

Prof. Dr. E.R. de Kloet

Tussenbalans



Universiteit Leiden

Tussenbalans

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. E.R. de Kloet

Ter gelegenheid van zijn afscheid als
hoogleraar in de Medische Farmacologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 5 maart 2010



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector, Voorzitter en Decaan van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders,

Mijn oratie was 1 november, 1991.¹ Vorige week kreeg ik na enig zoeken de tekst weer onder ogen, en ik kan u zeggen, ik was verbijsterd. Ik was totaal van de kaart; al onze ontdekkingen van de afgelopen 20 jaar stonden er al in. Alleen waren ze veel mooier beschreven, misschien wel omdat we in 1991 nog niet gehinderd werden door de feiten.

De titel van mijn oratie was destijds *'Evenwicht in een veranderende wereld'*.¹ De afgelopen 20 jaar is de wereld flink veranderd. Wij zijn gedigitaliseerd en mobiel. Het gaat over hypes en scores, euro's en broeikas. Iedereen is stervensdruk. Wij zijn gestresst, maar is dat erg? Stress, het omgaan of *'coping'* met uitdagingen, is een essentiële levensvoorwaarde en draait om aanpassing en herstel; stress geeft de kracht om net iets meer te doen; een crisis, die helpt het leven te herpakken. Stress is de *'spice of life'*², de sleutel tot gezondheid en vitaal ouderdom; daar ging de 1991 oratie over en vandaag het symposium, een fantastische gebeurtenis.

This gives me a chance to thank my colleagues from abroad for this wonderful symposium. I have enjoyed every second, but I must make an apology. It is a tradition that an address given from the lectern is in Dutch. It is also without slides, so you are somewhat handicapped both in vision and sound. We have made a translation, though, so you can keep track of the proceedings.

En dan gelijk ook enkele woorden van dank aan u allen. Een woord van dank aan de gidsen in mijn leven; de medestrijders, de volgelingen, zij die mij het vertrouwen hebben gegeven, en zij die dat graag wilden maar niet konden, die dat konden maar niet wilden of niet meer hebben kunnen doen. Kortom aan allen die hebben meegewerkt en nog steeds meewerken aan een spannend verhaal. Bovenal dank aan Marian, een bron

van inspiratie, een baken, een prachtmens, en natuurlijk aan Sybren, onze zoon, die 20 jaar van nabij het leven van twee onderzoekers heeft meegemaakt, een belangrijke reden vermoed ik voor zijn studiekeuze, in Leiden overigens, een universiteit om trots op te zijn!

De rede vandaag bestaat uit twee delen. Het begint met stress in de hersenen, hoe je daar in verzeild raakt, wat er ontdekt is, en waar het naar toe gaat. Daarna komt het leven van de professor aan de orde en het vakgebied.

Stress in de Hersenen

Een hele goede vriend van mij, de onlangs overleden Seymour Levine, een pionier in stressonderzoek, noemde het definiëren van stress een nutteloze bezigheid. *'Stress, zo zei hij, is een samengesteld, multidimensioneel concept, waarin drie componenten te onderscheiden zijn: een input (de stressor), de verwerking van de stressvolle informatie en de output, de stress respons, dat is het spectrum van fysiologische en gedragsaanpassingen om de homeostase - het evenwicht - te herstellen; drie componenten die bovendien nog elkaar beïnvloeden door zelfregulerende feedback loops'*.³

De opmaat naar de sterkste stressreactie is afwezigheid van informatie met een onzeker angstig voor gevoel. Waar het dan om draait is *'coping'*, het vermogen de stressvolle uitdaging te hanteren. Wanneer coping faalt wordt de stressreactie pathogeen.^{2,4} Coping is niet alleen afhankelijk van eerdere ervaringen en erfelijke aanleg, en van cognitieve- en omgevingsinvloeden, maar ook van de context rond de stressvolle gebeurtenis. Context wordt bepaald door psychosociale factoren waaronder de *sociale positie* ten opzichte van concurrenten, *geborgenheid* in een veilige plaats en *hechting*, de band tussen moeder en kind, familieleden en vrienden. Verlies van een machtspositie in een groep, verlies van geborgenheid in een vreemde omgeving of verlies van hechting door uitstoting roept zeer sterke emotionele reacties op die kunnen leiden tot chronische stress en verhoogde kwetsbaarheid voor ziekte.

Om de reactie op stress beter te begrijpen, onderzoeken wij de werking van de hormonen die na stress worden afgescheiden. Dan gaat het om adrenaline, het hormoon dat u de haren te berge doet rijzen. Het gaat ook om cortisol uit de bijnier waarvan de afgifte aangestuurd wordt vanuit de hersenen. Cortisol circuleert in het bloed, komt in alle weefsels om de reactie op stress te coördineren en dringt gemakkelijk de hersenen in, precies daar waar de verwerking van de stressvolle informatie plaatsvindt. Eén zo'n gebied is de amygdala van waaruit de emotionele angst voor naderend onheil wordt gegenereerd.

Dan de hippocampus, een zeepaardvormige structuur, die zich in mijn speciale aandacht mag verheugen. De hippocampus bevat een zenuwkring waarin emotionele ervaringen gemarkeerd worden in plaats en context om vervolgens in de tijd gerangschikt te worden opgeslagen in het geheugen. Hoe sterker de emotie, des te sterker de herinnering, inclusief de plaats van de gebeurtenis en de wijze waarop de stressvolle uitdaging gehanteerd is. De hippocampus is van groot belang voor de communicatie tussen emotionele informatie in de amygdala en de cognitieve processen in de hersenschors zoals het inschatten van de betekenis van een ervaring, het omgaan met de stressor, en het opslaan van de ervaring in het geheugen.

Cortisol coördineert functies in lichaam en hersenen in reactie op een stressvolle uitdaging. Enerzijds worden emotie, motivatie, leer- en geheugenprocessen door cortisol gestimuleerd, anderzijds zorgt datzelfde hormoon er wat later voor dat die allereerste reacties op de stressor niet te ver doorschieten en zelf schadelijk worden.⁵ Cortisol werkt dus op het slagveld van emotie en ratio, dit jaar toevallig ook het motto van het 87st lustrum van de Leidse universiteit.

Hoe krijgt zo'n simpel molecuul dat allemaal voor elkaar? Voordat ik daar op inga, wil ik u eerst deelgenoot maken van mijn verhaal, hoe raak je hier nu in verzeild?

Verzeild

28 november 1968 was een gedenkwaardige dag. Juist afgestudeerd in de scheikunde had ik het verkeerde lot getrokken. Het gevolg was dat niet ik, maar mijn medestudent Willibrord ging solliciteren naar die zeer begeerde promotieplaats bij het Rudolf Magnus Instituut in Utrecht. Wij hadden onderling afgesproken te loten wie zou solliciteren en de winnaar kreeg inderdaad de baan. Als verliezer van de loting vroeg ik belet aan bij professor David de Wied, en legde hem uit dat ik ondanks het verlies in de loterij toch heel graag bij hem wilde werken. “*Een ogenblik*” zei de professor, telefoneerde in mijn bijzijn met de toenmalige directeur van Organon, dr. Stefan Szpilfogel, en zei na afloop: ‘*je kunt a.s. maandag 2 december beginnen bij Organon in Oss als promovendus*’. ‘*Dank u wel professor*’ zei ik beleefd, nog ongewis van het 40 jarige traject naar een afscheidsrede te Leiden.

Bij Organon was Johan van der Vies mijn gids. Daadkracht, de kortste weg is de beste, was het devies. Dat was een wijze les. Er was een artikel in *Nature*⁶ verschenen waarin beschreven werd dat cortisol in de hippocampus en amygdala terecht komt, u weet wel die hersengebieden voor angst, geheugen en coping met stress. Onze houding was: ‘*wij kunnen dat beter*’ met een sterker werkende stof: een synthetisch cortisol, het dexamethason, maar wat ik ook deed, dexamethason kwam niet in de hippocampus terecht, dexamethason wordt er weer uitgepompt begreep ik ruim 20 jaar later pas.⁷

Dus ging er in 1970 een brief naar Bruce McEwen, hier aanwezig, waarin ik mijn wanhoop als tot mislukken gedoemd promovendus tot uitdrukking bracht. Bruce schreef terug: ‘*Well, by the way are you by any chance a brother of Siwo de Kloet, a biochemist now in Tallahassee, Florida*’. Dat was ik inderdaad en ben dat nog steeds, een broer van Siwo, die intussen baas is van zijn eigen biotech company, avianbiotech.com. Het bleek dat Bruce als student bij mijn broer gewerkt had.

De briefwisseling leidde tot een postdoc positie, twee prachtige jaren aan de Rockefeller University in New York en een samenwerking tot op de dag van vandaag: bijvoorbeeld dit weekeinde bekijken we met Nicole Datson 'susceptibility pathways' die ten grondslag liggen aan de werking van cortisol op coping met stress.⁸ 'Susceptibility pathways' zijn netwerken van genen die de balans van gezondheid naar ziekte kunnen laten doorslaan. *I am proud to be one of the sons in the McEwen Family, there are already great-grandchildren.*

Bij terugkeer naar Nederland werd ik aangesteld in het Rudolf Magnus Instituut om aan neuropeptiden te werken. Het sluitstuk was in 1990 het zangkanarie experiment met David, Door Voorhuis en Carel ten Cate. Wij ontdekten dat met het neuropeptide vasotocine de kanaries *sneller* leerden zingen. Het vasotocine kon via de aanmaak van nieuwe zenuwcellen die prachtige zang voortbrengen die de kanarieman nodig heeft ter afbakening van het territorium voor zijn kanariebruid.⁹

Deze werking van vasotocine illustreert hoe neuropeptiden net als hormonen het hele spectrum van sociale gedragingen voor aanpassing en voortplanting coördineert van de eerste kennismaking via de zwangerschap tot de verzorging van het kroost.¹⁰ In dit soort onderzoek was David op zijn best. Ik denk veel aan David, zijn humor en zijn vermogen te motiveren, en ook aan de vrienden van weleer zoals de te vroeg overleden Wybren de Jong en Bela Bohus.

In 1990 werd ik benoemd tot hoogleraar in de Medische Farmacologie bij het LUMC. Ik wil hier Douwe Breimer noemen, die ik bijzonder heb leren waarderen als baas, rector en vriend. De benoeming kreeg zijn beslag op 25 januari 1990, de dag dat Nederland met een orkaan, windkracht 12, te maken had; uw hippocampus weet vast nog wel wat u deed op die dag.

20 jaar Leiden

In Leiden besloot ik de werking van cortisol in de hersenen te onderzoeken waarvoor mijn interesse gewekt was tijdens de

promotie en postdoc periode. In Utrecht had ik stress onderzoek op een laag pitje aangehouden voor het geval het met de neuropeptiden niet zo zou vlotten.

Uitgangspunt was de vraag hoe het kan dat de werking van cortisol, die zo cruciaal is voor aanpassing en gezondheid, een dodelijk signaal kan worden. Dus hoe het stresshormoon die *switch* van bescherming naar beschadiging tot stand brengt: wat is de oorzaak? Wat is het gevolg? Ik geef een paar *highlights* en schets waar deze vraag toe leidt.

1: Cortisol wordt niet alleen na stress, maar ook elk uur afgegeven. Die pulsen zorgen er voor dat weefsels en cellen veerkrachtig blijven wanneer het hormoon plotseling bij stress moet kunnen werken, zo vonden wij in samenwerking met Stafford Lightman.¹¹ Uw cortisolpuls is groot in de morgen bij de aanvang van een nieuwe energieslurpende dag. Het mooie pulsrhythme verdwijnt soms bij ouder worden met als gevolg verminderde veerkracht bij stress. Voor de geneeskunde een paar lessen: zorg bij cortisoltherapie dat het ultradiane ritme in stand blijft. Wanneer door psychische ziekte de cortisolspiegels chronisch verhoogd zijn, dan is niet alleen het verhoogde niveau aan cortisol, maar ook het ritme weer te herstellen met een glucocorticoïd antagonist.

2: Cortisol activeert in de hersenen een tweetal nauw verwante receptor eiwitten: de mineralocorticoid en glucocorticoid receptoren, voor de kenners de MR en de GR.¹² Dat is vastgesteld in de jaren 80 met Win Sutanto, Dick Veldhuis, Anke van Eekelen, Hans Reul en vele anderen. De vondst was zoals George Fink eens zei, een '*gold mine*'.¹³ Vanaf dat moment kon stress in de hersenen op een systematische wijze onderzocht, geduid en gemeten worden. Receptoren, weet u, voeren de taken uit van het hormoon in de cel. De eigenschappen en lokalisatie van de receptoren gaven de criteria voor de experimenten van gen tot gedrag.

In dit verband leerde Miklos Palkovits¹⁴ mij dat voor goed begrip van de hersenen men als een schaker de precieze positie

van de zenuwcellen dient te kennen, hoe ze georganiseerd zijn in ruimte, tijd en context. Wat ze maken en wat de eigenschappen zijn. Leuk werk, en bovendien van groot belang om de kloof tussen cel, hersenfunctie en gedrag te kunnen overbruggen.

Gewapend met deze kennis ontdekten wij met Melly Oitzl en haar groep dat de ene receptor, de MR, de reactie op stress bevordert, die door de andere de GR weer beëindigd wordt, waarbij de ervaring in het geheugen wordt opgeslagen in voorbereiding op de toekomst. De balans in de twee receptoren is cruciaal voor emotie en cognitie, en dus voor coping en gezondheid. De gedragsanalyse is verder ontwikkeld en de receptoren bleken betrokken bij zowel risico-inschatting en de keuze van de geschikte gedragsrespons als opslag in het geheugen of het vergeten van gedrag dat niet meer relevant is.¹⁵

6 De klinische toepassing is evident: in post traumatisch stress syndroom kunnen de indringende herinneringen onder bepaalde omstandigheden gewist worden met cortisol. Sommige psychotische en depressieve ziektebeelden gekenmerkt door overactief cortisol kunnen baat hebben bij blokkade van het hormoon.

3: Cortisolwerking is complex. Gaat u maar na: de receptor wordt door 1 gen gecodeerd, maar komt in tientallen genetische varianten voor. Dan zijn er nog eens zeker enkele tientallen eiwitten die de receptor activeren of remmen, afhankelijk van de toestand waarin de cel zich bevindt, en zijn er circa 6000 cortisol responsieve genen. Er is dus een enorme diversiteit in cortisol werking. Echter dit is een werking van het hormoon die met name op het zenuwcircuït terugkoppelt dat de verwerking van specifieke stressvolle informatie verzorgt via complementaire MR- en GR-gemedieerde reacties. Die cortisolwerking is gecoördineerd met haar werkingen op o.a. energiemetabolisme, plasticiteit en andere processen, ook elders in hersenen en lichaam ten einde aanpassing aan de omgevingsstressor te bevorderen.

Onno Meijer vond markante verschillen in cortisolsignaal-overdracht tussen neuroendocriene en emotionele processen.¹⁶ Die vondst kan leiden tot een veel specifiekere cortisol-achtige verbinding zonder bijwerkingen, daar wordt al tientallen jaren naar gezocht.

4: De genvarianten van de cortisolreceptor machinerie kunnen gebruikt worden als biomarker voor het ontstaan van psychopathologie en het voorspellen van het succes van een therapie. Het is '*hot science*' waarin het Max Planck Instituut voor Psychiatrie onder leiding van Florian Holsboer, eredoctor van de Universiteit Leiden, erg succesvol is¹⁷; ik prijs mij gelukkig de ontwikkeling van dit topinstituut te hebben mogen meemaken; het was een bijzondere ervaring. Lokaal in Leiden op een meer bescheiden schaal heeft Roel de Rijk en zijn groep in samenwerking met Frans Zitman's Psychiatrie een combinatie van 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's), een haplotype, in de mineralocorticoïd receptor kunnen identificeren die geassocieerd is met een van nature optimistische levenshouding, een veelbelovende ontdekking.¹⁸

5: Dan tenslotte de laatste fascinerende vondst. Cortisol en corticosteron programmeren de reactie op angst en stress in ratten, muizen en ook apen die als boreling voor langere tijd verlaten zijn door de moeder. Normaal is bij een jong dier het reukcircuit geactiveerd voor herkenning van de moeder, maar als moeder langere tijd weg is gaat de corticosteronconcentratie omhoog en wordt in plaats van het reukcentrum, de amygdala geactiveerd gepaard gaande met angst-gemotiveerd ontwijkend gedrag. Zo'n ervaring in het vroege leven blijkt de erfelijke aanleg te kunnen corrigeren via een epigenetisch proces, en de meest recente vondsten tonen dat deze epigenetische correctie zelfs doorgegeven kan worden aan de volgende generatie.¹⁹ De vraag: is dat nu goed of slecht?

Danielle Champagne en medewerkers²⁰ ontdekten dat een stressvolle jeugd, in het latere leven de prestatie van de dieren verbetert, mits de dieren dan óók blootgesteld zijn aan stress.

Dus men zou metaforisch kunnen zeggen dat programmering van verhoogde stressreactiviteit in de jeugd, later prima is voor het stressvolle bestaan van een bergbeklimmer, schaatscoach of bankdirecteur; maar bij een burocrat is een overactief stress systeem een risicofactor van jewelste. De les: ervaringen vroeg in het leven moeten overeenstemmen met de latere levensomstandigheden voor optimaal functioneren van ratio en emotie.

Dat wil niet zeggen dat alles onwrikbaar vastligt. *'Nothing is written in stone'* placht Gig Levine te zeggen en Jonathan Seckl heeft ondubbelzinnig aangetoond dat de hersenen tot op hoge leeftijd plastisch zijn en dus nog in structuur en functie kunnen veranderen.²¹ Via stamcellen kunnen nieuwe zenuwcellen ingebouwd worden in de hippocampus, en stresshormonen zoals corticosteron zijn hiervoor uitermate belangrijk, zo ontdekte de groep van Erno Vreugdenhil en Carlos Fitzsimons.²²

In ons werk mogen wij ons verheugen in een vruchtbare samenwerking met de groep van Marian Joëls en Henk Karst, eerst aan de UVA en tegenwoordig aan het UMC in Utrecht. Dankzij Marian en Henk weten we nu veel beter hoe cortisol in de hersenen werkt. Hun meest recente ontdekking is dat dezelfde receptoren, die langzaam de transcriptie van genen regelen ook op snelle wijze excitatie beïnvloeden. De ontdekking heeft een enorme impact, want pas nu wordt duidelijk hoe cortisol op snelle wijze een stressreactie kan versterken om die later op langzame wijze weer te onderdrukken.²³

Samenvattend, Ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat:

Ten eerste, coping met stress is te meten en te duiden in specifieke *'pathways'* in de hersenen. Via *'systems biology'* benaderingen in wat je zou kunnen noemen *'the endgame'* - het genoom is bekend, een kwestie van uitwerken - worden alle betrokken genen en eiwitten georganiseerd als *'pathways'* in kaart gebracht; dit levert heel belangrijke kennis op, maar een echte doorbraak wacht mijns inziens ook hier op een slim experiment. Zo'n experiment kan gebaseerd zijn op het feit dat

de omgeving de activiteit van de hersenen stuurt, die op haar beurt weer de context levert voor moleculaire veranderingen in de cel. Cortisol versterkt dan de invloed van de omgeving via de hersenen op het gen.

Ten tweede, cortisol werking in het stress respons systeem is bepalend voor *'resilience'*, de veerkracht, nodig ter voorkoming van chronificatie van hersenaandoeningen. Genetische varianten van cortisol *'signaling pathways'* kunnen hierbij behulpzaam zijn als *'biomarker'* voor stressgevoeligheid. Hier op inhakend kan een specifieke cortisolachtige verbinding met minder bijwerkingen vorm geven aan *'personalized medicine'* in stressgerelateerde hersenziekten, dat wil zeggen een persoonsgebonden behandeling op basis van *'biomarkers'*. Geen overbodige luxe daar voor Europa de directe kosten van depressie en angststoornissen op jaarbasis tegen de 150 miljard bedragen. Deze categorie psychische stoornissen is met circa 60 miljoen patiënten de meest voorkomende aandoening na hart en vaatziekten.²⁴

Ten derde, stressgerelateerde ziekten betreffen aandoeningen van het vermogen aan te passen aan veranderingen in de wereld. Het gaat dan om aandoeningen in het vermogen omgevingsinvloeden te interpreteren, te verwerken, op adequate wijze te hanteren en te onthouden. Als stresshormonen ontregeld zijn is dit proces van informatieverwerking verstoord leidend tot stoornissen in emotionele en cognitieve processen, en in het lichaam tot een verhoogde kwetsbaarheid voor o.a. diabetes, hart- en vaatziekten, immuun- en ontstekingsziekten. De bedreiging van de psychische en fysieke gezondheid is het meest extreem in ziekten waar aanpassing aan de omgeving in het geheel niet meer mogelijk is door een neurologische beschadiging van de hippocampus, zoals misschien bij de Ziekte van Alzheimer. Zolang er nog geen geneesmiddelen ontwikkeld zijn om het ontstaan en de progressie van de Ziekte van Alzheimer tegen te gaan, zou men kunnen zeggen dat de patiënt aangewezen is op het omgekeerde, aanpassing van de omgeving aan de belevingswereld van het individu in deze fase van de levensloop.²⁵

Het leven van de professor

In een ideale wereld krijgt door nieuwsgierigheid gedreven fundamenteel onderzoek de allerhoogste prioriteit. De universiteit schept de voorwaarden voor toponderzoek en onderwijs, in geval van het LUMC toponderzoek aan ziekten en geneeswijzen. Een ontdekking geeft een euforisch gevoel, de tekst voor het manuscript glijdt soepel uit uw pen, uw werk wordt door een vriendelijk redactie onmiddellijk gepubliceerd in een toptijdschrift. De subsidies vloeien het laboratorium binnen, terwijl u op de schouders van rector en decanen door de Leidse binnenstad gedragen wordt onder het zingen van *'for he's a jolly good fellow'*.

De werkelijkheid is wat genuanceerder. Een collega, Pieter Smelik²⁶, merkte op dat in vervolgen tijden de wetenschapper voor de buitenstaander enige overeenkomst vertoonde met een vulkaan: ik citeer *'als hij lui onderuit ligt en de rook omhoog kringt'* (hij krijgt nog wel eens sigaren uit eigen doos) zegt men: *'kijk hij werkt'*. Maar roken is er niet meer bij. Om te overleven is de wetenschapper een druk baasje geworden: hij of zij vergadert, vermarkt kennis en begint biotech *'start-ups'*, verkoopt maatschappelijk en klinisch relevant denkwerk, en zorgt voor eigen financiering; dat zeg ik met alle respect voor de toegepaste wetenschap, laat daar geen misverstand over bestaan.

Publiceren moet, en alleen in tijdschriften met z.g. hoge impact, dat is het aantal malen dat een tijdschrift genoemd wordt in een artikel. Daar is veel heisa over: ik citeer uit een recent editorial van Alan Fersht in de Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS)²⁷:

'The terrible legacy of impact factor is that it is being used to evaluate scientists rather than journals, which has become of increasing concern to many of us. Judgment of individuals is, of course, best done by indepth analyses by expert scholars in the subject area. But some bureaucrats want a simple metric. My experience of being on review committees is that more notice is taken of impact factors when they do not have the knowledge to evaluate the science independently.'

Neemt niet weg dat het leuk is een enkele keer in *Nature of Science* te mogen publiceren en daar zijn wij trots op. De meest vernieuwende en dus meest geciteerde artikelen staan overigens doorgaans in degelijke auteursvriendelijke vaktijdschriften. Ik vermoed trouwens dat over een jaar of tien het hele circus van impactfactoren etc. weg is en de resultaten van publiekgefinancierd onderzoek via *'datamining'* gewoon vrij toegankelijk zullen zijn op internet. Waarom ook niet, uw mobiel is toch ook in een half jaar al verouderd. Reputaties kunnen dan ook weer vastgesteld worden op basis van feitelijke resultaten en het wetenschappelijke oeuvre.

Wij hebben het geluk gehad te kunnen werken in het Leiden Amsterdam Centrum voor Geneesmiddelen Onderzoek; het LACDR, een geoliede machine door efficiënt management en visionaire leiding. Er is een florerend Leids Instituut voor Brain and Cognition, een Leiden Center voor Translational Neuroscience in opkomst en een gevestigd Leiden Center voor Genome Technology, die elkaar vinden in tenminste drie profileringsgebieden van de Leidse Universiteit. Tesamen met het Center for Human Drug Research en het LACDR is het evident dat de Leiden niche in de neurosciences een farma accent heeft in het nationale en internationale krachtenveld. Een farma accent waarin *'technology platforms'* geïntegreerd zijn in de thematische organisatie van universiteitsbrede profileringsgebieden. Hoe dan ook, dat zou een belangrijke meerwaarde kunnen opleveren in Leiden.

Met de stimulans die uit kan gaan van profileringsgebieden is ook het onderwijs de grote winnaar. De studenten kunnen de vibraties voelen van multidisciplinair research in de frontlijn. Ook van belang is een interactie met de mentor, bijvoorbeeld gebaseerd op confrontatie. Dit is een model waarbij de student geconfronteerd wordt met taken, die door eigen initiatief en in samenwerking uitgewerkt dienen te worden. Overigens een aanpak die bijzonder prettig werkt in de International Schools die wij 25 jaar geleden begonnen zijn met William Rostene²⁸, doorgaans in afgelegen Mediterrane locaties.

Ik ben er trots op dat onze medewerkers enkele malen de ‘*beste docent*’ prijs in de wacht konden slepen en in samenwerking met de Endocrinologie en andere LUMC afdelingen de cursus Hormonen en Hersenen als ‘*beste blok*’ gekwalificeerd werd. Ik wens mijn collega’s veel succes toe in de nieuwe minor- and masteropleidingen.

Voorwaarde is wel dat de wetenschappelijke staf in de begeleiding van de studenten tevens het advies van *Franciscus Agricola* ter harte neemt, die het met dank aan collega Henk Jan de Jonge zo treffend uitdrukte:

‘Vacásne parúmper míhi? Resérva áliquid témporis míhi’

ofwel in goed Nederlands: ‘*heb je even voor mij? maak wat tijd voor mij vrij.*’

Wij worden gesteund door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen, Europese organisaties, Hartstichting, Hersenstichting & Internationale Stichting voor Alzheimer Onderzoek, de firma’s Organon en Corcept Therapeutics en meer recentelijk Topinstituut Pharma en Lundbeck Denemarken. Dit alles kon uiteraard alleen gerealiseerd worden door de voortreffelijke mogelijkheden die het LUMC ons biedt, ook in moeilijke tijden, waarvoor mijn diepgemeende dank. Ook de gastvrijheid in het Gorlaeus Laboratorium wordt zeer gewaardeerd.

De afgelopen 20 jaar zijn honderden medewerkers en studenten door de afdeling geloodst op weg naar een fantastische carrière. Tijdens deze rede heb ik een enkeling genoemd, maar geloof mij, ieder is mij even na aan het hart. Er is nu eenmaal niets beters dan een enthousiaste creatieve atmosfeer.

Een speciaal woord van dank wil ik echter wijden aan Ellen Heidema, die mij van 1990 tot 2008 gesteund heeft in management. Haar efficiënte en hartverwarmend optreden is geruis-

loos overgenomen door Wendy Rodger, door wiens toewijding wij hier nu allemaal zijn.

Onderzoek naar hormonen en hersenen, op het grensgebied van de farmacologie, endocrinologie en de neurowetenschappen is traditioneel een sterk onderzoeksveld in Nederland. In feite gaat het dan over het erfgoed van o.a. Ernst Laqueur, Marius Tausk en de Leidse geleerden Sam de Jongh en Peter van Rees vermengd met het gedachtegoed van David de Wied. Voor de goede orde deze toga is van mijn voorganger Sam de Jongh uit 1935, toch zo’n 75 jaar oud. In het licht van deze helden ben ik mij er van bewust dat de toekomst gekleurd zal worden door de enorme technische mogelijkheden. Desondanks weet ieder zinnig mens dat in dit geweld farmacologie, fysiologie en endocrinologie natuurlijk altijd actueel blijven.

Ik citeer Marius Tausk die op 10 mei 1947 bij de oprichting van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie zei: ‘*Endocrinology is a concept, an approach, or even can be considered a method. Whatever the specific endocrine sub-discipline, topic or subject might be, the binding element is the objective, which is the understanding **how** signals coordinate the processes in cells, tissues and organs.*’²⁹

Overeenkomstig heb ik mijn leeropdracht vorm gegeven door onderwijs en onderzoek op het gebied van de neuropsychofarmacologie, dat wil zeggen hoe hormonen en ‘*drugs*’ hersenen en geest beïnvloeden, waarbij de geest dan gemakshalve gedefinieerd wordt als het product van hersenchemie en activiteit, maar daar kun je anders over denken natuurlijk. De neuropsychofarmacologie betreft dus de werking van psychotrope farmaca en hun betekenis voor neuropathologie en psychiatrische ziekten.

Neuropsychofarmacologie heeft ook een lange traditie. Al duizenden jaren geleden gebruikten de Phoeniciers extracten van een Sardijnse variant van de zeer giftige dodemansvinger, de *Oenanthe Crocata*, om een grijns op het gelaat te krijgen van

overbodig geworden 65 plussers. Tijdens het hoogtepunt van de ceremonie werd de gedrogeerde bejaarde van een rots in zee gegooid. Onlangs werd ik door de bekende cineast Louis van Gasteren geattendeerd op zeer recent onderzoek waaruit o.a. blijkt dat de ‘sardonische lach’ die het slachtoffer bij zijn offering ten beste gaf, veroorzaakt werd door een hallucinogene stof en een blokkerende GABA-erge verbinding, die voor de verstarring van de aangezichtszenuw zorgde.³⁰

De sardonisch lachende 65 plusser kwam na gedane zaken in ieder geval nooit meer terug. Ron de Kloet komt ook niet terug, maar in dit geval.... omdat hij niet weggaat. Dat geeft mij dan weer de kans de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen te bedanken voor mijn benoeming in 2004 tot Akademiehoogleraar. Deze aanstelling is nog met een aantal jaren verlengd, ik vermoed tot er rotsen zijn in Leiden, om het karwei af te maken. Echter in de wetenschap is het karwei nooit af, dus tijd voor een ‘*Tussenbalans*’.

10

Ik heb gezegd.

Noten

- 1 De Kloet E.R. (1991) Evenwicht in een veranderende wereld. Oratie Universiteit Leiden.
- 2 Selye H. (1950) Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J.* 17: 1383-1392.
- 3 Levine S. (2005) Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology* 30: 939-946.
- 4 Lazarus R.S. (2006) Emotions and interpersonal relationships: toward a person-centered conceptualization of emotions and coping. *J Personality* 74: 9-46.
- 5 Joëls M., Baram T.Z. (2009) The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci.* 10: 459-466.
- 6 McEwen B.S. (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 87: 873-904.
- 7 De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 6: 463-475.
- 8 Datson N.A., Van der Perk J., De Kloet E.R., Vreugdenhil E. (2001) Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *Eur J Neurosci.* 14: 675-689.
- 9 Voorhuis T.A., De Kloet E.R., De Wied D. (1991) Effect of a vasotocin analog on singing behavior in the canary. *Horm Behav.* 25: 549-559.
- 10 De Wied D. (1997) The neuropeptide story. Geoffrey Harris Lecture, Budapest, Hungary, July 1994. *Front Neuroendocrinol.* 18: 101-113.
- 11 Walker J.J., Terry J.R., Lightman S.L. (2010) Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci.* Feb 3. [Epub ahead of print]
- 12 Reul J.M., De Kloet E.R. (1975) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology.* 117: 2505-2511.
- 13 De Kloet E.R., Han F., Meijer O.C. (2008) From the stalk to down under about brain glucocorticoid receptors, stress and development. *Neurochem Res.* 33: 637-642.
- 14 De Kloet E.R. (2006) From punch to profile. *Neurochem Res.* 31: 131-135.
- 15 Schwabe L., Schächinger H., De Kloet E.R., Oitzl M.S. (in press) Corticosteroids Operate as a Switch between Memory Systems. *J Cogn Neurosci.* 2009 May 15.
- 16 Lachize S., Apostolakis E.M., Van der Laan S., Tijssen A.M., Xu J., De Kloet E.R., Meijer O.C. (2009) Steroid receptor coactivator-1 is necessary for regulation of corticotropin-releasing hormone by chronic stress and glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106: 8038-8042.
- 17 Holsboer F. (2008) How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci.* 9: 638-646.
- 18 Derijk R.H., De Kloet E.R. (2008) Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience. *Eur J Pharmacol.* 583: 303-311.
- 19 Moriceau S., Shionoya K., Jakubs K., Sullivan R.M. (2009) Early life stress disrupts attachment learning: the role amygdala corticosterone, locus coeruleus corticotrophin releasing hormone, and olfactory bulb norepinephrine. *J Neuroscience* 29: 15745-15755.
- 20 Champagne D.L., Bagot R.C., Van Hasselt F, Ramakers G., Meaney M.J., De Kloet E.R., Joëls M., Krugers H. (2008) Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *J Neurosci.* 28: 6037-6045.
- 21 Seckl J.R., Holmes M.C. (2007) Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 3: 479-488.
- 22 Vreugdenhil E., Berezikov E. (2009) Fine-tuning the brain: MicroRNAs. *Front Neuroendocrinol.* 2009 Aug 13.
- 23 Karst H., Berger S., Turiault M., Tronche F., Schütz G., Joëls M. (2005) Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102: 19204-19207.

- 24 Andlin-Sobocki P., Jönsson B., Wittchen H-U., Loesen J. (2005) Costs of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurology*. 12: supplement 1, June 2005.
- 25 Westendorp R.G.J. (2010) Passend of onaangepast? Over de menselijke levensloop in een snel veranderende omgeving. Diesoratie. Universiteit Leiden.
- 26 Smelik P.G. (1992) Macht en onmacht: een spannend conflict voor mens en dier. Afscheidsrede, Vrije Universiteit.
- 27 Fersht A. (2009) The most influential journals: impact factor and eigenfactor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106: 6883-6884.
- 28 Rostène W., Kitabgi P., Parsadaniantz S.M. (2007) Chemo-kines: a new class of neuromodulator? *Nat Rev Neurosci*. 8: 895-903.
- 29 De Knecht-van Eekelen, A. (1993) Hoofdlijnen van het endocrinologisch onderzoek in Nederland na 1947, Erasmus Publishing, Rotterdam.
- 30 Appendino G., Pollastro F., Verotta L., Ballero M., Romano A., Wyrembek P., Szczuraszek K., Mozrzymas J.W., Tagliatalata-Scafati O. (2009) Polyacetylenes from Sardinian *Oenanthe fistulosa*: A Molecular Clue to risus sardonicus. *J Nat Prod*. Feb 26.

PROF. DR. E.R. (RON) DE KLOET (MAARSSSEN, 1944)



- 1961-1968 Studie Scheikunde, Universiteit Utrecht
- 1968-1972 Promotieonderzoek, NV Organon, Oss
- 1972 Promotie aan de Universiteit Utrecht
- 1973-1975 Postdoctoral fellow Rockefeller University, New York City, USA
- 1975-1990 Wetenschappelijk onderzoeker Rudolf Magnus Instituut, Utrecht
- 1989-1991 Max Planck Instituut voor Psychiatrie
- 1990-2009 Hoogleraar en hoofd afdeling Medische Farmacologie, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leids Universitair Medisch Centrum
- 1993-1999 Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie
- 1998 European Medal, British Endocrine Society
- 1998 Emile Kraepelin Guestprofessor, Max Planck Institute for Psychiatry, München
- 2001-heden ISIhighlycited.com, één van de 250 meest geciteerde neurowetenschappers
- 2003-heden Chair Scientific Advisory Board Max Planck Institute for Psychiatry

- 2003-heden Bestuur Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek
- 2004-heden Akademieprofessor, Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
- 2005 Geoffrey Harris Prize, European Federation of Endocrine Societies
- 2007 Annual Award, European College of Neuropsychopharmacology
- 2008 Lifetime Achievement Award, International Society for Psychoneuroendocrinology
- 2008 Erepromotor dr. Florian Holsboer, Universiteit Leiden
- 5 maart 2010 Afscheidsrede: Tussenbalans

Mijn rede ter gelegenheid van mijn afscheid als hoogleraar Medische Farmacologie verhaalt hoe ik in onderzoek naar stress in de hersenen verzeild raakte, hoe een carrière in de wetenschap verloopt en welke hoogtepunten er te vieren waren. Doel van dit wetenschappelijk avontuur was te begrijpen hoe het stresshormoon cortisol de balans van gezondheid naar ziekte kan laten doorslaan. Wat is de oorzaak en wat zijn gevolgen? De nieuwe kennis leidt tot geneesmiddelen die in het mechanisme van stress aanpassing zelf aangrijpen om veerkracht en herstel te bevorderen bij stressgerelateerde psychische aandoeningen. Hiertoe wordt de laatste jaren een enorme hoeveelheid gegevens verzameld, maar een echte doorbraak wacht op een slim experiment. Dus, tijd voor een Tussenbalans.

