

DE HERSENEN IN DE DARM

door prof.dr. L.M.A. Akkermans



**Rede uitgesproken op 8 juni 1989
bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de neurofysiologie
van de vertebraten aan de
Landbouwniversiteit te Wageningen**

DE HERSENEN IN DE DARM

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,
Bij de aanvaarding van mijn leeropdracht als deeltijd hoogleraar in de neurofysiologie van de vertebraten in Wageningen naast mijn aanstelling bij de vakgroep chirurgie van de faculteit geneeskunde van de Rijksuniversiteit Utrecht zal ik in deze rede trachten in te gaan op twee aspecten van het onderzoek naar de functie van het maagdarmkanaal. In Utrecht betreft dit het klinisch en dierexperimenteel gastrointestinaal chirurgisch en gastroenterologisch onderzoek. Het dierexperimenteel onderzoek in Wageningen zal meer fundamenteel gericht zijn en zal worden uitgevoerd met behulp van in vivo en in vitro experimenten van orgaan tot op cellulair niveau.

De belangrijkste reden die mij bewogen heeft mijn benoeming te aanvaarden is om te trachten een interactie tot stand te brengen tussen meer klinisch toegepast onderzoek in Utrecht en het tot ontwikkeling te brengen meer basaal elektrofysiologisch, neuroendocrinologisch onderzoek in Wageningen. In het kader van het dwarsverband tussen het chirurgisch en fysiologisch onderzoek van het zenuwstelsel van het maagdarmstelsel is het interessant te vermelden dat ongeveer 130 jaar geleden de grondlegger van de maagchirurgie Theodor Billroth (1), die leefde van 1829 tot 1894, morfologisch onderzoek heeft verricht naar het voorkomen van de zenuwplexus in de darm. Hij beschreef eerder of tegelijkertijd met zijn studiegenoot George Meissner (2) het bestaan van ganglionen en de zenuwplexus onder de submucosa. Hij twijfelde aan de toen heersende opvatting dat de plexus submucosae specifiek de peristaltische bewegingen in de darm zou reguleren omdat dit zenuwnetwerk ook voorkwam in de

slijmhuide van de watersalamander en in de huid en elektrische organen van vissen. De plexus zou dus een meer algemene functie moeten hebben. Later bleek dat de plexus submucosae voornamelijk de secretie en absorptie in de mucosa reguleert. Zowel Billroth als Meissner hadden echter nog niet het veel moeilijker bereikbare gebied tussen de longitudinale en circulaire spieren bestudeerd. Auerbach (3) vond pas 5 jaar later in 1862 de plexus myentericus, die zoals later bleek de belangrijkste regulator was van de darmmotoriek. Een andere reden dat ik Billroth hier noem, is, dat de Utrechtse Universiteitskliniek in het verleden speciale banden had met de Weense Chirurgische School van Billroth. De contacten van de Utrechtse fysioloog Theodor Wilhelm Engelman met Billroth leidden er toe dat drie van de leerlingen van Billroth van 1890 tot en met 1906 een ordinariaat in de heekunde in Utrecht bekleedden en de basis legden voor de huidige Utrechtse Chirurgische Universiteitskliniek.

Professor Paul Wittebol, tot verleden jaar hoofd van de Utrechtse Heekundige Kliniek, vroeg mij in 1975 om als fysioloog/farmacoloog het experimenteel heekundig onderzoek in Utrecht te leiden en speciaal onderzoek te doen naar de pathofysiologie van de chronische zweer aan de twaalfvingerige darm of te wel het ulcus duodeni en de effecten van verschillende vormen van chirurgie te bestuderen op de functie van de maag en de proximale dunne darm. De interesse in het werk van Billroth werd toen snel bij mij gewekt. Billroth was in zijn jonge jaren patholoog en koos pas later voor de chirurgie omdat hem dit een breder vakgebied leek, omdat hem het meer uitdagende leven van de chirurg aantrok en omdat hij als chirurg in die tijd meer aanzien genoot dan als

patholoog. De grote kennis van Billroth, niet alleen van de chirurgie maar ook van de basisvakken, motiveerde mij eveneens te trachten het fysiologisch denken van de chirurg in zijn klinisch handelen te stimuleren. De tijd dat elke chirurgische ingreep een fysiologisch experiment was is nog niet geheel voorbij.

De experimentele gastrointestinale chirurgie uitgevoerd door chirurgen en fysiologen heeft veel bijgedragen in de opheldering van de normale fysiologie van de tractus digestivus.

De ontwikkeling van de chirurgische behandeling van het ulcus duodeni is een duidelijk voorbeeld van het fysiologisch denken in de chirurgie. In 1881 deed Ludwik Rydygier (4) voor de eerste maal een Billroth II partiële maagresectie als behandeling van een ulcus duodeni. Bij deze operatie wordt tweederde van de maag verwijderd en wordt een verbinding gemaakt tussen de rest van de maag en het jejunum, een deel van de dunne darm. Door het verwijderen van het antrum van de maag met zijn gastrine producerende cellen, wordt er minder maagzuur gemaakt en is de kans dat er postoperatief weer een nieuw ulcus ontstaat zeer klein. De uitspraak "No acid, no ulcer" van Karl Schwarz (5) in 1910 werd een dogma voor klinici en deed chirurgen en fysiologen zoeken naar een operatie die de zuurproductie zou remmen en minder postoperatieve symptomen zou veroorzaken. Lester R. Dragstedt (6,7) voerde als eerste operaties uit bij patiënten met een peptisch ulcus waarbij totale doorsnijding van de nervus vagus plaatsvond. Met behulp van deze zogenaamde truncale vagotomie wordt de zuur- en pepsinesecretie in de maag zodanig geremd dat het ulcus kan genezen. Deze operatie waarbij het grootste deel van het maagdarmkanaal parasympatisch wordt

gedenerveerd heeft echter vaak nare postoperatieve bijverschijnselen zoals ernstig verstoorde maag-ontleding en diarree. Later werd een meer selectievere vagotomie toegepast waarbij alleen de maag werd gedenerveerd maar ook deze operatie had nog steeds de verstoring van de maagmotoriek tot gevolg. Griffith (8) ontwikkelde bij de hond in 1957 de zogenaamde hoog selectieve vagotomie (HSV) waarbij alléén het zuurvormende deel van de maag werd gedenerveerd en waarbij de motorische activiteit van de distale maag niet werd verstoord. Frits Holle (9) paste deze operatie als eerste toe bij de mens in München in 1961. Na deze uiteindelijk in de loop van circa 70 jaar ontwikkelde meest fysiologische ingreep ter behandeling van het ulcus duodeni werden praktisch geen maagontledigingsstoornissen en zeker geen diarree meer gezien.

Het maagdarmkanaal wordt door drie delen van het autonome of vegetatieve, onwillekeurige zenuwstelsel geïnnerveerd: ten eerste het sympatische zenuwstelsel en ten tweede het parasympatische zenuwstelsel, die samen het extrinsieke zenuwstelsel van de darm vormen, en ten derde het intrinsieke zenuwstelsel of te wel het zogenaamde enterale zenuwstelsel. Het parasympatische zenuwstelsel bestaat uit de nervus vagus die het maagdarmkanaal innerveert van de slokdarm tot en met het colon transversum, de rest van de darm wordt parasymphatisch geïnnerveerd door de nervus pelvici. De preganglionaire cellichamen van het parasympatische zenuwstelsel liggen respectievelijk in de hersenstam en in het sacrale ruggemerg. De preganglionaire cellichamen van het sympatische zenuwstelsel liggen in het thoraco-lumbale ruggemerg. De cellichamen van het enterale

zenuwstelsel liggen in de darmwand. De ligging van de ganglia van het autonome zenuwstelsel laat ook een driedeling zien. De ganglia van het parasympatische zenuwstelsel liggen in of dicht bij de darmwand, die van het sympatische zenuwstelsel liggen in de paravertebrale ganglia van de grensstreng en in de drie prevertebrale ganglia: ganglion celiaca, ganglion mesenterica inferior en ganglion mesenterica superior. De ganglia van het enterale zenuwstelsel liggen in de darmwand. De ganglia van het intrinsieke zenuwstelsel krijgen hun sympatische input van de preganglionaire parasympatische en van de postganglionaire sympatische neuronen.

Activatie van het parasympatische zenuwstelsel verhoogt in het algemeen de kontraktiliteit van de spieren en zet de klieren aan tot secretie. Activatie van het sympatische zenuwstelsel remt in het algemeen de bloedflow door de darm en de gastrointestinale motoriek. Onder normale omstandigheden bestaat er een goed evenwicht tussen het sympatische en het parasympatische systeem.

Het enterale zenuwstelsel bevat circa 200 miljoen zenuwcellen hetgeen ongeveer gelijk is aan het aantal zenuwcellen in het hele ruggemerg. De nervus vagus bevat ongeveer 56.000 sensibele vezels en 1.700 motorische vezels. Dus slechts 1 efferente motorische vagusvezel op circa 100.000 neuronen in het enterale zenuwstelsel. Oude theorieën dat individuele preganglionaire vagusvezels direct wijd gespreide synaptische contacten met intramurale ganglionen zouden hebben is moeilijk voor te stellen vanwege de grote discrepantie in getal. De hypothese van Langley in 1921 (10) dat de ganglionen in de darm hun eigen structuur en functie hebben die anders is dan de functie van ganglionen buiten de darm wordt door

recent histoanatomisch en elektrofysiologisch onderzoek bevestigd. Het is onjuist om de ganglionen in de darm als eenvoudige relaisstations, zoals de ganglia buiten de darm, te beschouwen omdat vele parasympatische postganglionaire neuronen input signalen van een gering aantal vagusvezels aan de motor units doorgeven. De ganglionen in de darm zijn niet postganglionair maar maken deel uit van het enterale zenuwstelsel en de klassieke term "postganglionair neuron" voor de ganglionen in de darm moet daarom verder worden vermeden. Volgens de huidige opvattingen is het intrinsieke zenuwstelsel van de darm een onafhankelijk integratiesysteem met morfologische en functionele eigenschappen die volkomen vergelijkbaar zijn met de eigenschappen van het centrale zenuwstelsel. De signalen van het centrale zenuwstelsel bereiken het intrinsieke zenuwstelsel van de darm via het sympatische en het parasympatische systeem, maar ook verschillende sensorische inputs vanuit de darm zelf bereiken het integratiesysteem van de darm. De ganglia in de plexus zijn met elkaar verbonden door bundels internodale vezels die een twee dimensionaal netwerk vormen. In dit netwerk zien we weer een fijnmaziger netwerk dat bestaat uit kleinere bundels die secundaire en tertiaire plexus vormen. De complexiteit van dit netwerk weerspiegelt de rijkdom aan en de variëteit in de gastrointestinale functies die gecontroleerd worden door het enterale zenuwstelsel. Het transport van voedselbestanddelen door de darm van pharynx tot anus is afhankelijk van de werking van dit enterale zenuwstelsel. Het transportproces is verschillend voor elk deel van de darm en de coördinatie tussen de verschillende delen van de darm met tussenschakeling van de

verschillende sphincters, die op hun beurt weer een eigen functie hebben, is zeer complex. Secretie van maagsappen, de contractie van de galblaas en de secretie van pancreassap worden alle mede door het enterale zenuwstelsel gereguleerd. Enterale neuronen spelen ook een belangrijke rol bij de afgifte van intestinale hormonen en neuropeptiden. De bloedflow door de darm wordt zowel door het intrinsieke als door het extrinsieke zenuwstelsel gecontroleerd. De coördinatie van al deze functies eist een hoge mate van neuronale integratie. De noodzakelijke neurale circuits voor deze integratie liggen in het enterale zenuwstelsel en de genoemde functies van de darm blijven intact zelfs als het enterale zenuwstelsel wordt losgekoppeld van het centrale zenuwstelsel. Het is daarom alleszins redelijk aan te nemen dat het enterale zenuwstelsel een geordende verzameling is van neuronen met een eigen integratiesysteem. Bijvoorbeeld patiënten met een dwarslaesie kunnen nog een volledig normaal defecatiemechanisme hebben ondanks het feit dat de hersenen via het ruggemerg zijn losgekoppeld van de regulatie van dit complex motorisch gebeuren.

Het intrinsieke zenuwstelsel van de darm functioneert dan ook als de hersenen omdat het de darmfuncties coördineert en programmeert en zelfs in staat is om onafhankelijk van zijn autonome innervatie te functioneren. De sympatische en parasympatische invloed is slechts nodig om de spierkontraktiteit, de secretie, de absorptie en de bloedflow tijdens en na een maaltijd te moduleren.

Het enterale zenuwstelsel bezit vele eigenschappen die specifiek zijn voor het centrale zenuwstelsel en die anders zijn dan de eigenschappen van andere autonome ganglia buiten de darm. Ik zal hier in het kort

aan aantal van deze overeenkomsten noemen. Zoals ik al zei voert het enterale zenuwstelsel net als het centrale zenuwstelsel complexe integratie functies uit die het effector- orgaan controleren en meerdere systemen coördineren. Het enterale zenuwstelsel bezit daartoe onder andere mechanoreceptoren voor het waarnemen van de spierspanning en de darmvulling, chemoreceptoren voor glucose, pH, lipiden en osmoreceptoren. Er zijn in het enterale zenuwstelsel motorneuronen aanwezig die echter verschillen van de motorneuronen in het centrale zenuwstelsel omdat ze zowel een remmende als een stimulerende invloed kunnen hebben op de effectoren. De gliacellen in de ganglionen lijken wat structuur en eiwitsamenstelling betreft op de astrocyten in het centrale zenuwstelsel. In de ganglia zien we een uitgebreid neuropilema, een dicht netwerk van ongemyeliniseerde dendrieten en neurieten met vele synapsen rondom de ganglion cellen. Een neuropilema komt verder alleen voor in de grijze substantie van het centrale zenuwstelsel. Alle synaptische verschijnselen van het centrale zenuwstelsel zoals Excitatory Postsynaptic Potentials (EPSP's), Inhibitory Postsynaptic Potentials (IPSP's) en presynaptische inhibitie komen in het enterale zenuwstelsel voor. De meeste neurotransmitters, gastrointestinale hormonen en neuropeptiden die in het centrale zenuwstelsel voorkomen vinden we ook in de darm. Collageen is in de enterale ganglia en in het centrale zenuwstelsel, in tegenstelling tot de ganglia buiten de darm, niet aanwezig. De extracellulaire ruimte is klein en vol gepakt met gliacellen net als in het centrale zenuwstelsel. Tot slot, bloedvaten penetreren niet in de ganglia en er bestaat in het enterale zenuwstelsel een barrière tussen de bloedvaten en de synaptische circuits

analoog aan de bloed-hersen barrière in het centrale zenuwstelsel.

Na opsomming van al deze punten van overeenkomst tussen het centrale zenuwstelsel en het enterale zenuwstelsel mogen we met recht spreken van de "hersenen in de darm".

Ik wil U hier twee recente beschrijvingen van Jackie Wood (11), een van de meest bekende onderzoekers van de elektrofysiologie van de plexus myentericus, niet onthouden. Het lijkt erop dat de gecoördineerde werking van slokdarm en maag bij sommige roofvogels beslist het "slimste" fenomeen is van alle functies van maagdarmkanalen van mens en dier. Nadat een grote hoornuil een muis in zijn geheel heeft doorgeslikt programmeert het enterale zenuwstelsel zeer krachtige contracties in de maag die de maaginhoud kraken en vermengen met maagsappen om de inhoud week te maken. Als de vertering verder gaat wordt via sensoren in de darmwand die de viscositeit indirect meten en via chemische sensoren in de mucosa informatie over de toestand van de maaginhoud doorgegeven naar het integratieve zenuwnetwerk in de plexus myentericus en plexus submucosae die deze informatie interpreteren en de sterke contracties reduceren tot adequate contractiegolven die de inhoud efficiënt kunnen mixen om verdere vertering en gedoseerde ontleding mogelijk te maken. De vloeibaar gemaakte delen van de muis verlaten de maag naar de dunnedarm. Wanneer alle oplosbare componenten de maag verlaten hebben en de receptoren in de dunnedarm niet meer met calorierijke chymus gestimuleerd worden, starten weer zeer krachtige contracties in de maag die de overgebleven beenderen en haren tot een uilebal omvormen. Wanneer de uilebal klaar is wordt deze uitgebraakt. Een aanwezig motorprogramma van het

enterale zenuwstelsel zorgt ervoor dat dit gecompliceerd antiperistaltisch kontraktiliteitspatroon in de slokdarm kan plaatsvinden. Een tweede sprekend voorbeeld is het omkeren van de peristaltiek in de darm wanneer er een mechanische obstructie bijvoorbeeld door een tumor of een functionele obstructie ontstaat waardoor een bolus niet verder in de juiste richting getransporteerd kan worden. Als chymustransport door een obstructie in de darm wordt tegen gehouden zullen mechanoreceptoren detecteren dat de bolus niet verder kan doordat er een geringe ophoping plaats vindt voor de obstructie. De sensibele informatie van de rekceptoren zal in de neurale circuits van het enterale zenuwstelsel worden verwerkt en een aanwezig motorprogramma dat de verschillende spierlagen van de darmwand coördineert zal de retroperistaltiek in gang zetten en de voedselbolus in de omgekeerde richting voortbewegen. Dit fenomeen treedt ook nog op na een totale doorsnijding van de nervus vagus. De darm is inderdaad "slim". Het is zelfs zo dat een stuk darm dat uit een dier wordt gehaald en overgebracht wordt in een orgaanbad nog steeds "weet" wat onder en boven is.

Het onderzoek dat mijn medewerkers en ik bij de Vakgroep Fysiologie van Mens en Dier zullen gaan verrichten valt onder het voorwaardelijk financieringsprogramma (VF) "adaptatie, voortplanting en stress." Stress en de functie van het maagdarmkanaal zal daarbij centraal staan.

Dat de functie van het maagdarmkanaal onder invloed staat van een skala van gebeurtenissen in het dagelijks leven betwijfelt niemand meer. Bevindingen van de Amerikaanse fysioloog en legerofficier William Beaumont (12) omstreeks 1833, die veel onderzoek

deed betreffende de samenstelling van het maagsap en de vertering in de maag, toonden al aan dat veranderingen in stemming en gedrag samen gingen met veranderingen in de doorbloeding van de maagmucosa en de maagzuurproductie. Beaumont werd instaat gesteld tot het doen van deze waarnemingen omdat zijn inmiddels beroemde patiënt Alexis St.Martin een maagfistel had. Beaumont kon zo makkelijk over maagsap beschikken en hij kon via de fistel in de maag kijken. Hij zag bijvoorbeeld dat de maagmucosa wit werd als Alexis emotioneel was. Vele onderzoekers waaronder ook Pavlov deden sindsdien waarnemingen zowel bij mensen als bij dieren die aantoonde dat reuk van voedsel, het zien van voedsel en het horen van geluiden die samenhangen met het bereiden van voedsel de speekselproductie en de maagsapsecretie in gang konden zetten. Pavlov (13) merkte in 1910 bovendien op dat honden die normaal overvloedig speeksel produceerde bij geconditioneerde stimuli dit vaak niet deden als er bezoekers in het laboratorium aanwezig waren. In een vergelijkbare studie toonde Pavlov aan dat "psychische" secretie van maagsap bij honden gedurende lange tijd geremd kon worden na een schrikanjagende gebeurtenis zoals het onderwaterlopen van de hondenkennel. Walter B. Cannon (14), de grondlegger van de gastrointestinale motoriekresearch, deed in de twintiger jaren vergelijkbare experimenten als Pavlov maar hij maakte gebruik van Röntgenstralen zodat hij de contracties van het maagdarmkanaal zichtbaar kon maken. Hij zag dat emoties het normale verteringsproces konden beïnvloeden en dat de secretie en peristaltische contracties na voedselinname geremd werden als het voedsel er niet erg aantrekkelijk uitzag, als de persoon geen honger had en toch moest eten of als

er sprake was van sterke emoties zoals angst. Angst remde de contracties op alle niveaus in het maagdarmkanaal. Bij de mens werd de maagontlediging onder invloed van sterke emoties geremd of volledig geblokkeerd omdat de contracties in de maag volledig wegvielen. Recente bevindingen toonden aan dat deze remming van de maagmotoriek afhankelijk is van de integriteit van de vagus en niet gerelateerd is aan de activatie van het adrenerge systeem en dat opiaten hierbij waarschijnlijk geen rol spelen.

De laatste 10 jaar is veel onderzoek gedaan naar de invloed van verschillende stressoren op de motoriek van het maagdarmkanaal in de nuchtere toestand en op de maagontlediging, dunnedarm en dikkedarm passagesnelheid. Bij al deze experimenten is de acute stress als model gebruikt en de resultaten van de literatuur kunnen globaal als volgt worden samengevat. De meeste stressoren hebben zowel bij de mens als bij het dier een remmend effect op de motoriek van de maag en vertragen de maagontlediging. Ook in de dunnedarm is sprake van een geremde motoriek en een vertraagde passagesnelheid. In de dikkedarm daarentegen is de motoriek en de passagesnelheid toegenomen. Onlangs werd door ons aangetoond dat de vertraagde maagontlediging onder invloed van het dompelen van een hand in water van 4 graden celcius tot stand komt niet alleen door een geremde contractiliteit van maag en dunnedarm maar ook door een verhoogde tonus en een maximale geïsoleerde fasische contractiliteit in de pylorus. De globale effecten die ik U noemde kunnen beïnvloed worden door de aard, de intensiteit en de duur van het stressmodel, verder spelen sexe, soort en het tijdstip van de dag een rol. Bijvoorbeeld koude stress gecombineerd met een sterk beperkte

bewegingsvrijheid heeft bij de rat een ander specifiek effect dan net aangegeven. Het stimuleert de maagzuursecretie, versnelt de maagontleding en de dunnedarm passage en veroorzaakt maagzweren. De mechanismen die een rol spelen bij het tot stand komen van de effecten van de verschillende stressoren op het maagdarmkanaal zijn nog lang niet opgehelderd. Endorphines en catecholamines zijn verhoogd in de perifere circulatie tijdens stress. Naloxon en adrenerge blokkers onderbreken echter slechts ten dele de door stress geïnduceerde veranderingen in de functies van het maagdarmkanaal. De laatste tijd komen steeds meer aanwijzingen dat corticotropin-releasing factor (CRF), naast zijn fysiologische regulerende functie bij de afgifte van ACTH, ook een belangrijke centrale functie heeft bij de door stress geïnduceerde gastrointestinale veranderingen zoals remming van de maagzuursecretie en maagontleding en stimulatie van het dikkedarm transport en de defecatie. Daarentegen is de remming van de dunnedarm transportsnelheid en de vorming van maagzweren niet gerelateerd aan CRF. Mogelijk speelt het thyrotropin-releasing hormone (TRH) hier een rol. Samenvattend kunnen we stellen dat CRF zeker een belangrijke rol speelt bij de door stress geïnduceerde veranderingen in de tractus digestivus maar de effecten zijn niet onder alle omstandigheden identiek en hangen onder andere af van de voedingstoestand. Dit wijst er op dat via andere nog grotendeels onbekende neuronale en/of hormonale wegen deze effecten tot stand kunnen komen.

Zowel bij de mens als bij het landbouwhuisdier is het effect van acute stress, zoals ik het tot nu toe besproken heb, echter minder relevant dan het effect

van chronische stress op het maagdarmkanaal. Zolang als een individu of een dier de mogelijkheid heeft om zich met behulp van een complex van fysiologische reacties aan te passen aan ongunstige of bedreigende omgevingsfactoren spreken we van een stressresponse en zullen de nadelige gevolgen van de stressor worden opgeheven of beperkt. Wanneer deze aanpassing niet lukt zal de stressor als schadelijk worden ervaren, hetgeen resulteert in een afwijkende emotionele response die gepaard gaat met een abnormale response van het autonome zenuwstelsel. Er ontstaat een toestand van chronische stress die onder andere gastrointestinale afwijkingen kan induceren. Ik geef hier twee voorbeelden van patiënten met gastrointestinale problemen waarbij psychosociale factoren en chronische stress hoogst waarschijnlijk een rol spelen. De niet-ulcereuze dyspepsie (NUD), waarbij pijn in de bovenbuik, zuurbranden, een vol gevoel, vroege verzadiging, misselijkheid, boeren en braken kan optreden, is een klachtenpatroon dat betrekkelijk vaak bij patiënten, die de gastroenterologische polikliniek bezoeken, voorkomt. Bij deze patiënten zijn met behulp van fysisch-diagnostisch onderzoek geen organische afwijkingen aantoonbaar. Dit laatste geldt ook voor patiënten met het zogenaamde irritable bowel syndrome, in de volksmond de "spastische dikkedarm" genoemd. De symptomen bij deze patiënten zijn: buikpijn die op elke plaats in de buik gelokaliseerd kan zijn en een afwijkend defecatiepatroon, met obstipatie of diarree, of afwisselend obstipatie en diarree. Ook bij landbouwhuisdieren is vaak sprake van stressvolle omgevingsfactoren die direct of indirect invloed uitoefenen op hun fysisch en psychologisch welbevinden. Chronische stress heeft ook hier

effecten op de functie van het maagdarmkanaal, de voedselopname en de dierlijke produktie worden erdoor beïnvloed, hoewel er nog weinig kwantitatieve gegevens hieromtrent beschikbaar zijn.

Als we de literatuur er op naslaan zullen we geen goed chronisch stressmodel bij dieren vinden. Hier in Wageningen is daarentegen waarschijnlijk het eerste goede chronische stressmodel beschikbaar namelijk het aangebonden zeug. Ik hoop dan ook, dat ik en mijn mede elektrofysiologen in samenwerking met de collegae Piet Wiepkema en Victor Wiegant de mogelijkheid hebben om simultaan met hun respectievelijk ethologisch en neuroendocrien onderzoek, de elektrofysiologische veranderingen in de darmwand onder invloed van chronische stress te bestuderen. Het doel van deze studies is om meer inzicht te verschaffen in de normale fysiologische stress-response en in de effecten van chronische stress op het enterale zenuwstelsel, "de hersenen in de darm". Verder zal de rol van verschillende stresshormonen en andere neuropeptiden die een rol spelen bij de regulatie van stress in het enterale zenuwstelsel worden bestudeerd.

Mijnheer de rector magnificus, mijne heren leden van het college van bestuur,

Gedurende vele jaren was de leerstoel neurofysiologie bij de Vakgroep Dierfysiologie nu de Vakgroep Fysiologie van Mens en Dier onbezet. Mijn benoeming heeft hier gelukkig verandering in gebracht en ik hoop dat ik ondanks dat mijn benoeming slechts in deeltijd is, zowel het neurofysiologische onderzoek als het neurobiologisch onderwijs met steun van mijn medewerkers weer nieuw leven in kan blazen. Ik dank U voor het in mij gestelde vertrouwen.

*Geacht faculteitsbestuur van de Medische Faculteit
Utrecht,*

Zoals U weet staat het gastrointestinaal motoriek onderzoek in Nederland op een laag pitje. Er zijn slechts een beperkt aantal onderzoekers bezig met dit deel van het gastrointestinaal fysiologisch onderzoek. Het is duidelijk dat de wetenschappelijke inspanningen zeer klein zijn in verhouding tot de omvang van de humane en veterinaire ziekten van het spijsverteringsorgaan binnen het totale morbiditeitspatroon. Binnen de klinische setting waarin ik in Utrecht werkzaam ben is het moeilijk om basaal elektrofysiologisch onderzoek tot op orgaan en cellulair niveau uit te voeren. In Wageningen kan dit echter wel en ik hoop dan ook dat door een goede samenwerking tussen Utrecht en Wageningen het gastrointestinaal fysiologisch onderzoek versterkt kan worden. Uitgaande van deze verwachtingen heb ik de vanzelfsprekendheid waarmee U mijn deeltijd benoeming in Wageningen hebt ondersteund zeer gewaardeerd.

Hooggeleerde van den Bercken,

Beste Joep. Jij bent het die mij 20 jaar geleden enthousiast heeft weten te maken voor het elektrofysiologisch onderzoek. Ik was je eerste promovendus. Na mijn promotie bij de Veterinaire Farmacologie en Toxicologie ben ik in het experimenteel heelkundig onderzoek gedoken en heb ik minder aandacht kunnen besteden aan de basale elektrofysiologie. Jij was het ook die mij attendeerde op de vacante leerstoel in de neurofysiologie. Het doet mij genoeg dat mijn oude wens om weer gedeeltelijk terug te keren bij het basale elektrofysiologisch onderzoek nu in vervulling kan gaan.

Hartelijk dank voor je voortdurende vriendschappelijke steun.

Mijne dames en heren leden van de vakgroep Fysiologie van Mens en Dier,

Met de recente benoemingen van de eveneens deeltijdse hoogleraar Wiegant en mij en de hopelijk op zeer korte termijn te benoemen opvolger van Professor van Adrichem vangt er een nieuw tijdperk voor de vakgroep aan. Het aantreden van nieuwe mensen samenvallend met krappere universitaire budgetten en een hoge onderwijsbelasting zullen van ons het uiterste vergen om te trachten de verschillende onderzoekslijnen binnen de vakgroep samen te brengen in één voor de Landbouwuniversiteit en naar buiten toe duidelijk herkenbaar onderzoeksprofiel. Zover als ik de medewerkers van de vakgroep nu ken denk ik dat het enthousiasme aanwezig is om dit doel te bereiken. Ik dank jullie voor de plezierige wijze waarop ik mijn intrede in de vakgroep heb kunnen doen.

Mijne dames en heren medewerkers aan het gastrointestinaal motoriekonderzoek in Utrecht,

Mijn benoeming in Wageningen brengt met zich mee dat ik niet altijd meer aanwezig ben in Utrecht. Het gedoe rondom mijn benoeming werd dan ook door jullie enigszins met argusogen gadeslagen. Ik ben er echter van overtuigd dat de toekomstige samenwerking tussen de researchgroepen in Wageningen en Utrecht het onderzoek zeker ten goede zal komen. Het laatste jaar is ook in Utrecht de gehele leiding van de afdelingen heelkunde en de gastroenterologie vernieuwd en op het ogenblik zijn vele plannen voor nieuw gastrointestinaal chirurgisch en gastroenterologisch onderzoek in voorbereiding. Ik spreek de hoop en de

verwachting uit dat de samenwerking met mijn collegae André Smout, Willem Renooij, Jan Roelofs, Theo van Vroonhoven, Huug Obertop en Gerard van Berge Henegouwen vruchtbaar zal zijn.

Beste familie, vrienden en collega's,
Gaarne wil ik U danken voor Uw komst en aandacht, ik heb gezegd.

Literatuur.

1. Billroth, T. (1858) Einige Beobachtungen über das ausgedehnte Vorkommen von Nerven Anastomosen im Tractus intestinalis. Arch. Anat. Physiol. Wissensch. Med. 2:148.
2. Meissner, G. (1857) Ueber die Nerven der Darmwand. Z. Ration. Med. NF. 8:364.
3. Auerbach, L. (1862) Ueber einen Plexus gangliosus myogastricus. 39er Jahr-Bericht u. Abh. d. Schlesischen Gesells. f. Vaterland Cult. 103.
4. Rydygier, L. (1882) Die erste Magenresektion beim Magengeschwür. Berlin. Klin. Wochensh. 19:39.
5. Schwarz, K. (1910) Ueber penetrierende Magen und Jejunalgeschwür. Beitr. Klin. Chir. 67:96.
6. Dragstedt, L.R. (1936) Acid ulcer. Surg. Gynecol. Obstet. 62:118
7. Dragstedt, L.R., Harper, P.V., Tovee, E.B. et al. (1947) Section of the nerves to the stomach in the treatment of peptic ulcer. Ann. Surg. 126:687.

8. Griffith, C.A., Harkins, H.N. (1957) Partial gastric vagotomy: An experimental study. *Gastroenterology* 32:96.
9. Holle, F. (1968) *Spezielle Magen Chirurgie (235 Fälle)*. Berlin, Springer, 500.
10. Langley, J.N. (1921) *The autonomic nervous system, Part 1*. W. Heffer and Sons, Cambridge, England.
11. Wood, J.D. (1987) *Physiology of the enteric nervous system*. In: *Physiology of the gastrointestinal tract*. L.R. Johnson, ed. Raven Press, New York, 67.
12. Beaumont, W. (1833) *Experiments and observations on the gastric juice, and the physiology of digestion*. Plattsburgh, N.Y., F.P. Allen.
13. Pavlov, I. (1910) *The work of the digestive glands*. W.H. Thompson, Trans, London, Griffin.
14. Cannon, W.B. (1929) *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage (2nd ed.)* New York, Appleton-Century-Crofts.