

*Mijnheer de Rector  
geachte toehoorders*

Wij noemden hem Archibald. Met zijn donkerrode lellen en kam, met zijn glanzende verenpak en dominante gedrag behoorde hij tot het type flamboyante hanen dat in oude prentenboeken staat afgebeeld. In het voorjaar van 1985 groeide onder zijn bewind een groep van vijf kuikens op, waaronder een haantje Benjamin. Tegen het einde van de zomer was Benjamin, fysiek gesproken, zijn vader gelijk. Niettemin liet hij bij bekrachtiging van de pikorde, nog steeds typische kuikengeluiden horen. Op een dag in november greep hij evenwel naar de macht en onttroonde zijn vader. Het gehele voor Archibald zo typische gedragsrepertoire was op slag verdwenen en binnen twee weken waren zijn kam en lellen vaal en grauw, zijn verenpak vuil en slecht verzorgd. Hij kraaide niet meer, liep moeilijk en maakte een totaal afgetakelde indruk, hoewel niets er op wees dat het dier fysiek beschadigd was.

Bij verschillende andere sociaal levende diersoorten waaronder ratten en apen zijn dergelijke reacties eveneens waargenomen, waarbij de onttroonde leider soms in korte tijd kwam te overlijden. Ook van mensen is alom bekend dat verlies van sociale status, werk of partner, ernstige gevolgen kan hebben voor de gezondheid. Hiertegenover staat dat aandacht en sociale steun het optreden en het verloop van ziekten in gunstige zin kunnen beïnvloeden.

Uit onderzoek bij zowel in het wild als in gevangenschap levende apen, bleek de leider hormonaal te verschillen van de andere mannetjes van de troep. Hormonale verschillen tussen dominante en ondergeschikte dieren werden onder meer in ons laboratorium waargenomen bij ratten, levend in hiërarchisch gestructureerde kolonies. Ook werden relaties gevonden tussen sociale status enerzijds en cardiovasculaire, hormonale, immunologische en andere lichamelijke reacties op sociale en andere prikkels uit de omgeving anderzijds.

Het lijkt alleszins de moeite waard om een ogenblik stil te staan bij de vraag hoe sociale en andere omgevingsfactoren, lichamelijke reacties kunnen veroorzaken

Globaal kunnen we de gebeurtenissen als volgt voorstellen. Alle via de zintuigen binnenkomende prikkels worden in de hersenen vergeleken met hetgeen onder die omstandigheden te verwachten is. Zodra iets nieuws wordt waargenomen leidt dit tot een ogenblikkelijke verhoging van de waakzaamheid. Deze basale biologische attentie reactie, stelt mens en dier in staat om het 'nieuwe' aan een nauwkeuriger analyse te onderwerpen, waarbij eerder opgedane ervaringen en geheugen een belangrijke rol spelen. Hierbij wordt aan de situatie als het ware een waardeoordeel meegegeven (oninteressant, aangenaam, onaangenaam) dat in belangrijke mate bepalend is voor het verdere verloop van de gedragsmatige en lichamelijke reacties. Blijkt bij nadere beschouwing alles OK, dan verslapt de aandacht en gaan we over tot de orde van de dag. Dreigt echter gevaar, dan kunnen we gespannen afwachten, of actie ondernemen, de koe bij de horens vatten, het probleem uit de weg gaan, of in meer biologische termen vechten of vluchten.

Een reiger staat mistroostig aan de kant van de sloot. Hij voorspelt hier een prooidier te vangen, maar uit niets in zijn houding blijkt dat hij er zelf in gelooft. Hij weet dat zijn prooi onverwacht komt. Hij staat stil en wacht. Hé, kijk uit! daar beweegt iets, prooi of gevaar? Mens, gevaar! Op de wieken! Oh nee, het is die man met de hengel, die voor mij vist. Blijven staan, rustig afwachten.

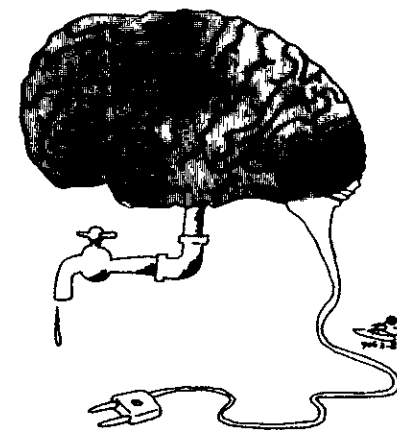
Deze attentie en evaluatieprocessen spelen zich af in de reticulare formatie en het limbische systeem twee systemen in de hersenen, die een veelheid van relaties met andere hersengebieden onderhouden, d.w.z. informatie krijgen uit en informatie verstrekken aan andere hersendeelen. Informatie verstrekken zij onder andere, aan de hersenstam een fylogenetisch oud deel van de hersenen, van waaruit basale biologische processen worden gestuurd, zoals de werking van het hart, de bloedvaten, de maag en het darmkanaal, de stofwisseling, voortplanting en mogelijk ook de immuunafweer.

Prikkels uit de omgeving, die schrik, angst, spanning, opwinding of boosheid veroorzaken, kunnen een veelheid van lichamelijke reacties oproepen die we terugvinden in talrijke uitdrukkingen en zeggwijzen.

Zo kan een hart in de keel bonzen of stil staan van schrik, iemand kan het in de broek doen van angst, trillen van woede, vlinders in de buik hebben van opwinding. Dergelijke reacties en de hieraan ten grondslag liggende mechanismen, delen we met vele andere diersoorten.

Voor het verdere betoog is het van groot belang ons te realiseren dat de hersenen deze organen en processen slechts kunnen beïnvloeden door tussenkomst van zenuwen en hormonen.

Neuronale reacties (dat zijn reacties van neuronen of zenuwen van het autonome zenuwstelsel) en endocriene reacties (dat zijn reacties verlopend via hormonen) vormen dan ook de belangrijkste schakels tussen wat zich binnen de hersenen en daarbuiten afspeelt.



### Individuele verschillen in reacties

Zowel bij mensen als bij dieren bestaan grote individuele verschillen in reacties op een zelfde prikkel. Een aantal factoren, die hierbij van belang zijn, wil ik aan de hand van voorbeelden de revue laten passeren.

Wanneer twee ratten met elkaar in gevecht raken, wordt o.a. het sympathische zenuwstelsel geactiveerd en vindt afgifte plaats van een aantal hormonen in het bloed. Het betreft vooral de bekende stress hormonen adrenaline en noradrenaline, afkomstig uit het bijniermerg, en cortisol (bij sommige diersoorten corticosteron) dat door de bijnierschors geproduceerd wordt. De bijnierschors wordt hiertoe aangezet door het bijnierschors stimulerend hormoon, het ACTH, dat door de hypofyse wordt afgegeven, samen met andere hormonen waaronder endorfinen, prolactine en het melanocyt stimulerend hormoon, alfa MSH.

Wanneer de verliezer, één of enkele dagen na een dergelijk gevecht, de overwinnaar alleen maar te zien en te ruiken krijgt, laat hij een angstreactie zien. Het dier **anticipeert** op dreigend gevaar en vertoont gedragsmatige, hormonale en andere lichamelijke reacties.

Blijven verdere gevechten echter achterwege, dan zullen emotionele en lichamelijke reacties bij het zien van de winnaar uitdoven. Ik wens u allen op, uw persoonlijke ervaringen hiermee vrijelijk te associëren.

Naast dergelijke aangeleerde reacties komen bij mens en dier ook aangeboren reacties voor. Zo vertonen apen klaarblijkelijk een aangeboren angst voor slangen en zal een rat in principe op iedere onbekende verandering in zijn situatie reageren met gedragsmatige en hormonale angstreacties. Met andere woorden, zowel ervaringen als erfelijke factoren spelen een rol van betekenis.

Een derde factor betreft de **voorspelbaarheid** van de prikkel. In een klassiek experiment van de Amerikaanse onderzoeker Jay Weiss, dat onder de huidige Wet op de Dierproeven niet gemakkelijk zal kunnen worden herhaald, kregen ratten op willekeurige (dus niet te voorspellen) tijdstippen via de staart elektrische schokjes toegediend. De dieren reageerden hierop

met de ontwikkeling van maagbloedingen. Ratten waarbij enkele seconden voor elke schok een lampje ging branden, maar die overigens evenveel schokken kregen, vertoonden geen of veel minder maagbeschadigingen. Zijn het nu de schokken zelf, of de angst voor de nog te verwachten schokken, die de maagbloedingen induceren? Hier raken we aan de psychosomatiek. Hoe het ook zij, voorspelbaarheid van de onaangename prikkel vermindert klaarblijkelijk de beschadigende werking hiervan.

In een ander experiment trainde Weiss dieren om zodra ze een schok kregen, aan een wiel te draaien. Hierdoor kon de rat voorkomen dat binnen een zekere tijdsperiode meerdere schokken zouden volgen. Dit dier had daarmee actief **controle over de situatie**. Tijdens de echte proef werd met twee ratten gewerkt die beide evenveel elektrische schokken kregen. Het ene dier verminderde door in te grijpen het aantal schokken zowel voor zichzelf als voor zijn partner. De partner ontwikkelde maagbloedingen, de rat die controle over de situatie had niet.

Het gaat hierbij kennelijk niet om het werkelijke resultaat van het handelen, dat was immers voor beide dieren identiek, maar om de mogelijkheid handelend op te treden. Dit is in essentie wat 'coping' genoemd wordt.

Ook bij mensen worden dergelijke reacties waargenomen. Patiënten die bekend zijn met de diagnose, hoe ernstig ook (voorspelbaarheid), actief hun ziekte tegemoet treden en de grip op de situatie niet verliezen, blijken langer te leven en een betere kwaliteit van leven hebben dan de groep die zich passief overgeeft aan de ziekte en met machteloosheid reageert.

Zowel bij mensen als dieren kan actief omgaan met het probleem gevoelens van machteloosheid reduceren en daarmee de schadelijkheid van de belastende situatie verminderen. Anders gezegd, het lijkt erop dat deze coping strategie endogene verdedigingsmechanismen kan activeren.

In dit verband wil ik wijzen op een uitpraak van de voormalig directeur Gezondheidswetenschappen van de Rockefeller Foundation, K.L. White, waarin hij stelde dat ongeveer de helft van alle succesvolle medische handelingen kan worden toegeschreven aan psychische invloeden veroorzaakt

door suggestie, omgevingsfactoren, sociale steun, zorg e.d. Een vergelijkbaar verschijnsel kennen we in de farmacologie en farmacotherapie als het placebo effect, de genezende werking van een nepmiddel. Een en ander doet vermoeden dat activatie van endogene verdedigingsmechanismen in belangrijke mate bijdraagt aan de volksgezondheid.

Systematisch onderzoek naar de wijze waarop dergelijke defensie mechanismen geactiveerd kunnen worden, zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan een meer effectieve gezondheidszorg van morgen. Immers, de prioriteiten die vandaag de dag gesteld moeten worden in de gezondheidszorg staan niet toe dat kostbare diagnostische en therapeutische hoogstandjes fungeren als vehiculum om zorg en aandacht op de patient over te brengen.

### Biologische betekenis van neuronale en endocriene reacties

De mate van bekendheid met, en voorspelbaarheid en controleerbaarheid van de situatie, vermindert niet alleen het optreden van ziekteverschijnselen zoals maagbloedingen, maar dempt eveneens de gedragsmatige, neuronale, hormonale en andere fysiologische reacties op belastende omstandigheden. Een en ander doet vermoeden dat er verbanden bestaan tussen gedragsmatige, neuronale en endocriene responsen enerzijds en het optreden van pathologische veranderingen anderzijds.

Dit brengt mij op de vraag naar de biologische betekenis van de neuronale en endocriene reacties. Natuurlijk, verhoogde adrenaline en noradrenaline spiegels spelen een adaptieve rol, daar zij het lichaam in een conditie brengen waarin grote lichamelijke activiteit kan worden verricht, en bovendien de alertheid verhogen en gevoelens van vermoeidheid verdriven. Bij anticipatie worden als het ware op voorhand, maatregelen genomen die voordelig zijn onder omstandigheden waarin vluchten of vechten aan de orde is.

Echter, deze hormonen versterken ook onze angstgevoelens. Waar ligt het biologische voordeel hiervan bij een sollicitatiegesprek of, zoals vanaf deze plaats regelmatig gebeurt, bij de verdediging van een proefschrift of het houden van een oratie? Hoe laat het biologische nut van deze responsen zich verstaan als bij examens, sprekeburten en muziekuitvoeringen e.d. in toenemende mate gebruik gemaakt wordt van farmaca als beta blokkers, stoffen die de reacties op verhoogde adrenaline spiegels juist onderdrukken?

Ik ben dan ook van mening dat de adaptieve betekenis van deze en van de kortdurende verhogingen van bijnierschors en hypofyse hormonen, niet eenduidig is.

Mogelijk gaat het niet noodzakelijkerwijs om biologisch nuttige reacties, maar om overblijfselen van fylogenetisch oude responsen die zijn vastgelegd in het bouwplan van de hersenen. Met nadruk wil ik erop wijzen, dat het patroon van de neuronale en hormonale reacties niet constant is maar

afhngt van de aard van de stimulus en van het individu

Zo gaan volgens Henry, actieve coping strategieen samen met competitief en agressief gedrag en een relatief sterke activatie van het sympathicus bijniermerg systeem, terwijl verlies van controle en machteloosheid samengaan met depressief gedrag (gedragsinhibitie) en sterke activatie van met name de bijnierschors veroorzaken

In het licht van de bouwplanhypothese zou nauwkeurig vaststellen van neuronale en endocriene reacties ons mogelijk inzicht kunnen verschaffen in de processen die zich binnen de hersenen afspelen

In tegenstelling tot de onzekerheid over de effecten van kortdurende reacties blijken veelvuldige en langdurige neuronale en endocriene reacties vooral biologisch nadelige effecten te sorteren

Zo veroorzaken chronisch verhoogde bloedspiegels van bijnierschors hormonen, ontregelingen van immuunafweer, bloeddruk, wondherstel, metabolisme en andere processen die van cruciale betekenis zijn voor het lichamelijk en psychisch welzijn van mens en dier en dragen chronisch verhoogde spiegels van sympathicus bijniermerg hormonen bij tot het ontstaan van hypertensie en atherosclerose. Langdurige hormonale en neuronale activaties lijken dus vooral op de voorgrond te treden als tekenen van falende adaptatie, met andere woorden als indicatoren voor stress

### Intermezzo neuroendocrinologie

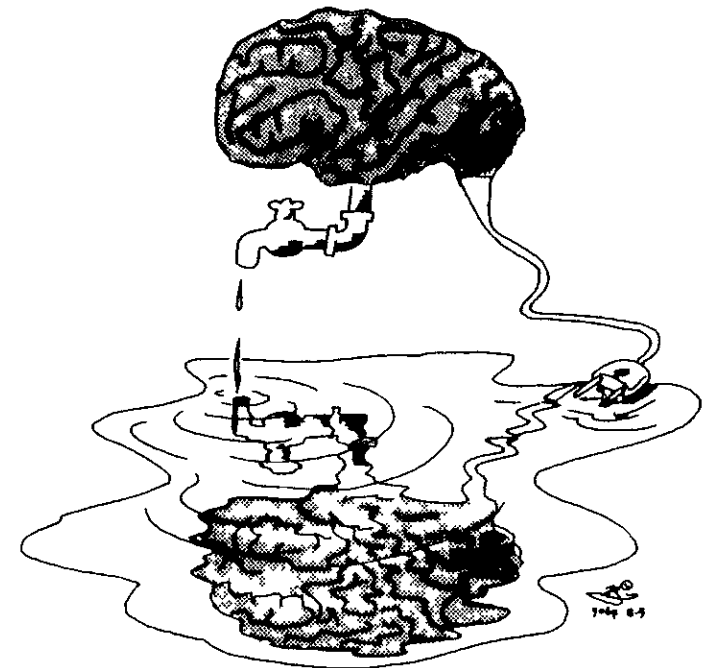
Hier aangekomen acht ik het de hoogste tijd, u duidelijk te maken wat vandaag de dag onder neuroendocrinologie dient te worden verstaan

Bij dit specialisme staat de wisselwerking tussen de twee belangrijkste stuursystemen, het neuronale en het endocriene systeem centraal

De kernvragen zijn dan ook vooral gericht op wat zich tussen zenuwen en klieren afspeelt

op welke wijze beïnvloedt het zenuwstelsel de activiteit van de hormoonproducerende klieren en spiegelbeeldig hieraan de vraag

op welke wijze beïnvloeden hormonen het functioneren van het zenuwstelsel?



Dat hormonen (zoals geslachtshormonen) belangwekkende effecten kunnen hebben op hersenen en gedrag is sinds mensenheugenis bekend. En nog dagelijks worden op verzoek van 'liefhebbers' van huisdieren, deformerende veterinaire ingrepen als castraties uitgevoerd.

Vormt de neuroendocrinologie nu het zoveelste exotische, ad hoc bedachte deelspecialisme? Het antwoord op deze vraag moet stellig ontkennend luiden. Het betreft een wetenschapsgebied, dat de afgelopen 40 jaar spectaculaire bijdragen geleverd heeft aan onze inzichten in de bouw en functie van het zenuwstelsel en fijnzinnig gereedschap heeft opgeleverd voor de klinische diagnostiek en therapie van bepaalde endocriene stoornissen. Om U een beeld te kunnen geven van de wijze waarop deze twee systemen elkaar beïnvloeden, wil ik u uitnodigen voor een bliksembezoek aan de hersenen.

### Stoffelijk denken: neuronale en hormonale boodschappers

In onze hersenen liggen zo'n tien miljard zenuwcellen, de neuronen, die in hun meest eenvoudige vorm bestaan uit een cellichaam en een uitloper die dient voor het doorgeven van signalen en contact maakt met een of meerdere andere cellen. Nu moeten we dit contact niet al te letterlijk opvatten want, hoewel de voortgeleiding van een signaal over het axon een elektrisch verschijnsel is, maken zenuwcellen in hun meest typische vorm geen 'electrische contacten'.

Wanneer het elektrische signaal, waartoe in het cellichaam wordt besloten, bij de zenuwending aankomt, veroorzaakt dit afgifte van een klein beetje van een zeer specifieke stof, die we de prikkeloverdragende stof zullen noemen. Van deze prikkeloverdragende stoffen zijn er inmiddels een vijftigtal bekend.

Neuronen praten als het ware in de vorm van stoffen, waarbij elke zenuwcel slechts een, of een zeer beperkt aantal talen spreekt.

Voor het doorkomen van een boodschap is het niet genoeg te praten, nee er moet ook een oor aanwezig zijn, dat wil zeggen een ontvanger van het geproken woord. Hiertoe bevinden zich op de cel die de stoffelijke boodschap moet verstaan specifieke structuren, de oren, door farmacologen receptoren genoemd, die de boodschap welke zich buiten de cel bevindt vertalen in voor binnen de cel begrijpelijke termen.

De klassieke structuren voor neuronale prikkeloverdracht, moet u zich voorstellen als een plaats waar fluisterend boodschappen worden overgedragen. Er is weinig ruimte tussen het oor en de mond, er is weinig boodschapperstof nodig en de boodschap blijft ter plaatse. Dit noemen we **synaptische prikkeloverdracht**.

Inmiddels is duidelijk geworden dat bij veel neuronen de bouw niet zo is dat prikkeloverdracht slechts plaatsvindt bij het zenuwuiteinde, maar dat boodschapperstoffen en afgifteplaatsen langs het axon liggen gerangschikt als parrels aan een ketting. In sommige systemen maken deze afgifteplaatsen slechts in beperkte mate, of zelfs in het geheel geen synaptische contacten. Kennelijk bestaat er naast synaptische prikkeloverdracht ook **niet-synaptische transmissie**. Dat wil zeggen dat de prikkel wordt overgedragen op cellen die

zich op enige afstand van de afgifteplaats bevinden. In principe zou elk neuron dat in het bezit is van een geschikte receptor, boodschappen kunnen vernemen van veraf gelegen neuronen, mits de signalen voldoende sterk zijn. Deze vorm van neuronale prikkeloverdracht vertoont gelijkenis met de hormonale signaaloverdracht waarbij immers ook geen directe anatomische relatie bestaat tussen de hormoonproducerende klier en de effectorcel. Het is vermoedelijk deze vorm van prikkeloverdracht waarvan de signalen uit de hersenen afgetapt kunnen worden met behulp van push pull en microdialyse technieken en waaraan verklaringen kunnen worden ontleend voor de soms slechte topologische overlap tussen de localisatie van transmitter receptoren en afgifteplaatsen hetgeen bekend staat als het mismatch probleem. Niet synaptische prikkeloverdracht vertegenwoordigt een vorm van paracrine signaaloverdracht die past bij een meer algemene beïnvloeding van de prikkelbaarheid van neuronen zoals voor bepaalde aminerge en peptiderge systemen wordt verondersteld.

Nu zijn zenuwcellen door de bank genomen niet slechts gevoelig voor één, maar voor een veelheid van boodschapperstoffen. Het neuron integreert deze verschillende, soms tegenstrijdige boodschappen, die afkomstig kunnen zijn van al dan niet synaptische prikkeloverdracht of de cel bereiken in de vorm van hormonen.

### Hormonen uit de hersenen

Volledige afwezigheid van anatomische relaties tussen zenuwen en effectorcellen treffen we aan in bijzondere structuren gelegen in de hersenbodem de hypothalamus. Hier vinden we netwerken van fijne bloedvaten die omzoomd worden door zenuweindigingen. Signaalstoffen die hier door neuronen worden afgegeven bereiken via de bloedbaan hun plaats van werking en worden daarom neurohormonen genoemd.

Sommige neurohormonen worden direct afgegeven aan de algemene circulatie en werken in op veraf gelegen organen. Zo sturen bepaalde zenuwcellen, gelegen in de hypothalamus, voortdurend hormonale boodschappen naar de nieren in de vorm van het anti diuretisch hormoon.

Door professor John C. Porter met wie ik in Dallas een jaar heb mogen samenwerken, werd op elegante wijze aangetoond dat andere neurohormonen terechtkomen in een gespecialiseerd deel van het vaatstelsel, een poortadersysteem, dat de klierachtige hypofyse van bloed voorziet.

De hypofyse, een kliertje bij ons zo groot als een kers die tegen de hersenbodem gelegen is speelt een essentiële rol bij de hormonale besturing van o.a. de stofwisseling, groei, ontwikkeling, voortplanting en immuunafweer. Zij wordt vanwege haar invloed op andere endocriene klieren, wel als dirigent van het hormonale orkest afgeschilderd.

De klierachtige hypofyse bestaat uit een conglomeraat van tenminste vijf verschillende typen endocriene cellen, die elk hun eigen hormonen produceren. In principe wordt elk van deze typen cellen bestuurd door specifieke neurohormonen afkomstig uit de hypothalamus, die de afgifte stimuleren dan wel remmen. Het bloed dat via een poortadersysteem van de hypothalamus naar de hypofyse stroomt bevat dus een kakofonie van chemische boodschappen, die van moment tot moment de afgifte van elk der hypofysehormonen besturen.

De zwakke neurohormonale signalen die slechts de hypofyse kunnen bereiken worden hier omgezet in veel sterkere hormonale signalen die direct, of door tussenkomst van een tweede endocriene versterker, de verafgelegen organen in het lichaam beïnvloeden.

Laten we één neuroendocriene cascade eruit lichten en nader bekijken het hypothalamus hypofyse bijnier systeem dat in zijn meest eenvoudige vorm gezien kan worden als een hiërarchisch gestructureerd neuroendocrien systeem. Het belangrijkste hormonale signaal is corticosteron of cortisol dat in de bijnierschors wordt geproduceerd hiertoe aangezet door het bijnierschors stimulerend hormoon (ACTH) dat afkomstig is uit de hypofyse. De hypofyse wordt op zijn beurt aangezet tot ACTH afgifte door het corticotropin releasing hormone (CRH) dat door zenuwcellen in de hypothalamus wordt afgegeven.

Bij de rat moeten we bij CRH afgifte denken in hoeveelheden van enkele tienden van een miljoenste deel van een milligram. De hypofyse geeft, in reactie hierop zo'n 100 tot 1000 keer meer ACTH aan het bloed af, en de bijnieren produceren op hun beurt weer zo'n 100 tot 1000 keer zoveel bijnierschorshormoon.

In essentie kunnen de hersenen dus bepalen hoeveel hormoon er door de bijnierschors wordt geproduceerd. Vanzelfsprekend moeten de hersenen en hypofyse hierbij geïnformeerd worden over de uitvoering van de opdracht. Er moet feedback zijn van de werkvloer. Inderdaad, bijnierschorshormonen informeren de hersenen en hypofyse en remmen de afgifte van CRH uit de hypothalamus en van ACTH uit de hypofyse. Het systeem dempt als het ware zelf afwijkingen van de streefwaarde.

Een dergelijke neuroendocriene regelkring vertoont opvallende gelijkens met reflexbogen zoals we die uit de neurofysiologie kennen en bepaalt in belangrijke mate de klinische diagnostiek bij functionele ontregelingen van dit systeem.

Dit beeld is echter een dramatische oversimplificatie van de werkelijkheid. Endocriene cellen hebben niet slechts een functie als versterker, maar zijn evenals zenuwcellen zeer wel in staat diverse informatie te integreren. Zo blijken ACTH producerende cellen in de hypofyse behalve op CRH op nog een tiental (neuro)hormonen te reageren, waarbij veel van deze factoren de werking van CRH versterken of verzwakken.

De laatste jaren is duidelijk geworden dat de hersenen middels verschillende neurohormonen ACTH afgifte kunnen stimuleren. De taal die de hypothalamus daarbij spreekt blijkt onder meer afhankelijk van de stimulus. Recente onderzoeksresultaten uit ons laboratorium wijzen erop dat chronische belasting plastische veranderingen kan veroorzaken in de ACTH stuursystemen in de hersenen. Hoe deze veranderingen tot stand komen is nog onzeker maar wel kunnen we aan de hand van microscopische preparaten van de hersenen nu reeds bepalen of een dier de afgelopen weken onder psychosociale druk heeft geleefd of niet.

De door Harris en Green in 1947 geformuleerde hypothese dat de hersenen via afgifte van specifieke neurohormonen de productie van hypofyse hormonen zou kunnen besturen spoorde tal van onderzoekers aan om te gaan zoeken naar de identiteit van deze factoren.

De uiterst geringe hoeveelheden waarin deze stoffen in de hersenen voorkomen leidden daarbij tot grotesk aandoende onderzoeksmethoden. De Amerikaanse onderzoekers en aartsrivalen, Roger Guillemin en Andrew Schally, die voor hun baanbrekende werk in 1978 de Nobelprijs ontvingen hadden ieder voor de zuivering en isolatie van een milligram TRH in 1969 honderden kilo's hypothalamusweefsel nodig.

Dit neurohormoon TRH, dat onder meer betrokken is bij de afgifte van het schildklier stimulerend hormoon uit de hypofyse bleek een uiterst eenvoudig peptide, een piepklein eiwitmolecuul bestaande uit slechts drie aminozuren. In de daaropvolgende jaren werden verschillende meer ingewikkelde neuropeptiden geïdentificeerd die ieder hun eigen effecten op de hypofyse bleken te hebben.

De notie dat neuronen kunnen praten in de vorm van eiwitmoleculen, heeft grote invloed gehad op het onderzoek over het voorkomen van peptide boodschappers in de hersenen en verschaft een neurochemische basis aan het baanbrekende werk dat in Nederland door De Wied en medewerkers was verricht over de effecten van peptide hormonen op het gedrag. Tal van peptiden die we als hormonen reeds lang kenden, bleken in de hersenen eveneens als neuronale boodschapper te fungeren en andersom bleken nieuw ontdekte neurohormonen vrijwel zonder uitzondering elders in het lichaam



als hormoon te functioneren

Het "peptide geloof" was in de zestiger en zeventiger jaren zo sterk, dat weinig ruimte werd gelaten aan andersdenkenden. Zo werden de oorspronkelijke argumenten van Smelik uit 1968 betreffende de inmiddels alom gerespecteerde sleutelrol van dopamine als neurohormoon voor de prolactine regulatie slecht begrepen evenals onze waarnemingen betreffende de rol van dopamine in de regulatie van de afgifte van MSH, een hypofyse hormoon dat o.a. bij kikkers verantwoordelijk is voor huidskleur veranderingen.

CRH neuronen de hardware van de stress respons

Reeds halverwege de vijftiger jaren werd het bestaan van een neurohormoon aannemelijk gemaakt, dat afgifte van ACTH stimuleert. Het argument hiervoor was even eenvoudig als overtuigend. Toediening van hypothalamus extracten aan proefdieren bleek de bijnieren slechts te stimuleren wanneer de hypofyse aanwezig was. Toch duurde het tot 1981 voordat het hiervoor verantwoordelijke neurohormoon, corticotropin releasing hormone of CRH, een vrij groot en instabiel neuropeptide werd geïdentificeerd.

Overeenkomstig de gang van zaken rond de andere neurohormonen leidde het beschikbaar komen van synthetisch CRH tot de ontwikkeling van immunocytochemische technieken waarmee de opslag en afgifteplaatsen in weefsels zichtbaar kon worden gemaakt. Hierbij bleek dat CRH niet alleen geproduceerd wordt in neuronen die hun eindigingen hebben in de hersenbodem. Op talrijke andere plaatsen in de hersenen werden CRH bevattende zenuwcellen en eindigingen aangetoond, evenals CRH receptoren. Dit doet vermoeden dat dit neuropeptide naast een invloed op de ACTH afgifte uit de hypofyse, ook binnen de hersenen effecten zou kunnen hebben. Toediening van CRH in de hersenen bleek inderdaad diverse gedragsmatige en hormonale responsen te kunnen veroorzaken die eveneens werden waargenomen bij dieren onder belastende omstandigheden. Daarnaast bleken verschillende neuroendocriene en gedragsreacties op belastende prikkels gedempt te kunnen worden door stoffen die de werking van CRH juist blokkeren.

Dit leidt tot de fascinerende hypothese, dat de CRH producerende neuronen in de hersenen een sleutelrol zouden kunnen spelen bij het tot stand komen van emotionele, cognitieve en lichamelijke reacties op belastende prikkels. Een lastig probleem is dat de vooralsnog beschikbare stoffen die de werking van CRH blokkeren, de bloed hersenbarrière slecht of niet passeren en dus in de hersenen moeten worden gebracht willen zij centrale processen kunnen beïnvloeden. In verband hiermee wordt in de Verenigde Staten gewerkt aan de ontwikkeling van stoffen die een overeenkomstige werking hebben, maar wel tot de hersenen kunnen doordringen. Dit zou een nieuwe richting kunnen geven aan het zoeken naar geneesmiddelen tegen stress.

*Mijnheer de Rector dames en heren*

Ik heb getracht u in de afgelopen veertig minuten een indruk te geven van het vakgebied van de neuroendocrinologie waarbij ik mij heb laten leiden door vragen die in ons eigen wetenschappelijk onderzoek aan de orde zijn

Zoals gezegd gaat het daarbij vooral om wat zich tussen klieren en zenuwen afspeelt waarbij het klierachtige karakter van neuronen en het zenuwachtige karakter van hormoon producerende klieren op de voorgrond treedt

Ik heb u gewezen op de grote overeenkomsten in reacties en achterliggende mechanismen van mens en proefdier. Alhoewel proefdieronderzoek op zijn eigen meritis beoordeeld behoort te worden is daarmee impliciet aangegeven dat dit experimenteel onderzoek een onmisbare schakel vormt om tot verdieping van inzichten op het gebied van de humane biologie te komen. In dit kader verdienen diermodellen voor humane pathofysiologie als stress en depressie bijzondere aandacht. Met steun van het Universitair Stimulerings Fonds van onze Universiteit en van het farmaceutisch bedrijf Duphar wordt door ons momenteel gewerkt aan diermodellen waarbij sociale interacties centraal staan.

Nieuwe ontwikkelingen vragen veelal een multidisciplinaire aanpak. Een typisch voorbeeld hiervan betreft ons relatief jonge onderzoek over de interacties tussen het neuroendocriene en het immunologische systeem waaraan met steun van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen en MEDIGON gewerkt wordt in nauwe samenwerking met de vakgroepen Histologie en Pathologie en de afdelingen Endocrinologie en Verloskunde en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit.

Het toetsen van uit proefdieronderzoek gegenereerde werkhypotheseën bij mensen is onmogelijk zonder goede samenwerking met groepen die gespecialiseerd zijn in onderzoek met het proefdier mens. Wij prijzen ons gelukkig

hierbij te kunnen rekenen op enthousiaste en deskundige samenwerking met de afdelingen Endocrinologie en Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis en met de vakgroep Psychonomie van onze universiteit, waarbij steun verkregen uit het Universitair Stimulerings Fonds en het Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek onontbeerlijk is.

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik u, leden van de Vereniging voor Christelijk Wetenschappelijk Onderwijs danken voor mijn benoeming en het daaruit sprekende vertrouwen.

Het College van Bestuur der Vrije Universiteit en het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde dank ik voor de voordracht die tot deze benoeming heeft geleid.

*Dames en heren hoogleraren en leden van de Faculteit der Geneeskunde*

In de afgelopen jaren heeft onze faculteit haar imago van een faculteit met een zwakke onderzoekstraditie kunnen afschudden. Profileren van het wetenschappelijke onderzoek door het creëren van aandachtsgebieden en facultaire werkgroepen kan tot verdere versterking bijdragen. Dit vraagt om samenwerking binnen, maar ook tussen de werkgroepen.

In het kader van de huidige herbezinning en de op hande zijnde herstructurering van het onderwijs wil ik vanaf deze plaats pleiten voor het scheppen van extra ruimte voor het onderwijs in de farmacologie dat in het huidige curriculum te krap bemeten is.

*Hooggeleerde Smelik, beste Pieter*

Onder jouw leiding is een vakgroep Farmacologie gegroeid die wetenschappelijk hoog aanzien geniet. Je geloof in mensen, je brede wetenschappelijke en maatschappelijke belangstelling en de ruimte die je liet aan anderen waren daarbij bepalend. Ik prijs me gelukkig onder jouw leiding het intrigerende veld van de zoogdier neuroendocrinologie te hebben mogen betreden.

*Hooggeleerde Mulder, beste Arie*

De muziek die jij zag in de presynaps en de wijze waarop je het onderzoek hebt weten te structureren dwingen alle respect af. Als vriend en collega zie ik vol vertrouwen onze toekomstige samenwerking binnen de vakgroep Farmacologie tegemoet.

*Dames en heren medewerkers van de vakgroep Farmacologie*

De sterke groei die onze vakgroep de laatste jaren doormaakt is te danken aan de kwaliteit van het geleverde werk, waaraan ieder van u op eigen wijze heeft bijgedragen. Voor uw inzet en inventiviteit ben ik u allen veel dank verschuldigd.

*Dames en heren medewerkers van de projectgroep Neuroendocrinologie*

Ik beschouw het als een voorrecht om met zo'n enthousiast team te mogen werken. Dit is niet de plaats u allen persoonlijk aan te spreken, twee namen wil ik echter noemen.

Zeergeleerde Berkenbosch, beste Frank, met je fantasie en werklust heb je je een centrale rol in onze werkgroep weten te verwerven. De ontwikkelingen ten aanzien van de niet geringe opdracht, om binnen onze groep het onderzoek op het raakvlak met de immunologie vorm en gestalte te geven, zie ik dan ook vol vertrouwen tegemoet.

Waarde Binnekade, beste Rob, kameleon en duizendpoot, door jouw vindingrijkheid, inzet en kundigheid bleken steeds weer onderzoeksvragen in de praktijk getoetst te kunnen worden.

Ik hoop en verwacht ook in de toekomst op uw aller vriendschap en inzet te mogen blijven rekenen.

*Dames en heren studenten van de Faculteit der Geneeskunde*

De geneesmiddelen van morgen zijn niet dezelfde als die van vandaag. De principes die aan het farmacotherapeutisch handelen ten grondslag liggen, echter veranderen minder sterk. Zonder gedegen kennis van de grondbeginselen van de farmacologie blijft farmacotherapeutisch handelen spelen met vuur.

*Dames en heren studenten van de Faculteit Biologie*

Met veel plezier heb ik in de afgelopen jaren mogen bijdragen aan de voortreffelijke opleiding tot Medisch Bioloog aan onze universiteit.

De recente uitbreiding en accentverschuiving van het farmacologie onderwijs sluit aan bij het belang dat onze universiteit aan de Neurowetenschappen hecht en illustreert het gewicht dat aan het vakgebied van de farmacologie wordt toegekend. Het is deze opleiding die in belangrijke mate de kweekvijver vormt van toekomstige onderzoekers, óók voor de Faculteit der Geneeskunde.

Tot slot, maar niet in de laatste plaats, gaat mijn dank uit naar mijn ouders en naar jou. Uiteenloos voor je aanmoediging en de ruimte die je mij liet. Eveneens voor de efficiënte wijze waarop je mij bij tijd en wijle wist terug te fluiten. Je had en hebt op deze en vele andere wijzen een doorslaggevende invloed op mijn neuroendocriene regelsystemen.

Ik dank u allen voor uw aandacht.