een groot aantal andere systemen die een subtiele verstoring van één factor na korte tijd weer zullen corrigeren. Er zal even een verandering in gewicht optreden, maar na verloop van tijd zullen de andere (de zogenaamde redundant) systemen gaan corrigeren en je wordt ongevoelig voor de door jou gemodificeerde factor.

Tenzij je - en dat valt een beetje buiten dit verhaal, maar ik wil het toch even genoemd hebben - tenzij je de homeostase constant even voor de gek blijft houden door middel van een cocktail van allerlei kortwerkende factoren. Op dag 1 geef je leptine, op dag 2 een pilletje CCK, dan een ghrelin blokker gecombineerd met een  $\beta$ 3-agonist enzovoorts. Op die manier krijgt het lichaam nooit de kans om weer terug te gaan tot de rusttoestand. Het zou wel betekenen dat verschillende farmaceutische bedrijven hun handen ineen zouden moeten slaan om een soort doordrukstrip met hun verschillende producten te maken, helaas zie ik dat nog niet zo snel gebeuren.

Maar eigenlijk wil je helemaal niet ingrijpen in homeostatische processen. Stel je hebt het geluk en je blokkeert een cruciale, alles regulerende factor die niet gecorrigeerd kan worden door andere, redundant, systemen. Als je daarop ingrijpt krijg je meteen de ongecontroleerde effecten die je ziet in de obob muis of na een lesie in VMH of LH. En als onderzoekers willen we het **overeten** voorkomen, niet het eetgedrag uitschakelen.

Daarom zou ik op deze plaats en op dit moment, – en ik weet dat ik hier niet alleen in sta – willen pleiten voor meer aandacht en onderzoek op het gebied van de zogenaamde niet-homeostatische mechanismen, het gebied van de hedonische factoren en de reward systemen.

In ons schema praten we dan over de hogere hersengebieden, het zogenaamde limbische systeem, de thalamus en de hersenschors, gebieden die door de voedselopname onderzoekers te lang zijn genegeerd.

In onze groep zijn hiermee al een beetje begonnen door onderzoek uit te voeren naar de gebieden die de link leggen tussen eten en rewardgebieden. Maw we willen de vraag beantwoorden; waar in de hersenen wordt geregistreerd dat de zojuist genoten maaltijd lekker was? Hoe vertaal je lekker naar de afgifte van een neurotransmitter of een neuropeptide in de hersenen?

Uit ons onderzoek met leptine kregen we de eerste aanwijzingen hiervoor. Er was een link tussen leptine gevoeligheid van een individu en de aanleg om te overeten en overgewicht te ontwikkelen op een smakelijk dieet. Een verhoogd leptine gehalte na een maaltijd is dus niet alleen een signaal dat je verzadigd bent maar op een of andere manier activeert leptine ook het reward systeem. Verzadiging betekent dus voldoening. Het blijkt nu dat vooral de laterale hypothalamus een belangrijke rol speelt in de relatie leptine – verzadiging - voldoening. Dit kwam als geen verrassing want de laterale hypothalamus is het gebied dat de verbinding verzorgt tussen de homeostatische hersenkernen en de hogere reward systemen in de hersenen, met name met het zogenaamde mesolimbische dopamine systeem, een systeem dat ook een belangrijk rol speelt bij verslaving. Overeten van lekker eten zou je dus verslavend kunnen noemen en het zal geen verbazing wekken dat het eerste artikel over leptine als een mogelijk antidepressie middel onlangs is uitgekomen.

**Celine Morens**, een postdoc in ons lab, is doorgedaan op dit onderwerp. Zij ging aan de slag met MCH ofwel **melanine concentrating hormone**, een stof in de hersenen die wordt gemaakt en wel met name in de laterale hypothalamus. We waren in MCH geïnteresseerd geraakt omdat de concentratie ervan omhoog ging in ratten die we op kunstmatige wijze heel erg dik hadden gemaakt.

Celine liet zien - en dat is weergegeven in deze dia - dat een zogenaamde antagonist voor MCH wel remmend werkt op de inname van een hoog vet dieet en op de inname van zoete gecondenseerde melk - iets wat ratten heel erg lekker vinden. Maar het geen enkel effect op de inname van normaal voer.

Maw blokkade van MCH remt alleen het overeten, de hedonische aspecten van het eten maar bemoeit zich niet met de homeostatische processen. Dit zijn dus de middelen waar de Westerse mens met overgewicht op zit te wachten!



Overigens staat MCH in dit verhaal model voor nog een aantal andere stoffen die de link tussen eten, hedonics en overgewicht kunnen vertegenwoordigen. We hebben bijvoorbeeld al een paar eerder aangetoond dat ook het neuropeptide galanine een rol speelt bij de keuze van smakelijk voedsel. En ook de zogenaamde opioïden hebben een vergelijkbare functie. Op dit moment staan vooral de endocannabinoiden sterk in de belangstelling, getuige dit artikel in de recentste weekendbijlage van de NRC over de wonderpil Rimonabant, een zogenaamde CB1-antagonist, een stof die je niet alleen van je overgewicht af gaat helpen maar ook succesvol is bij het bestrijden van nicotine- en alcoholverslaving en de gevolgen ervan. Hetgeen goed nieuws is voor alle mensen die teveel eten nadat ze met roken zijn gestopt. Rimonabant zit nu nog in de fase 3 studies en zit nu in een versnelde goedkeuringsprocedure bij de FDA. Ook ons lab is hiermee bezig: Anniek Koolman is bij Gertjan van Dijk gestart met een onderzoek aan deze endocannabinoiden, een onderzoek in het kader van het GECKO project.

Ingrijpen in de non-homeostatische processen is dus volgens mij het credo voor toekomstig onderzoek in dit veld. Het nadeel hiervan is dat we niet meer kunnen volstaan met een standaard onderzoeksopzet. Ik wil hier even kort bij stilstaan.

Op dit moment vindt dierexperimenteel onderzoek op het gebied van de regulatie van de voedselopname en het lichaamsgewicht, in de regel plaats onder standaard omstandigheden. Het betreft vaak een groep identieke mannelijke, volwassen Wistar-ratten, in standaardkooien met standaard koolhydraatrijkvoer, een licht donker cyclus van 12 uur licht, 12 uur donker in klimaatkamers met een gecontroleerde luchtvochtigheid en temperatuur van 21 °C. Zelfs een radio met 24 uur standaard achtergrondmuziek van Skyradio ontbreekt niet.

Maar als ik eerlijk ben dan zijn onze proefdieren eigenlijk een soort couch potato's op een zeer onfysiologisch koolhydraatrijk dieet. En voor de meeste van onze experimenten is het nodig om een verandering in de experimentele situatie aan te brengen, een speciaal dieet, zwemmen in een zwembad, een periode van vasten. Pas dan zie je de bijdrage van de hersenen aan de regulatie van de energiebalans. De conclusie is dus dat je je hersenen niet nodig hebt als je op de bank voor de televisie zit met een zak chips. *Het betekent dus ook dat hersenonderzoek op het gebied van de energiebalans helemaal niet zou moeten worden uitgevoerd onder - wat wij verstaan onder - 'standaard laboratorium omstandigheden'.*

Met name zou ik willen pleiten voor de mogelijkheid tot het uitvoeren van lichamelijke inspanning. Neem het voorbeeld van de zogenaamde MC-4 knockout muizen. Deze dieren hebben een verstoring in het melanocortine systeem en worden daardoor heel erg dik. Let wel, onder standaard laboratorium omstandigheden! Want geef deze muizen een loopwiel en ze blijven op een normaal gewicht!

Hetzelfde geldt voor ratten die geen CCK-A receptor hebben, in standaard kooien ontwikkelen ze overgewicht, tenzij ze de gelegenheid hebben om te rennen! In onze handen zagen we iets vergelijkbaars bij de zogenaamde Roman ratten, de passieve broeders in deze selectielijn hebben de aanleg om dik te worden op een op een hoog vet dieet. Behalve als je ze een loopwiel aanbiedt maar dan gaan ze als een gek rennen.

Het betekent dus dat de regulatie van het lichaamsgewicht veel complexer is dan we tot nu dachten. Bij een verstoring in de hersenen gaat men overeten, onder standaard omstandigheden wordt dit niet gecompenseerd tenzij men de mogelijkheid heeft om dit via een anderssoortig gedrag te doen. Zeer verwarrend en zeer interessant, maar hoe werkt zo iets? Het antwoord moet ik U op dit moment nog schuldig blijven. Maar u begrijpt dat het onderzoek naar de hersenprocessen die betrokken zijn bij de vrijwillige fysieke inspanning als een soort gedragsregulator van het lichaamsgewicht centraal staat in mijn huidige studies. We hebben op dit moment prachtige resultaten en met name Gretha Boersma zal hier de komende jaren veel tijd in gaan steken.

U heeft nu kennis kunnen maken met een aantal keuzemogelijkheden die mens en dier hebben op het gebied van de regulatie van de voedselopname en het lichaamsgewicht. Ik zou willen benadrukken dat er een zeer grote individuele variatie is, voor de één is het smakelijke en calorierijke eten een zeer grote verleiding, ofwel *de second best thing on earth*, voor de ander is dit onbegrijpelijk omdat lekker eten voor deze persoon weinig of geen toegevoegde waarde heeft. Bij de één leidt dit tot dieet-geïnduceerd overgewicht en type 2 Diabetes, de ander zal er resistent tegen zijn.

In ratten bestaat deze individuele variatie ook, in een standaard populatie neemt slechts een deel van de dieren in gewicht toe als ze op een hoog vet dieet worden gezet. Sterker nog, in een studie met Vivi Kyrkouli bleek dat we ratten konden onderverdelen in vet lovers, carbohydrate cravers en food haters.

Kijken we naar de andere zijde van de energiebalans, dan zijn er individuen die nog geen gemiddelde van 100 steps per dag op hun stappenteller halen terwijl er anderen zijn waarbij het uitoefenen van fysieke inspanning op of zelfs over de grens van verslaving ligt. In deze laatste groep bevinden zich niet alleen duursporters maar ook hyperactieve Anorexia Nervosa patiënten. Kijkt u ter illustratie maar eens naar deze grafiek waarin de dagelijkse activiteit van één persoon met ernstig overgewicht en van twee Anorexia Nervosa patienten zijn uitgezet.

Dit zijn resultaten uit een studie die uitgevoerd is in samenwerking met Per Södersten en Cecilia Bergh van de Anorexia kliniek van het Karolinska Instituut in Stockholm. In de onderste grafiek staat de persoon met overgewicht, zij was inactief behalve in het begin van de ochtend toen ze een door ons opgelegd trainingprogramma moesten volgen. De twee bovenste profielen zijn van Anorexia patienten: grote pieken van hyperactiviteit, die bij een nadere analyse niet toevallig vlak voor een beoogde maaltijd plaatsvinden. De patienten ervaren deze stereotypische hyperactiviteit als een verslaving. Wij doen, samen met de groep in Stockholm en vooral de groep van Roger Adan in Utrecht onderzoek aan de onderliggende hersenmechanismen en hebben in een proefdiermodel voor de hyperactiviteit al een aantal betrokken neuropeptiden kunnen identificeren.

De hyperactiviteit bij anorexia patienten valt, evenals het carbohydraat craving of het overeten op een hoog vet dieet onder de non-homeostatische processen. Het moge duidelijk zijn dat we hierbij te maken hebben met grote individuele verschillen. En voor mij zijn deze onderwerpen één van de grootste uitdagingen van de komende tijd.

In onze komende experimenten gaan we onszelf de volgende vragen stellen. Kunnen wij op basis van een gedragsmatige karakterisatie, op basis van een aantal standaard fysiologische experimenten - bijvoorbeeld een intraveneuze glucose tolerantie test, een 24 uurs meting van noradrenaline in de urine of een CRH challenge - voorspellen welke dieren - en dus welke mensen - gevoelig zijn voor de ontwikkeling van type 2 diabetes op een hoog vet dieet, welke individuen gebaat zullen zijn met de zogenaamde life style interventies (een trainingsprogramma gecombineerd met diëten) en bij welke personen dit soort activiteiten bij voorbaat zinloos is en je ze daarom maar meteen met medicijnen moet gaan behandelen? En als je ze met medicijn behandelt: dan beter een medicijn op maat, geven we ze Rimonabant of een MCH antagonist? Of

zou een  $\beta$ 3-agonist, die het energieverbruik verhoogt, meer zin hebben voor deze specifieke patient?

En uiteraard: wat zijn de onderliggende mechanismen in de hersenen? Want de rol van de hersenen bij de regulatie van de energiebalans, dat blijft de rode draad in ons onderzoek.

Over rode draad gesproken, dit is ook het toverwoord in de nieuwe studie Levenswetenschappen aan de Faculteit Wis en Natuurwetenschappen aan de RijksUniversiteit Groningen. Als docent fysiologie, betrokken bij de Gedrags- en Neurowetenschappen, bij de Medische Biologie, Farmacie en Life Sciences en Technology kan ik alleen maar enthousiast zijn over deze nieuwe ontwikkeling. En een beetje jaloers dat deze studie niet bestond toen ik eind zeventiger jaren ging studeren

En hoewel ik, evenals velen, me regelmatig zorgen maak over de zaken die vooral op dit moment op ons afkomen, ik ben blij dat ik op deze plaats ben terecht gekomen. En dat ik (nog) nooit de keuze heb hoeven te maken tussen óf onderzoek óf onderwijs. Onderzoek wordt vooral leuk als je enthousiaste studenten, AiO's en bursalen kunt laten zien hoe interessant dit vak wel niet is. Het is mijn *second best thing on earth*.

Tenslotte, ik heb vele zaken onbesproken gelaten. Het belang van de de integratieve fysiologie, ons werk aan type 2 diabetes, de factoren uit het maagdarmkanaal en het diermodel voor Anorexia Nervosa. Niet dat ze voor ons toekomstig onderzoek minder belangrijk zijn, nee al deze onderwerpen vallen tot onze kernactiviteit: de neurale regulatie van de energiebalans. Het geeft alleen aan hoe complex de integratie tussen fysiologie en gedrag op ons gebied wel niet is.

Ik zou willen eindigen met een referentie naar mijn leermeester en vriend Professor Anton Steffens. Hij sprak ooit, tijdens een diner met alle collega's en studenten van de toenmalige afdeling dierfysiologie, de woorden: wij streven naar de maximalisering van geluk! Een wijsheid die wekenlang op het bord in de hal bij Biologie heeft gestaan. Voor mij zijn eten en fysieke inspanning essentiële voorwaarden bij dit streven, samen met de collegealiteit die ik in de regel ervaar vormen ze voor mij the *second best thing on earth*. **Ik heb gezegd!**