

Open Maag / NN 29/63

N^o 486

U

regelen en

reguleren:

meestal klieren

486

door prof. dr. D. van der Heide

ONTVANGEN

20 FEB. 1931

CB-KARDEK

Landbouwwetenschappelijke universiteit

7035

REGELEN EN REGULEREN: MEESTAL KLIEREN

door prof.dr. D. van der Heide



**Rede uitgesproken op 24 januari 1991 bij de
aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar
in de fysiologie van mens en dier aan de
Landbouwniversiteit te Wageningen**

REGELEN EN REGULEREN: MEESTAL KLIEREN

*Mijnheer de rector magnificus,
zeer geachte toehoorders,*

Fysiologie is de naam, afgeleid van begrippen uit lang vervlogen tijden, voor de wetenschap van de levensverschijnselen van dieren en planten. De wetenschap die beschrijft hoe de systemen van en in normaal levende organismen functioneren. Daarin staat de fysiologie naast maar ook in sterk contact met de anatomie, de ontleedkunde, en de pathologie, de ziekteleer. Fysiologie, de naam is ontleend aan een school van griekse filosofen uit de 6e en 5e eeuw voor Christus. Deze natuurfilosofen, waaronder Democritus, Heraditus en Thales bestudeerden astronomie, wiskunde, natuurkunde en medicijnen in relatie tot alle mogelijke verschijnselen welke zich rondom hen voortdeden. Hun uitgangspunten waren erop gericht (en dat is voor ons in feite modern) dat alles in het universum te begrijpen en te beschrijven is; het bovennatuurlijke werd verworpen, dat gaf geen verklaring. Het opschrift in de fries van hun tempel in Delphi luidde dan ook : "ken uzelve". Deze denkbeelden en de daarmee verkregen kennis zijn vervolgens gedurende vele eeuwen de vergeetdoos ingegaan. Vooral onder invloed van godsdienstige stromingen en de niet geheel belangeloze machtspositie van kerken, ontstond het vitalisme. Dit was gebaseerd op de gedachte dat iets dat leefde iets mysterieus, iets goddelijks bevatte : de vitale kracht.

Pas veel later, tijdens de Renaissance, kwam de griekse school van denken weer boven water. Echter het functioneren van een lichaam dacht men te kunnen afleiden van de anatomie en de samenhang van de diverse organen. Het duurde tot aan het begin van de

17e eeuw dat het bestuderen en experimenteren met levende dieren en mensen schoorvoetend een aanvang nam. Pas vanaf het begin van de vorige eeuw kwam het onderzoek echt op gang, doorgaand tot de explosie in onze tijd. Namen als William Harvey, William Beaumont, Lawrence Henderson, Claude Bernard, en Iwan Pawlow zijn daar voor altijd aan verbonden. In deze periode ontstond het mechanistisch denken : het organisme is te verklaren uit een samenspel van plaatselijke, materiële bewegingen; een mechaniek, begrijpelijk als een uurwerk, maar dan wel heel complex. En zelfs nu, 150 jaar later, zijn vele delen van evenzovele uurwerken nog steeds niet geheel of helemaal niet begrepen.

Homeostase

Ongeveer een eeuw geleden zijn een aantal belangrijke concepten ontwikkeld. Het meest fundamentele, het herkennen en erkennen van specifieke interne factoren : " le maintenir du milieu intérieur" van Claude Bernard, werd in het begin van deze eeuw door Walter Cannon verder ontwikkeld tot "the dynamic steady state", de homeostase. Deze homeostase van het "milieu intérieur" vergt het controleren van enorm veel factoren, zoals b.v. de vloeistofbalans, de bloeddruk, lichaamstemperatuur, de chemische samenstelling van extra- en intracellulaire vloeistoffen. Het merendeel van deze controlesystemen in levende cellen en organismen maakt hiervoor gebruik van het principe van negatieve terugkoppeling. Dat wil zeggen: veranderingen, de actie, in een systeem roepen een tegenactie op, dus tegengesteld aan de verandering, die er toe zal leiden dat de evenwichtsstand weer bereikt wordt.

Deze evenwichtsstand wordt o.a. door fysiologen het setpoint genoemd.

Het eerste deel van de titel van mijn betoog is hiermee gevormd : regelen, het in orde brengen, het organiseren, van een controlerende factor, en reguleren, het ordelijk laten verlopen van de controlerende systemen, het zich richten naar het setpoint.

Fysiologische regulatie

Door deze uitgewerkte concepten zijn zeer veel vragen in het fysiologisch onderzoek terug te brengen tot de kern: ten eerste : hoe vindt een proces plaats, stap voor stap, en ten tweede : hoe wordt het proces gereguleerd.

Dit laatste nu, kan, afhankelijk van het te bestuderen proces of organisme op een aantal niveaus worden gereguleerd, te weten via,

- a) de intracellulaire regulatie,
- b) de intrinsieke, locale of autoregulatie,
- c) de extrinsieke regulatie.

De eerste, de intracellulaire regulatie, speelt zich af, de naam zegt het al, op het niveau van de cel. Meestal betreft dit processen waarbij een enzym, aanwezig in de cel, b.v. door de hoeveelheid moleculen die het zelf gaat omzetten of die het zelf produceert, meer of minder actief wordt gemaakt. Dit proces heet allosterische interactie. Deze allosterische interactie kan in alle cellen van ons lichaam voorkomen, vooral op belangrijke plaatsen, sleutelposities, van ketens van processen. Daarmee reguleert het de activiteit van de gehele procesketen.

Het tweede niveau, de lokale regulatie, is de invloed die een cel als het ware op zijn buurcel kan hebben. Meestal betreft dit een aanpak van boodschappermoleculen zoals prostaglandines en soms neurotransmitters. De laatste moleculen zijn stoffen die van de ene zenuwcel op de volgende zenuwcel overgaan om het signaal in de zenuw door te geven. Dat kan gebeuren via transport door de kleine ruimte die cellen soms scheidt, of via de "gap junctions", kleine poriën in de wand tussen tegenelkaar gelegen cellen.

Het derde niveau, de extrinsieke regulatie, speelt zich af tussen de verschillende weefsel- en orgaan-systemen in een lichaam. De signalen die voor deze regulatie worden gebruikt zijn tweërlei, nl. de zenuwsignalen, via de zenuwbanen, en de hormoon-signalen, via de bloedbanen. Als duidelijk en dagelijks voorbeeld van regulatie via zenuwsignalen kan ik noemen het vermogen te blijven staan of zitten. Wanneer we onszelf of onze buurvrouw of -man nauwkeurig bekijken, blijken we met hele kleine bewegingen te wankelen rond het verticale evenwicht. Deze kleine bewegingen, welke we ons niet bewust zijn, worden veroorzaakt door kleine spierbewegingen welke bij voortduring ontstaan door kleine, reflectoir verlopende zenuwsignalen.

Hormonale regulatie

Ik wil nu wat langer stilstaan bij de hormonale regulatie. Hormonen zijn organische stoffen, moleculen, die worden gemaakt in cellen, vaak gezamenlijk georganiseerd in klieren. Als gevolg van een actie, een prikkel, en dat kan een zenuwprikkel zijn of de prikkel van een ander hormoon, wordt door

de kliercellen een hormoon afgescheiden aan het bloed. Dit heet dan interne secretie en het geheel van alle intern secernerende, hormoon-producerende cellen is het endocriene systeem. Een hormoon bevindt zich dus in de bloedstroom en circuleert binnen het lichaam. Wat gebeurt er nu? Wanneer een cel of orgaan ontvankelijk, receptief is, en dat is het geval wanneer er een receptor voor dat hormoon aanwezig is, dan bindt dat hormoon zich aan of in die cel aan deze receptor en begint daardoor zijn regulerende werking. Dit alles klinkt eenvoudig en nog een weinig gestructureerd, maar om die structuur erin te brengen geldt wederom: regelen en reguleren: meestal klieren.

Centraal in de schedel ligt de meest centrale klier: de hypofyse, onderhevig aan signalen, merendeels direct of indirect uit de hersenen, voor een kleiner deel, als terugkoppelingssysteem, uit de periferie. De belangrijkste signalen die de hypofyse ontvangt zijn diegenen afkomstig uit de hypothalamus, het deel van de hersenen direct boven de hypofyse gelegen. De hypothalamus kan nu, meestal onder invloed van neurale prikkels uit het centrale zenuwstelsel, hormonen afscheiden, de "releasing hormones", die direct op de hypofyse inwerken. Onder invloed van deze "releasing hormones" produceert de hypofyse-voorkwab vervolgens meer of minder van de eigen hormonen. Deze hormonen besturen op hun beurt een aantal "klassieke" hormoonproducerende klieren: de schildklier, de bijnier, de testes en ovaria. Daarnaast produceert de hypofyse het hormoon prolactine en groeihormoon. Allemaal regulerende systemen van essentieel belang, ook voor veeteelt, voor dierlijke productie. Want hypofyse-bijnier staat

voor adaptatie na stress, schildklier staat voor regulatie van ontwikkeling en energiemetabolisme, hypofyse-ovaria en testes staan voor regulatie van reproductie, van vroege dracht, en prolactine stimuleert de afgifte van melk.

Groeihormoon

Groeihormoon stimuleert, zoals de naam al zegt, de groei. Dit is echter geen direct effect. Groeihormoon, en laat ik voor de duidelijkheid eerst stellen dat het hier gaat om het eiwithormoon dat in de veeteelt beter bekend is als bST of pST, het somatotropine, en niet om de steroid-achtige verbindingen die wederrechtelijk in mesterijen kunnen worden gebruikt en vooral via de pers onder de verkeerde naam bekend zijn. Dit somatotropine, groeihormoon stimuleert met name in de lever de productie en afgifte aan het bloed van somatomedinen, groeifactoren. Tussen haakjes: hierdoor kan nu van de lever gezegd worden dat dit orgaan, buiten o.a. zijn exocriene, ook een endocriene functie heeft. Deze somatomedinen stimuleren nu in een groot aantal weefsels en organen de celdeling en eiwitsynthese. Deze stimulatie is normaal vooral aanwezig tijdens de snelle groeifase in de adolescente periode. Vooral voor de snelle groei van botten (zowel in de lengte als in diameter) en de gestimuleerde groei van spiermassa met een gelijktijdige vermindering van het vetgehalte van de spier valt dan op. Daarbij was al lang bekend dat de afwezigheid van groeihormoon bij jonge kinderen resulteerde in dwerggroei. En dat overproductie, ten gevolge van een groeihormoon producerende tumor, ook weer bij jonge kinderen, de oorzaak was voor reus groei.

Tot een paar jaar geleden werd dan ook de kleine hoeveelheid, uit hypofyses van overledenen geïsoleerd, menselijk groeihormoon die beschikbaar was, mondjesmaat gebruikt voor therapie van kinderen met groeihormoon stoornissen. Moderne ontwikkelingen op het gebied van genetische manipulatie hebben het mogelijk gemaakt om menselijk groeihormoon te laten produceren door bacteriën. En nu is er meer dan genoeg groeihormoon, genoeg om kinderen met groeistoornissen te behandelen, genoeg om naar andere toepassingen om te kijken. Er is bv. een paar maanden geleden gepubliceerd dat bij verouderende mannen de dunne en weinig elastische huid ermee verbeterd kan worden.

Maar u kunt zich ook voorstellen dat, een aantal jaar geleden al, velen die brood zagen in een gestimuleerde vleesproductie (want het was dus groter dier, minder vet, meer spier!) hun oog lieten vallen op dit wonderhormoon. Echter,... de resultaten zijn veel minder wonderbaarlijk dan verwacht werd. Bij schapen en koeien was er wat toename van eiwitgewicht, een paar procent; er was een melkgift-toename, tien tot vijftien procent. Maar die melkplas is al zo groot! En de kosten-baten analyse is dan gauw gemaakt, daar is zelfs geen hoekje van de krant voor nodig. Hoe komt deze tegenvaller? Als stuurman aan de wal denk ik te kunnen zeggen : door gebrek aan fysiologische kennis over regelen en reguleren. Ja, we denken te weten wat de gevolgen zijn om iets dat ontbreekt te suppleren, namelijk het bereiken van het setpoint. Maar, we weten nog niet wat in het lichaam de reacties zijn van alle mogelijke terugkoppelingssystemen tijdens het toedienen van meer dan normale hoeveelheden groeihormoon, op een wijze die niet volgens het normale pulsatiele patroon

is. We kennen de interacties met andere hormonale regulatiesystemen onvoldoende; en die zijn er wel, in ieder geval bv. met schildklierhormoon.

Genexpressie

Interessante mogelijkheden zullen zich voordoen bij onderzoek naar een verbetering van de genexpressie van groeihormoon bij transgene dieren. De vraag die collega Brascamp stelde in mei j.l. op deze plaats tijdens zijn inaugurele rede was: "Moet je alles willen wat kan?" Mijn antwoord aan hem is dan: voor fundamenteel onderzoek; ja, mits dat bestaat uit breed onderzoek om de effecten van een genetische verandering op zoveel mogelijk regelsystemen te leren kennen. Dat fysiologisch onderzoek daarin een zeer belangrijke rol vervult is uit het voorafgaande een ieder duidelijk. Pas daarna kan de overweging tot toepassing "kan ik willen" werkelijk worden beoordeeld.

Schildklierhormoon

Een tweede regulatiesysteem dat ik vanmiddag wil bespreken, ik kan mijn Leidse onderzoekstijd natuurlijk niet verloochenen, is dat van schildklierhormoon. Schildklierhormoon is betrokken bij de regulatie van verrassend veel processen. Het zet in amfibieën zoals bv. de kikker de metamorfose aan, de overgang van kikkervisje naar kikker. Wanneer een jong kikkervisje opgroeit in omstandigheden waardoor het geen schildklierhormoon kan maken dan wordt het geen kikker, maar blijft een doorgroeiende kikkervis. Toevoeging van schildklierhormoon in het water doet vervolgens de metamorfose snel, in een paar dagen,

goed verlopen. Schildklierhormoon is betrokken bij de differentiatie van weefsels tijdens de foetale ontwikkeling. B.v. bij de foetale ontwikkeling van de mens is het van eminent belang voor de ontwikkeling van de hersenen. Na de geboorte is schildklierhormoon regelend en potentiërend betrokken bij de groei, en gedurende het gehele leven is het een belangrijke regulator in het energie metabolisme. Dit laatste komt dan vooral tot uiting in veranderingen in het zuurstofverbruik en warmte- productie. Weinig schildklierhormoon (hypothyreoidie) betekent dan: laag zuurstofverbruik en weinig warmteproductie. Veel schildklierhormoon en dat heet hyperthyreoidie veroorzaakt een hoog zuurstofverbruik en meer dan normale warmteproductie.

Eén hormoon, vele effecten

Hoe is het nu mogelijk dat één hormoon zoveel verschillende processen reguleert?

Ten eerste: het is biologisch een zeer oud hormoon; het komt reeds miljoenen jaren voor, in alle gewervelde dieren.

Ten tweede: het is de afgelopen jaren duidelijk geworden dat het bioactieve schildklierhormoon een interactie aangaat in de cel, in de kern met het DNA, de drager van alle erfelijke eigenschappen.

Ten derde: in alle weefsels die tot nog toe zijn onderzocht kan het werkzaam zijn, sterker nog het ziet er naar uit dat het voor alle cellen nodig is om te kunnen overleven.

Laten we het schildklierhormoon op zijn tocht door het lichaam vervolgen. Nadat het de schildklier heeft verlaten bevindt het zich als thyroxine, T₄, de vier staat voor de vier jodide atomen die in het hormoon

aanwezig zijn, in het bloed. Als T4 is het biologisch nog niet actief, dat wordt het pas als het T3 wordt, door er een jodide af te halen. Dat laatste kan in een aantal organen gebeuren, maar niet in alle. Met name de lever en de nier vertonen een grote activiteit om het T4 molecuul om te zetten in het bioactieve T3. Een belangrijk gedeelte van het T3 gaat nu weer het bloed in, zodat het ter beschikking kan komen van alle organen die het kunnen gebruiken, maar vooral van die weefsels die T3 zelf niet kunnen maken.

T3 begeeft zich naar de kern van de cel, waar het gebonden wordt aan zijn specifieke receptor. Dit T3-receptor complex gaat nu met een specifiek deel van het DNA, het zogeheten "thyroid hormone responsive element" een interactie aan. Hierdoor wordt de specifieke code van een daarbij behorend enzym afgelezen. Daartoe wordt van die code een specifieke boodschapper, het "messenger-RNA" gemaakt. Met behulp van dit messenger-RNA wordt nu het enzym gesynthetiseerd en dat komt aan de cel ter beschikking. En hierdoor kan een bepaald proces, een bepaalde omzetting versterkt plaatsvinden. Nu blijken er vele van deze specifieke "thyroid hormone responsive elements" in het DNA te zijn, die tenminste evenzovele enzymniveaus kunnen beïnvloeden. Alleen in de lever zijn het er al een dertigtal. U kunt zich voorstellen dat, wanneer we dit vertalen naar een groot aantal organen, dat een enorm aantal regulerende mogelijkheden biedt. Maar we zijn er nog niet. Gedurende de laatste jaren is vastgesteld dat er ook nog grote verschillen bestaan tussen diverse organen voor wat betreft de aanwezigheid van de hoeveelheid bioactief T3. Sommige organen, met name hersenen, zenuwweefsel en

lymfeklieren zijn voor hun T3 voorziening voor een belangrijk deel minder afhankelijk van de T3 die in het bloed aanwezig is. Deze organen maken zelf T3 uit T4 en doen dat meer wanneer er minder in het bloed is en minder wanneer er meer in het bloed is, wederom een terugkoppelingsmechanisme. Het gevolg is dat in deze organen een min of meer constante hoeveelheid aanwezig is. Voor deze organen is klaarblijkelijk de continue aanwezigheid van T3 zo essentieel dat een eigen extra reguleerbaar systeem gewenst is; als veiligheid tegen vele factoren die een ongestoorde aanvoer van T3 in gevaar zou kunnen brengen. En dat er vele factoren zijn die dit systeem kunnen bedreigen beginnen we pas de laatste jaren te leren kennen. Zo vriendelijk is ons "milieu extérieur" nu ook weer niet: fenolen, bifenylen, ftalaten en organische chloorverbindingen. De tijd ontbreekt om hier verder op in te gaan. Dit was dus reguleren; meestal klieren.

Jodium

Zoals U uit het voorafgaande duidelijk is, is voor de productie van schildklierhormoon de aanwezigheid van voldoende van het spore-element jodium noodzakelijk. Nu komt op de aarde gelukkig een enorme hoeveelheid jodide voor, maar helaas voor alle landdieren, voornamelijk in de oceanen. Een belangrijke hoeveelheid jodium wordt meegenomen uit de oceanen in de grote waterkringloop: oceaan, waterdamp, regen boven land, beken, rivieren, oceaan, maar de concentratie in dit kringloopwater, ons drinkwater, is laag. Maar ook slechts een kleine hoeveelheid jodide blijft achter in de landbouwgrond en dus in eetbare gewassen. Het meest jodiumbevattend plantaardig

materiaal komt uit zee: het zeewier, de basis voor de jodiumrijkdom van de japanse keuken, maar versmaad in de rest van de wereld. Ook van het dierlijk voedsel is het meest jodiumrijke uit zee afkomstig: haring, kabeljauw, schelvis en mosselen. Echter, in grote delen van de wereld is de jodiumvoorziening voor mens en dier vanuit de voeding onvoldoende om in de dagelijkse behoefte te voorzien.

Wat zijn hiervan de gevolgen? En nu praat ik verder over de mens; voor het dier, het landbouwhuisdier, is de fysiologie van het jodidemetabolisme volledig vergelijkbaar, maar epidemiologische gegevens omtrent de pathologische gevolgen zijn schaars.

Een verminderd dagelijks aanbod van jodide zal de schildklier stimuleren tot een efficiënter gebruik van het mindere dat binnenkomt. Het eerste dat efficiënter gaat is de opname van jodide: tijdens normale omstandigheden wordt 20 tot 30 % van de dagelijkse inname in de schildklier opgenomen, tijdens jodiumdeficiëntie kan dat oplopen tot meer dan 80% ; het restant verdwijnt weer met de urine. Deze stijging gaat gepaard met een toename in de hoeveelheid schildklierweefsel; in andere woorden de schildklier wordt groter, er ontstaat een krop. Min of meer tegelijkertijd verschuift het productiepatroon van de schildklier van T4 naar het actievare T3, dat scheelt immers een jodide per molecuul. Wanneer de jodiumdeficiëntie nog ernstiger wordt dan is zelfs de hoeveelheid geproduceerd T3 niet meer voldoende voor het lichaam: er ontstaat hypothyreoidie. En in deze situatie van zeer ernstige jodiumdeficiëntie kunnen bij vrouwen, die gedurende de eerste fase van de zwangerschap hypothyreotisch zijn, kinderen met cretinisme worden geboren. Cretinisme waarbij de normale ontwikkeling van de

hersenen is verstoord en onherstelbare schade is opgelopen. De huidige schattingen via de WHO zijn dat op de hele wereld ongeveer 1.5 miljoen mensen met cretinisme voorkomen, en ongeveer 300 miljoen mensen met zichtbare krop. Dit, voornamelijk in ontwikkelingslanden, maar ook in Europa, ook in de EEG en, voor wat betreft krop, ook in Nederland. Gedurende de afgelopen jaren is vastgesteld dat, gemeten in diverse plaatsen in Nederland, ongeveer 30% van de schoolmeisjes tussen 12 en 16 jaar een voelbare schildkliervergroting heeft. En dat ongeveer 40% een dagelijkse inname van jodide heeft die onder het door de WHO geadviseerde minimum ligt. En dat geldt net zo voor een even hoog percentage van de nederlandse vrouwen van boven de 65. Nederland is een land met jodiumdeficiëntie. Weliswaar niet zo ernstig dat we bezorgd hoeven te zijn dat er cretinisme zal ontstaan. Maar in een aantal onderzoeken is duidelijk vastgesteld dat in populaties met jodiumdeficientie ook het gezonde, niet-deficiente deel van de bevolking cerebraal minder goed presteert in vergelijking tot een optimaal gejodeerde populatie. Met andere woorden: er is reden de waarschuwingsvlag te hijsen. Hoe bestrijden we dat? We hebben gejodeerd keukenzout, maar daarvan wordt weinig gebruikt; misschien gelukkig maar in verband met hypertensie. En we eten brood, gelukkig nog door bijna alle bakkers bereid met gejodeerd broodzout en dit blijkt uiteindelijk onze eigenlijke jodidebron te zijn. Echter hoeveel mensen eten per dag minimaal vier sneetjes, want daarmee bereik je pas de minimale dagelijkse hoeveelheid jodide.

Tot nu toe is mij niet gebleken dat onze overheden staan te springen om iets aan deze situatie te doen.

Echter de gegevens bedriegen ons niet: de nederlandse bevolking moet meer jodide binnen krijgen. Hoe? Bijvoorbeeld door jodering van alle zout dat voor consumptieartikelen, ook de industriële, wordt gebruikt. Of door toevoeging van grotere hoeveelheden jodide aan het lijkzout voor het melkvee; melk-producten behoren immers ook tot ons basisvoedsel. U ziet, ook kennis omtrent spore-elementen behoort tot het brede veld van de fysiologie. Maar in dit specifieke geval geldt dat de fysiologische en pathologische kennis vertaald moet worden naar een ander, minder reguleerbaar systeem : de politiek, hoewel daar geldt ook, regelen: meestal klieren.

Geachte aanwezigen,

Ik heb U het afgelopen halfuur iets verteld over wat fysiologie is en ik heb U een aantal voorbeelden gegeven. Dat het een persoonlijke keus was is duidelijk. Ik had ook kunnen praten over regulatie van reproductie, van energie- en eiwitmetabolisme, over efficiëntie van voederopname, over de hypofyse-bijnier as tijdens stress, of over neurale regulatie in het maag-darm kanaal. Het zijn even belangrijke en interessante onderwerpen, maar ik moest een keuze maken.

Mijnheer de Rector, leden van het College van Bestuur,

Het is ongeveer anderhalf jaar geleden dat we gesproken hebben over de materiële en personele aspecten bij de vakgroep Fysiologie van Mens en Dier. Ik heb die gesprekken altijd als open en duidelijk ervaren. Dat er grote financiële consequenties zaten

aan de veranderingen, drie nieuwe hoogleraren met nieuw onderzoek in 2 jaar, en de renovatie die het gebouw moet ondergaan was ons allen ook zeer duidelijk.

Ik heb U toen geschreven dat voor mij een uitgangspunt was de verwachting dat de vakgroep zich metterdaad sterk gesteund zou weten door het College. Deze steun heb ik regelmatig aanwezig gevoeld; vandaar dat ik de komende tijd met het volste vertrouwen tegemoet zie.

Voor de universiteiten in Nederland is het weer een onrustige tijd, maar dat lijkt een continuüm te zijn in de laatste 25 jaar. Ministeriële proefballonnen blijken steeds weer langer te blijven drijven, zoniet een definitieve plaats aan het universitaire firmament te krijgen. Dit lijkt nu te gaan gebeuren met de onderzoekscholen. Voor zover die ontstaan op open en gedegen samenwerking tussen vakgroepen en/of DLO-instituten en bestaande AIO netwerken kunnen incorporeren lijkt alles goed te gaan. Echter in deze samenwerkingsstructuren zit reeds veel tijd en zal nog meer staftijd komen te zitten. Voor participanten uit andere universiteiten lonkt dan wel een compensatoire honorering via AIO plaatsen. Dit geldt helaas niet voor deelnemers van de Landbouwuniversiteit. Dit brengt de Wageningse vakgroepen in een ongelijke positie die ontmoedigend werkt en remmend is in de voortgang van onderzoek. Juist in deze tijd van aangescherpte concurrentie is dit in onderzoek uiterst gevaarlijk.

Daarnaast zou ik nog een andere waarschuwing willen plaatsen. Intensieve samenwerking met vakgroepen of instituten buiten Wageningen kan verrijkend zijn maar ook als het ware middelpuntvliedend werken. Laat deze samenwerking stoeien op een hecht netwerk binnen

Wageningen. Dat alleen kan het gezicht van Wageningen bepalen.

Leden van het College, ik ben U erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen mij op deze plaats te benoemen.

Dames en Heren medewerkers van de vakgroep Fysiologie van Mens en Dier,

Iedere verandering is moeilijk en zeker als mijn komst niet de enige is. Desalniettemin heeft U mij dat gevoel nooit gegeven. Integendeel, U bent mij loyaal en collegiaal tegemoet getreden en ik had reeds na korte tijd het gevoel "thuis" te zijn. De openheid waarmee ik mij kon inwerken en het gemak waarmee ik ben opgenomen heb ik zeer gewaardeerd. Het wordt een onrustige tijd van renovaties en dientengevolge problemen voor experimenteel onderzoek en voor het onderwijs. Ik heb er alle vertrouwen in dat we daar herboren uit te voorschijn komen.

Dames en Heren van de vakgroep Stofwisselingsziekten en Endocrinologie te Leiden,

Het feit dat ik nog nooit officieel afscheid heb genomen is veroorzaakt door mijn lust en de in Leiden geboden mogelijkheid tot het verrichten van enig experimenteel werk. Dat het echter op tijdstippen gebeurt dat het merendeel Uwer niet aanwezig is vind ik jammer, maar is niet onbegrijpelijk. Ik heb altijd met bijzonder veel plezier in Leiden gewerkt. Het beste bewijs daarvan is hier in Wageningen het verwijt dat ik te vaak "in Leiden" zeg en dat altijd in positief verband.

Hooggeleerde Kassenaar, beste Ton,

Voor de vrijheid van onderzoek en handelen die ik van jou heb gekregen tijdens mijn promotie onderzoek ben ik je altijd dankbaar geweest. De brede ervaring die ik daardoor heb opgedaan zou ik ergens anders niet gauw hebben gekregen.

Hooggeleerde Smeenk, beste Don,

Toen jij me in 1974 vroeg hoofd van het research-laboratorium van de vakgroep te worden heb ik lang gearzeld. Niet omdat het onaantrekkelijk was, maar ik wilde ook eens iets buiten de Leidse Alma Mater zien. Ik heb het toch gedaan en ik heb er nooit spijt van gehad. Integendeel, wij hebben prima samengewerkt. Dankzij de vrije hand die je me vaak liet, leerde ik het altijd veel te krappe budget enigszins beheren.

Hooggeleerde Querido, beste Dries,

In 1976 bij de vakgroep Endocrinologie gekomen zou ik een voor mij nieuw onderzoeksveld betreden. Dankzij jou en de professoren Escobar del Rey en Morreale de Escobar die toen met een "sabbatical" in Leiden waren, ging dat erg snel. Jouw kritisch analytische benadering van een vraagstelling heeft mij altijd aangetrokken. Het plaatsen van nieuwe vragen in hun historische context is, zoals jij ook schrijft, de essentie van een onderzoekscultuur. Door jouw scholing voel ik me enigszins deelgenoot van die cultuur. Ik ben je daar zeer erkentelijk voor.

Dames en Heren studenten,

Traditioneel bent u het laatst aan de beurt om te worden toegesproken. Voor velen van u, komend uit diverse studierichtingen, is fysiologie een basaal, een ondersteunend vak.

Voor u is de keuze van een afstudeervak veel moeilijker geworden nu de duimschroeven van studieduurverkorting steeds vaster worden aangedraaid. De keuze voor een vakgericht afstudeervak is dan verleidelijk. Bedenk u echter wel dat in een academische opleiding de vorming vooral is gericht op het ontwikkelen van het kritisch analyserende denkvermogen. Het onderzoek in regel- en regulatiesystemen geeft daartoe een uitstekende mogelijkheid. Dat velen van u later terugkomen en een afstudeervak bij de vakgroep kiezen stemt mij daarom tot tevredenheid. Uw belangstelling is mij een stimulans.

Dames en Heren aanwezigen,

Ik dank U voor Uw aanwezigheid en voor Uw aandacht. Ik heb gezegd.