

12 september 2016

Cortisol van kop tot teen. Over goed en kwaad van een stresshormoon

Rede uitgesproken door Prof.dr. O.C. Meijer op 12 september 2016 bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar bij de afdeling Interne Geneeskunde van het LUMC, om werkzaam te zijn op het vakgebied van moleculaire neuro-endocrinologie en corticosteroiden.

Meneer de rector magnificus, geachte toehoorders,

1. Aanpassing en hormonen

Zo te zien verkeert u allemaal in een nogal eendere toestand. U zit rustig, straalt een welwillende aandacht uit en anticipeert wellicht op een plezierige paar uur in het verschiet. Even hiervoor praatte u nog geanimeerd, maar u heeft zich snel aangepast aan het ophouden van het geroezemoes van zich zetelende hoogleraren. Die aanpassing ging als vanzelf, omdat u er al op voorbereid was.

Wat nu, als er plots buiten rumoer is, en er vliegt een steen door een van de ruiten van deze mooie zaal? In dat geval zal uw geestelijke en lichamelijke toestand veranderen: u past zich opnieuw aan. Uw aandacht verplaatst zich, uw spierspanning wordt groter en u staat misschien zelfs op, u bedenkt scenario's en misschien wordt u zelfs wat ongerust of bangig. Ook als het loos alarm blijkt te zijn, zal het niet direct lukken om weer aandachtig in de oratiestemming te komen: uw toestand is veranderd.

Als we ons moeten aanpassen aan situaties die ons aanpassingsvermogen korte of lange tijd te boven dreigen te gaan, dan noemen we dat 'stress'. Zoals in het voorbeeld van de steen door de ruit: die aanpassingen doen altijd een beroep op meerdere organen in ons lichaam. Uiteraard de hersenen - voor de nodige aandacht, inschattingen, emoties en beslissingen. Maar we moeten ook anderszins voorbereid zijn op handelen: het bloed moet harder rondgepompt, de longen moeten open, en er moet brandstof in de klep: onze lever gaat suiker en vet vrijmaken voor gebruik door bijvoorbeeld hart en skeletspieren. Andere zaken hebben even minder prioriteit, zoals groei en herstel, en worden op een laag pitje gezet.

Een andere toestand vergt van een individu aanpassingen in een groot aantal organen. Dat vraagt om coördinatie. En voor zulke gevallen heeft het lichaam een prachtige coördinatoren: hormonen.

2. Het hormoon cortisol

Hormonen zijn signaalstoffen die vanuit één bron (een klier) afgegeven worden aan het bloed, en op die manier ieder orgaan en iedere cel in het lichaam kunnen bereiken. Op die manier 'ziet' ieder onderdeel van de menselijke 'machinerie' hetzelfde signaal. Die manier van communiceren via hormonen heet *endo-crien* (klieren die naar binnen signaleren - geen zweetklieren dus).

Hormonen kunnen belangrijk zijn voor zowel kortdurende als heel langdurige aanpassingen. Een voorbeeld van zo'n langetermijnaanpassing is de pubertijd - als we geslachtsrijp worden, dan is het niet alleen zaak om zaad- en eicellen te laten rijpen, maar ook om spiergroei, vetstapeling, lichaamsbeharing en gedrag aan te passen. Die aanpassingen worden allemaal mede mogelijk gemaakt door onze geslachtshormonen, zoals oestrogenen en testosteron.

Het voorbeeld van de geslachtshormonen is niet toevallig. Ten eerste herkennen de meeste van u er wel iets in. Ten tweede geeft het de kracht aan die hormoonwerking kan hebben. In de derde plaats behoren testosteron en oestrogenen tot de klasse van '*steroïdehormonen*' - vetoplosbare hormonen die door onze klieren uit cholesterol worden gemaakt.

Tot diezelfde klasse van steroïdehormonen hoort het stresshormoon waar het vandaag verder over gaat: cortisol.

3. Regulatie van cortisol

Cortisol is het belangrijkste langdurig werkende stresshormoon dat we hebben (naast adrenaline, dat weliswaar sneller, maar kortdurender werkt). De klieren die cortisol afgeven zijn de bijnieren; klein orgaantjes die boven de nieren zitten.

De bijnier heeft een binnen en buitenkant: het merg en de schors. Die schors produceert het steroïde cortisol. Biomedici noemen zo'n schors vaak de '*cortex*'. Cortisol is daarmee een steroïde uit de cortex een *corticosteroïde*. Het cortisol wordt door de bijnieren afgegeven aan het bloed en bereikt via de bloedbaan alle andere cellen in het lichaam: van kop tot teen. Hoe weet de bijnier - diep in de donkere buikholte - wanneer er cortisol gemaakt en afgegeven moet worden? Dat beslissen de hersenen - met name als die 'stress' ervaren: bij een fysieke of psychologische situatie die dermate bedreigend is dat er een flinke aanpassing nodig is. De hersenen zijn zelf namelijk ook deels een klier. Sommige groepen zenuwcellen (*neuronen*) in de hypothalamus (midden-onder) geven hormonen aan het bloed af. Die zijn dus *neuro-endocrien*.

Het hersenhormoon dat cortisolafgifte reguleert praat niet rechtstreeks met de bijnierschors, maar reist een korte afstand door het bloed naar de hypofyse, een andere klier die onder de hersenen in de schedelbodem zit. Een hypofysehormoon reist door de bloedbaan naar de bijnier, en zet die aan het werk. Dat hele proces - van de hypothalamus via de hypofyse naar de bijnierschors is deel 1 van de *neuro-endocrinologie van corticosteroïden*.

4. Wanneer is cortisol nu nodig? over de basale afgifte

Er zijn groepen mensen - en dat zijn patiënten - bij wie de afgifte van cortisol volledig verstoord is. Bij sommige patiënten kan de bijnier geen cortisol maken. Deze patiënten zijn afhankelijk van toediening van cortisol via pillen. Het blijkt moeilijk om dat helemaal goed te doen, omdat er zeker drie componenten aan dat afgiftepatroon zitten. Laten we om het aanschouwelijk te maken een gezonde persoon voor ogen nemen. We noemen haar Lisa, in dit geval een vrouw van een jaar of 56. We beginnen met een rustige dag, zonder stress.

Op dit moment van de dag, om 4 uur 's middags, zijn de concentraties cortisol in het bloed niet heel hoog, en ze nemen verder af. Als Lisa om 12 uur vanavond in slaap valt, is haar cortisol erg laag, maar om een uur of 4 's nachts beginnen de niveaus vrij plotseling te stijgen. Het cortisol blijft hoog tot een paar uur na opstaan, en daalt vanaf dat moment langzaam tot het weer heel laag is in de avond en vroege nacht. Cortisol heeft dus een dag-nacht ritme. Bij

de meesten van ons is cortisol op dit moment dus laag - mogelijk niet bij mijzelf, want stress doet ook wat.

Het afgiftesysteem, die hypothalamus-hypofyse-bijnier as, zit zo in elkaar dat er geen glad, continu verloop van cortisol gedurende de dag is. Neuro-endocriene systemen werken met 'pulsen' van hormoonafgifte. Voor de regulatie van cortisol is de hypofyse afhankelijk van signalen uit de hypothalamus, maar cortisol uit de bijnier bereikt via het bloed ook de hypofyse, en remt zijn eigen stimulatie. Negatieve terugkoppeling, heet die remming van de eigen afgifte. Hypofyse en bijnierschors hormonen beïnvloeden daarmee *elkaar*. Het resultaat is dat de bijnier per uur een stoot cortisol aan het bloed afgeeft. Als we Lisa's cortisolafgifte in tijd zouden uitzetten, krijgen we dus een vrij grillig patroon, dat leidt tot een duidelijke periode van lage en een duidelijke periode van hoge niveaus.

Terug naar de patiënten. De beide patronen (dagelijks en per uur) zijn niet direct makkelijk met pillen na te bootsen in de patiënt zonder werkende bijnier. Maar moeten we *per se* proberen om die natuurlijk ritmes na te bootsen? Dag-nachtritme zeker: vraag maar aan de patiënt. De pieken die ieder uur optreden: waarschijnlijk - kom ik op terug.

Want: wat gebeurt er als die ritmes afwezig zijn? Met een experimenteel model dat ontwikkeld werd door Mary Dallman, die later mijn baas zou worden in San Francisco, lieten we tijdens mijn promotietijd al in 1997 zien dat bij ratten een afgevlakt hormoonritme (dus zonder die pieken en dalen) gevolgen heeft voor de manier waarop die dieren op stress reageren. We lieten ook zien dat het afgevlakt hormoonritme de werkzaamheid van de neurotransmitter serotonine verstoort. Tot mijn plezier zijn we nu binnen de afdeling Endocrinologie bezig met vergelijkbare proeven in muizen in het kader van stofwisseling en obesitas. Onze hypothese is dat verstoringen van cortisolritmie mogelijk bijdragen aan het ontwikkelen van overgewicht, met alle gevolgen van dien voor kans op harten vaatziekten, ontwikkeling van diabetes, en zo verder. Overigens doen we deze proeven op initiatief van een toenmalige promovendus - Sander Kooijman.

Rond 2009 deed toenmalig promovenda Angela Sarabdjitsingh fascinerende proeven in samenwerking met Stafford Lightman in Bristol, waarbij ze aantoonde dat in ratten ook de uurlijkse pulsen van grote invloed zijn op stress-gevoeligheid en activiteit van hersengebieden die emoties reguleren. Hoe dat komt, en wat het precies betekent weten we nog niet. In ieder geval lijken beide ritmes van basale afgifte van cortisol daarmee van belang voor optimaal functioneren. Het lukt zeker nog niet goed om patiënten die uurlijkse pulsen te geven, dag in dag uit. Daar is dus nog werk aan de winkel, voor basale onderzoekers en klinici. Ik ervaar het als voorrecht dat ik via mijn aanstelling op het LUMC in direct contact ben gekomen met mijn klinische collega's en ook met patiëntenverenigingen. Ik hoop op deze plek bij te dragen aan de vertaling van de basale onderzoeksresultaten naar de praktijk, bijvoorbeeld door goed te begrijpen hoe de cortisolritmie van belang is voor lijf en leden; translationeel onderzoek dus.

5. Stress en cortisol

Als de afgifte in rustsituaties al ingewikkeld is, hoe weet de bijnier (of eigenlijk: de hypothalamus) dan wanneer er extra cortisol nodig is in geval van stress? Ook dat is een vraag die uiterst relevant is voor de patiënten zonder werkende bijnier: kun je anticiperen op de behoefte aan meer cortisol en zo crises vanwege een tekort vóór zijn? Maar de vraag is belangrijk voor *iedereen* die geïnteresseerd is in stressgerelateerde aandoeningen. Er zijn

immers drie 'smaken' als het over hoeveelheden gaat: te weinig cortisol, voldoende cortisol of te veel cortisol.

Of Lisa nu haar arm uit de kom valt, terwijl ze alleen op haar zeilboot zit (fysieke reden tot aanpassing), of een belangrijke deadline moet halen terwijl haar leven eigenlijk al 'vol' zit (psychologische reden tot aanpassing), de noodzaak tot extra cortisolafgifte wordt geconstateerd door het brein. Daarbij zijn allerlei hersengebieden en neurotransmitters betrokken. We weten daar heel erg veel details over, maar (of: dus) het blijft ingewikkeld. Die hersengebieden en transmitters zijn niet alleen betrokken bij de afgifte van cortisol, maar bijvoorbeeld ook bij het vastleggen of terughalen van herinneringen, bij angstregulatie en bij gevoel van controle. Cortisolafgifte is daarmee een geïntegreerd deel van de reactie op stress. Cortisol is verantwoordelijk voor een heel aantal effecten van stress, maar stress is zeker niet hetzelfde als cortisol. Iemand ervaart ook niet direct stress als hij of zij cortisol toegediend krijgt.

Het is lastig te bepalen hoeveel cortisol goed voor iemand is, en of iemand te weinig of te veel cortisol heeft. Individuen reageren heel verschillend op stress, afhankelijk van erfelijke variatie, vroege levenservaringen, en huidige toestand. Eén van onze doelen in het translationele onderzoek is om hier meer inzicht in te krijgen, wellicht via continu en parallel meten van cortisolafgifte en andere stressreacties. Eén factor die effect heeft op afgifte en ook effectiviteit van cortisol is hoe dik iemand is. Geïnspireerd door al het werk aan obesitas dat collega's Patrick Rensen en Ko Willems van Dijk doen, proberen we - als een van de variaties op dit thema - op dit moment in de muis in detail te begrijpen hoe vetzucht de regulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as doet veranderen (met verse promovenda Lisa Koorneef).

6. Werking van cortisol: organen en ziektegebieden

Ik sprak tot nu toe vooral over de *afgifte* van cortisol, maar wat *doet* cortisol eigenlijk? Ten eerste helpt de 'basale' afgifte bij allerlei 'onderhoud' in situaties die niet *per se* iets met stress te maken hebben. Ten tweede coördineert cortisol aanpassing aan stress op verschillende manieren. In algemene termen:

1. het beïnvloedt onze eerste reacties op stressvolle gebeurtenissen;
2. het helpt om de reactie op kortdurende stressvolle gebeurtenissen te stoppen - bijvoorbeeld die negatieve terugkoppeling, maar de ontstekingsremmende werking is daar feitelijk ook een voorbeeld van;
3. het ondersteunt óók de reactie op langdurige stressvolle gebeurtenissen - bijvoorbeeld het beschikbaar maken van brandstof door de lever; en
4. het helpt om voorbereid te zijn op het opnieuw optreden van stressvolle gebeurtenissen - bijvoorbeeld het ondersteunen van de opslag van herinneringen door de hersenen.

Maar op de algemene vraag 'wat doet cortisol precies?' is het antwoord een wat academisch 'dat hangt er vanaf'... Ten eerste omdat het *reactiviteit* van cellen en organen beïnvloed - een angstig iemand kan angstiger worden, maar een vrolijk iemand vrolijker. Ten tweede zijn de effecten niet bij iedereen hetzelfde, of de mate waarin bepaalde effecten optreden. Dat is een uitdaging op zichzelf: wie loopt er risico op wat voor schade bij blootstelling aan veel lichaamseigen cortisol, of synthetische varianten? Of optimistischer: bij wie zouden het zin hebben om het cortisol als aangrijpingspunt voor therapie te benutten, in geval van ziektes?

We weten wat cortisol allemaal *kan* doen vanwege de gevolgen van blootstelling aan een duidelijk te veel van het hormoon. Bij patiënten met de ziekte van Cushing, zet een ontspoorde hypofyse de bijnierschors ongeremd aan tot het afgeven van cortisol. Deze patiënten hebben daadwerkelijk klachten van kop tot teen: huid, oog, spieren, het skelet, lever, harten vaatstelsel, bloedstolling, afweersysteem en psyche zijn allemaal kwetsbaar. Al die effecten zijn een indicatie van wat cortisol ook kan doen als het *gecontroleerd* afgegeven wordt, om stressreacties te coördineren. Op zichzelf is het niet verwonderlijk dat cortisol zo veel organen kan beïnvloeden: vele organen kunnen aan stressoren blootstaan (infectie, een brandwond, een botbreuk, of een bindend studieadvies), en vele organen kunnen nodig zijn om aanpassingen aan stress te bewerkstelligen.

Langdurige stress leidt ook tot langdurig verhoogde cortisolspiegels, en verstoorde ritmes - niet in de mate zoals bij de ziekte van Cushing, maar toch. Een hamvraag is, in welke mate cortisolverhogingen als gevolg van chronische stress bijdragen aan het ontstaan van ziektes. Als basaal cortisololoog kan ik daarom samenwerken met onder andere psychiaters en psychologen, oogartsen, internisten, en hoofdpijn- en kankeronderzoekers. En omdat nabijheid het samenwerken nog altijd zeer vergemakkelijkt, is het LUMC ook in dit opzicht een uitstekende werkplek.

7. Receptoren voor cortisol

Cortisol heeft dus allerlei effecten. In het kader van onderhoud en stressreacties zijn die uiterst nuttig, maar een teveel aan cortisol kan ziekte veroorzaken, of de kans op ziekte vergroten. Hoe?

Weefsels reageren op cortisol, omdat in de cellen aangrijpingspunten zitten voor cortisol: de *receptoreiwitten*. Receptoren zijn te zien als zintuigen van de cellen in het lichaam, die reageren op specifieke moleculen. Na activatie van een receptor, brengt die receptor allerlei processen op gang in de cel. Voor cortisol hebben we twee soorten receptoren, en hier zijn ze dan: de mineralocorticoïde receptor (MR); en de glucocorticoïde receptor (GR). Willen we cortisolwerking begrijpen, dan zullen we deze twee eiwitten moeten doorgronden, in onderlinge samenhang.

Het bestaan van dit tweereceptorensysteem, en het belang van die onderlinge samenhang tussen MR en GR, is een inzicht dat Ron de Kloet in de jaren '80 van de vorige eeuw verkreeg naar aanleiding van onderzoek aan cortisolwerking op de hersenen. Die vinding heeft een belangrijk aandeel in de grote internationale reputatie van het Leidse - en Nederlandse - stressonderzoek. Het moleculaire van mijn leeropdracht is om te begrijpen hoe MR en GR werken, in verschillende weefsels, en hoe we ze kunnen gebruiken als aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen.

8. Kernreceptoren

De MR en de GR kunnen snelle effecten hebben die zich manifesteren binnen enkele minuten na verhoging van cortisolniveaus. Deze effecten zijn belangrijk voor het tot stand komen van de eerste reacties op stressvolle gebeurtenissen. Mijn onderzoek ligt op het terrein van de wat tragere en langdurige effecten na binding van cortisol aan diezelfde MR en GR. De cortisolreceptoren bevinden zich in de cellen van ons lichaam. Omdat het hormoon vetachtig is, kan het zonder al te veel moeite de meeste cellen binnenkomen (de uitzonderingen zijn interessant). In de cel binden de cortisolmoleculen aan de receptoren, als duizend identieke sleutels in even zoveel sloten. Daarna verhuizen de receptoren naar het binnenste deel van de cel, de celkern, om daar te binden aan ons erfelijk materiaal, het DNA. Die binding van de

receptoren aan het DNA heeft gevolgen voor de mate waarin dat DNA afgelezen wordt: er zijn veranderingen in gentranscriptie. Dit leidt tot veranderingen in de hoeveelheden van allerlei eiwitten in de cel: enzymen, receptoren, pompen, van alles wat een cel nodig heeft om zijn werk te doen.

Het eind van het liedje is daarmee dat cellen zich na cortisolblootstelling anders gaan gedragen. De levercel gaat van opslag van suiker over op afgifte van suiker. In de hersenen wordt een zenuwcel in een emotiesturende hersengebied - de amygdala - prikkelbaarder. Een zenuwcel in een ander hersengebied, de hippocampus, verandert zijn verbindingen met andere zenuwcellen, zodat bijvoorbeeld een herinnering vastgelegd wordt. Enzovoort, van kop tot teen.

Die gentranscriptie is een wonderlijk proces. Alleen al de binding op het DNA: dat gebeurt aan heel specifieke plekken als peperkorrels die precies hun weg weten te vinden naar precieze plekjes in een pan spaghetti (het DNA is in deze vergelijking de spaghetti). En na binding aan het DNA moet er nog van alles *gebeuren* om die gentranscriptie te beïnvloeden. Dankzij werk van onder andere Melly Oitzl en Ron de Kloet weten we dat de effecten van cortisol op genexpressie essentieel zijn, willen we optimaal herinneringen vormen van stressvolle gebeurtenissen. Samen met Benno Roozendaal van de Radboud Universiteit in Nijmegen probeert promovenda Lisa van Weert te ontrafelen hoe dit in zijn werk gaat in die hippocampus. Een voorzetting van het werk dat door Erno Vreugdenhil en recenter Nicole Datson opgezet is binnen de voormalige afdeling Medische Farmacologie. Ook veel van mijn andere onderzoek gaat over de manier waarop MR en GR aan het DNA binden, en over de moleculaire interacties die daarna plaatsvinden.

De manier waarop MR en GR werken in de celkern, is kenmerkend voor een vrij kleine groep van receptoren, de 'kernreceptoren'. Daartoe behoren bijvoorbeeld ook de receptoren voor de geslachtssteroiden. In totaal zijn er 48 soorten kernreceptoren in de mens. Onderzoekers van kernreceptoren hebben veel van elkaar te leren en te bepraten. Dat is de basis voor de Stichting Nucleaire Receptoren Benelux. Dat gezelschap organiseert jaarlijks de leukste wetenschappelijke bijeenkomst van de Lage Landen, in Gent, Antwerpen of Leuven (bij Karolien de Bosscher of Frank Claessens), in Utrecht - Eric Kalkhoven, Amsterdam - Carlie de Vries of natuurlijk gewoon 'bij ons' in Leiden.

Die gedeelde expertise is uitermate wenselijk, want er zijn nogal wat raadselen. Eén fundamentele vraag is hoe cortisol (net zoals die andere hormonen) verschillende cellen en organen dusdanig beïnvloedt dat al die veranderingen voor het organisme een zinnig geheel vormen. In 'lingo' geformuleerd: hoe blijven kop en teen allebei met de neuzen dezelfde kant op staan? De andere grote vraag is: hoe kan een kernreceptor op honderden tot duizenden plekken aan het DNA binden, zó dat alle veranderingen in genexpressie als geheel leiden tot een zinnige, gecoördineerde verandering van de activiteit van de cel?

9. Effecten

Een goed begin om antwoorden op deze fundamentele vragen te verkrijgen is om de twee receptorsoorten voor cortisol, de MR en GR, met elkaar te vergelijken. De mineralocorticoïde receptor is heel gevoelig voor cortisol. Zó gevoelig dat ook onder basale, niet-gestreste omstandigheden (ú op dit moment) die receptor toch sterk geactiveerd wordt door cortisol. Daarmee lijkt het logisch dat deze receptor bepaalt hoe de initiële reactie op stressoren verloopt - de MR heeft al veel invloed voordat er überhaupt sprake is van stress. Ron de Kloet, Melly Oitzl en Roel de Rijk hebben ook dat heel mooi laten zien, zowel in

laboratoriumdieren als in mensen. Het lijkt zo te zijn dat hoge activiteit van de MR in de hersenen gekoppeld is aan mentale veerkracht, en daarmee beschermend werkt tegen stemmingsstoornissen. In het genoemde onderzoek naar genoombrede bindingsplekken van de MR aan het DNA in het hersengebied 'de hippocampus', definiëren we nu welke eiwitten daar allemaal bij betrokken kunnen zijn.

Mineralocorticoïde receptoren zijn in de hersenen te vinden op plekken die met controle van stress en emotie te maken hebben. Cortisolbindende MR's zijn ook elders te vinden, zoals in het afweersysteem, het hart- en vaatstelsel en in vetcellen. Interessant is dat uit allerhande laboratoriumproeven en ook klinische trials is gebleken dat het remmen van de activiteit van de MR in veel van deze organen heilzaam is. Een openstaande vraag is in welke mate overactiviteit van de MR bijdraagt aan het ontstaan van ziekte bij chronisch verhoogd cortisol als gevolg van stress - of de ziekte van Cushing.

De andere receptor, de glucocorticoïdreceptor, is wat ongevoeliger voor hormoon. En dat maakt hem minstens zo belangrijk! De GR raakt gaandeweg bezet naarmate cortisolniveaus in het bloed stijgen - in de loop van de nacht, of natuurlijk in de loop van een stressreactie. De effecten van de GR zijn daarmee deels anticipatoir - voorbereidend op de nieuwe dag, en deels ook reactief - op stress. De GR zit ook op meer plekken in het lichaam dan de MR: van kop tot teen. Een kleine greep uit de veelheid aan effecten van cortisol waar de GR verantwoordelijk voor is:

- de negatieve terugkoppeling van cortisol op zijn eigen afgifte;
- het beschikbaar maken van energie (suiker en vet) door de lever;
- het vastleggen van herinneringen van stressvolle gebeurtenissen; en
- de sterke ontstekingsremmende effecten van het hormoon.

Het is belangrijk om voor ogen te houden dat de twee types receptoren elkaar beïnvloeden. Een voorbeeld is het gegeven dat het selectief activeren van de GR zal leiden tot negatieve terugkoppeling: verminderde afgifte van het lichaamseigen cortisol. Daarmee zal niet er alleen meer activiteit van de GR zijn, maar ook minder activiteit van de MR. En die MR, in het brein, stimuleert mentale veerkracht... Dat biedt nieuwe aanknopingspunten voor het tegengaan van met name psychische bijwerkingen die optreden bij behandelingen van patiënten met GR-activerende geneesmiddelen.

Een in mijn ogen prachtig voorbeeld daarvan is het volgende. Kinderen met leukemie krijgen als deel van hun levensreddende therapie anderhalf jaar lang iedere drie weken een hoge dosering van de synthetische cortisolvariant dexamethason toegediend. Dat geeft bij een flink aantal van hen heel nare psychische bijwerkingen: grote stemmingswisselingen die soms nauwelijks te verdragen zijn. Dexamethason bindt alleen maar aan de GR, en onderdrukt daar de lichaamseigen cortisolafgifte mee. De MR was juist afhankelijk van dat lichaamseigen cortisol, en blijft nu dus leeg 'achter'. Waar komen de bijwerkingen nu vandaan: heel veel GR activering, of juist te weinig MR? Het toedienen van een beetje cortisol samen met de dexamethason kan die MR's weer opvullen. Erica van den Akker van het Erasmus MC keek bij vijftig jonge patiënten of dit idee werkt, en ja zeker: bij die patiënten die veel last hadden van hun dexamethasonbehandeling bleken stemmingsverstoringen en ook slaapproblematiek substantieel te verminderen. Een mooi voorbeeld van hoe dertig jaren werk in knaagdieren tot een klinisch relevante vinding kan leiden. Deze zelfde aanpak zou ook bij tal van volwassenen die last hebben van psychiatrische bijwerkingen van synthetische corticosteroiden heel nuttig

kunnen zijn. Overigens viel dit kwartje bij mij naar aanleiding van een gesprek met een ouder van een patiëntje met leukemie.

10. Geneesmiddelen

Het vorige voorbeeld niet te na gesproken: die glucocorticoïdreceptor is de meest uitgesproken stressgevoelige receptor omdat met name de GR het 'merkt' als cortisol in stressniveaus aanwezig is. Daarom concentreert het onderzoek naar stressgerelateerde ziekte zich op de GR als 'boosdoener', bijvoorbeeld bij ziektes als depressie. Het remmen van de activiteit van die GR zou dan een logisch therapeutisch doel zijn.

Toch krijgen miljoenen Nederlanders juist synthetische vormen van cortisol die met name de GR stimuleren. Deze synthetische glucocorticoïden, zoals prednison en dexamethason, zijn namelijk heel krachtige ontstekingsremmers. Ze worden gegeven bij onder andere astma, reuma, darmontstekingen, bij het voorkómen van afstoting bij transplantaties en zoals gezegd bij kankers van het immuunsysteem (leukemie). Een flink deel van de patiënten die de pech hebben om langdurig met hoge doseringen te moeten worden behandeld, ervaren veel bijwerkingen die behoorlijk overeenkomen met de klachten bij de ziekte van Cushing (het teveel aan cortisol). Die bijwerkingen omvatten onder andere vetophoping in de romp en het gezicht, botontkalking, het ontwikkelen van diabetes, hoge bloeddruk, en ook weer psychiatrische klachten als depressie en psychose - analoog aan de rij die ik al eerder opsomde. En een groot deel van die effecten lijkt toch te komen door een teveel aan GR-activatie.

Een aantal van die bijwerkingen van prednison lijken overigens opvallend veel op een fenomeen dat niet direct met stress in verband gebracht wordt, namelijk het 'metabool syndroom'. Dat syndroom staat voor de vele mensen over de hele wereld die kampen met overgewicht, én daarmee samenhangende hoge bloeddruk, ongevoeligheid voor het hormoon insuline, en vetrijk bloed, met risico op suikerziekte, nierziekte en harten vaatziekte. En inderdaad lijkt cortisol een rol te spelen bij deze vorm van ongezond zijn. Er zijn veel aanwijzingen dat het verminderen van de cortisolsignalering (door het remmen van de activiteit van de GR) inderdaad dikke proefdieren (en ook wel mensen) gezonder kan maken.

11. Nieuwe geneesmiddelen

Hoe mooi zou het zijn wanneer we stoffen zouden hebben die aan de GR zouden binden, en die wél de ontstekingsremmende werking zouden hebben, maar bijvoorbeeld geen spierafbraak en vetophoping gaven? Dus deels 'blokker', deels 'activator' van de receptor. De effecten op kop scheiden van de effecten op teen. Kan zo iets? Wellicht, maar het is niet gemakkelijk - de farmaceutische industrie probeert het al jaren. De gedachte lijkt in ieder geval ergens toe te leiden: Om te begrijpen hoe zo'n receptor maar een deel van zijn effecten kan uitoefenen, is nog iets meer moleculaire kennis nodig. Als we zeggen dat een receptor 'het signaal van een hormoon doorgeeft' dan houdt dat in dat het receptor van vorm verandert en op die manier een ander eiwit in de cel aantrekt of afstoot. De receptor gaat van inactieve naar actieve vorm. Een belangrijk gegeven is dat de receptoren kunnen 'praten' met tientallen verschillende eiwitten (of: partners) nadat cortisol aan de receptor gebonden heeft. En die partners zijn verantwoordelijk voor de uiteindelijke effecten van het activeren van de receptor. Ik kan de decaan een hand geven, of een nieuwe student, of een oud-collega aanstoten. Heeft ook allemaal net een ander effect.

Sommige stoffen zijn in staat aan de receptor te binden, en die receptor daarna in een alternatieve vorm te brengen. In die vorm kan de receptor sommige partners nog wel, en

andere partners niet meer aantrekken. De ideale ontstekingsremmer (prednison 3.0) zou dan alle interacties die nodig zijn om ontstekingen te onderdrukken wél induceren, maar geen enkele interactie aangaan met eiwitten die noodzakelijk zijn voor vetophoping of botafbraak. Dit principe heeft een aantal Engelse namen: *biased signaling*, *selective receptor modulation*, *of dissociated signaling*. Selectieve receptormodulatie is wellicht een goede Nederlandse term.

We hebben het idee dat zulke selectieve receptormodulatie ook bij aandoeningen anders dan ontstekingsziektes, beter zou kunnen werken dan volledige activering of remming. De grote vraag voor ons cortisologen hierbij is: welke partners van de MR en de GR zijn verantwoordelijk voor welk effect? Wie moet de receptor een hand geven of aanstoten om bepaalde zaken voor elkaar te krijgen? - zoals het opslaan van een herinnering in de hippocampus, of het vrijzetten van vet uit de lever. Dat is moeilijk te ontdekken, en als we het weten blijkt vaak dat zo'n partnereiwit bij meerdere processen betrokken is. We weten eigenlijk niet goed in welke organen welke partner zit, en voor welke effecten die partners verantwoordelijk zijn. Maar we zijn wel op weg om dat soort vragen te beantwoorden.

Toen ik in 1997 en 1998 in San Francisco werkte als postdoc bij David Pearce en Mary Dallman las ik voor het eerst over één klasse van dit soort partners van de MR en GR. Een 'Aha Erlebnis'. Sindsdien heeft het onderwerp van deze 'kernreceptor coregulatoreiwitten' mij niet meer losgelaten. Vanaf 2000 konden we laten zien dat hersengebieden verschillen in hun 'repertoire' van deze 'coregulatoren'. In muizen die één van de coregulatoren misten, bleken sommige effecten van glucocorticoïden verdwenen, terwijl anderen effecten er nog gewoon waren. Ioannis Zalachoras verfijnde recent dit onderzoek en maakte op die manier de amygdala (de genoemde 'emotiekern') in muizen minder gevoelig voor stress.

Die 'coregulator'-partners van de GR en MR hebben alles met nieuwe geneesmiddelen te maken. Rond 2009 kwam ik in contact met het Amerikaanse bedrijf Corcept Therapeutics. Dat bedrijf werkte al jaren aan stoffen die de werking van cortisol kunnen blokkeren. Klassieke remmers dus - aanvankelijk met name in de hoop om patiënten met de ernstige ziekte psychotische depressie beter te kunnen behandelen. Met hulp van een tweede bedrijf, Pamgene uit Den Bosch, ontdekten we dat sommige van de nieuw ontworpen stoffen Selectieve Modulatoren waren. Sindsdien werken we veel met deze stoffen: voor een aantal Selectieve Modulatoren onderzoeken we of ze van nut kunnen zijn bij stressgerelateerde aandoeningen. Dat onderzoek heeft al veel moois opgeleverd. We kunnen bijvoorbeeld met enige selectiviteit de angststimulerende werking van cortisol in de amygdala blokkeren, zonder daarbij de hypofyse bijnieras te ontremmen. Met een pil kunnen we daarmee vergelijkbare effecten krijgen als met veel ingewikkeldere experimentele manipulaties - goed nieuws voor eventuele toepasbaarheid.

Een voorlopig hoogtepunt van ons werk aan Selectieve Modulatoren is met dank aan nog een partij, namelijk mijn directe collega professor Patrick Rensen en zijn geolied onderzoek aan vetstofwisseling. Postdoc José van den Heuvel ontdekte dat een van de Selectieve Modulatoren leidt tot het voorkómen en zelfs genezen van leververvetting bij muizen die een vetrijk dieet eten. We denken dat de stof - net als cortisol - ertoe leidt dat de lever meer vet afgeeft (brandstof in de klep), maar dat de stof - in tegenstelling tot cortisol - niet in staat is om de lever ook nieuwe vetten te laten opnemen of aanmaken. Als we de lever van die dikke muizen beschouwen als een reservoir, of badkuip vol vet, dan trekken we door toedienen van de stof als het ware de stop uit het bad en doen de kraan dicht, terwijl cortisol weliswaar ook de stop eruit trekt, maar tegelijkertijd de kraan flink opendraait.

Mogelijk wordt de stof nog volgend jaar in mensen getest, door Corcept. Werkzaamheid van de stof zou een doorbraak betekenen in de behandeling van leververvetting, maar er is als bij veel geneesmiddelenonderzoek een gereede kans dat er ergens een kink in de kabel komt, en het simpelweg niet werkt bij patiënten. Gelukkig is er naast de hoop op een geneesmiddel voor ons als wetenschappers een bonus: omdat we een goed idee hebben hoe de Selectieve Modulator de interacties tussen GR en de coregulatoren verandert, kunnen we nu ook gaan begrijpen hoe de GR de energiehuishouding in de lever regelt. We kunnen het antwoord op een van de grote vragen dichterbij brengen: hoe coördineert zo'n hormoon de werking van cellen. We hebben vergelijkbare plannen voor het begrijpen van de effecten van GR in de hersenen op geheugenvorming. De nieuwe stoffen zijn dus zowel mogelijk nieuwe geneesmiddelen, als heel nuttige gereedschappen voor het onderzoek.

Het onderzoek *de moleculaire neuro-endocrinologie van corticosteroiden* belooft dus het een en ander. De tijd is er ook rijp voor. We kunnen het mechanistisch begrip van MR en GR inzetten op heel wat terreinen. De zoektocht naar kwetsbaarheid voor én weerbaarheid tegen stressgerelateerde ziekte kan gerichter plaatsvinden als we beter begrijpen welke eiwitten überhaupt betrokken zouden kunnen zijn. Bron voor samenwerking met onder andere de Psychiatrie, in de personen van professor Nic van de Wee, Martijn van Noorden en Eric Giltay.

Voor het begrijpen van de werking van cortisol in de hersenen maakten we een prachtige slag, door gebruik te maken van een onvolprezen *database* (de Allen Brain Atlas) waarin voor 20.000 genen te vinden is in welke hersengebieden ze precies actief zijn. We kunnen nu grootschalig voorspellen welke van de tientallen mogelijke 'partners' in welk hersengebied met MR en GR kunnen 'praten'. Eerst in muis, nu in mens... Een mooie samenwerking met de afdeling Radiologie (Boudewijn Lelieveldt en Ahmed Mahfouz) en de TU Delft (Marcel Reinders).

Een prangende vraag hierbij is hoe langdurige blootstelling aan heel hoog cortisol kan leiden tot schijnbaar blijvende schade in de hersenen. Alberto Pereira, Nic van der Wee en hun promovendi Cornelia Andela en Steven van der Werff lieten zien dat 10 jaar na normalisatie van te hoog cortisol, er nog steeds veranderingen in structuur en activiteit van de hersenen kunnen zijn. Het antwoord op de vraag hoe dat kan levert mogelijk ook op termijn een therapie op. Die - denk ik - dan weer alles te maken gaat hebben met regulatie van de activiteit van het DNA door MR en/of GR.

Het is heel inspirerend om met verwante zielen de heel basale aspecten van de receptorwerking te bediscussiëren. Het is ook heel belangrijk. Zonder fundament geen inzicht. Vertaling naar de kliniek is binnen een Universitair Medisch Centrum essentieel. Daarbij moeten we niet vergeten dat vertaling van iets naar iets gaat. Ik ben tevreden dat binnen het LUMC het inzicht bestaat dat vertaling alleen kan als er twee talen goed beheerst worden - klinisch en basaal. En dat de sprekers van die talen dan bijeen gebracht worden. Binnen het Centrum Endocriene Tumoren bij de interne geneeskunde is dat nu prachtig geregeld, met basale cortisologen en de dokters die bijnierpatiënten behandelen onder één dak. Een mooie toekomst in het verschiet, die bestaat uit bepalen hoe we cortisol zelf optimaal kunnen inzetten bij de behandeling van patiënten, en uit het ontdekken van nieuwe, op MR- en GR-werking gebaseerde interventies bij stress- en cortisolgerelateerde ziektes.

12. Endocrinologie en farmacologie

Met het receptoronderzoek valt de Endocrinologie (hormoonkunde) feitelijk samen met de

Farmacologie (de geneesmiddelenkunde). Immers: het maakt niet zo heel veel verschil of een receptor nu door een lichaamseigen hormoon wordt geactiveerd, of door een toegediende stof. Sterker: hormonen als insuline, adrenaline en cortisol worden direct als geneesmiddel gebruikt. Maar ook als er synthetische varianten van de hormonen worden toegediend: de receptoren zijn dezelfde, en daarmee zijn de werkingsmechanismen ook eender (maar zoals hierboven geschetst niet *per se* identiek!).

Die overeenkomst blijkt ook uit de historie. De eerste Leidse hoogleraar Farmacologie was Samuel de Jongh, uit de school van Ernst Laqueur, hoogleraar Farmacologie aan de Universiteit van Amsterdam. Beiden waren vooral hormoononderzoekers. Laqueur isoleerde als eerste het testosteron. Hij voorzag (via innige contacten met het bedrijf Organon) ook Tadeusz Reichstein van bijniextracten voor onderzoek. Deze kreeg in 1950 de Nobelprijs voor het zuiveren van corticosteroiden. Farmacoloog Laqueur was ook de eerste voorzitter van de onvolprezen Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie, waarvan hier ook een aantal gewaardeerde medebestuurders aanwezig is.

De Jongh's Leidse farmacologie was evenzeer hormoongedreven, met nadruk op de geslachtshormonen. Met de periode Ron de Kloet is dat verband tussen hormonen en farmacologie uiteraard doorgegaan, onder de vlag van de Medische Farmacologie. *Anno nu* blijven de inzichten die we verkrijgen uit het bestuderen van hormonen onverkort relevant voor de geneesmiddelenontwikkeling. Dat verband tussen endocrinologie en farmacologie betekent ook dat hormoondeskundigen met veel plezier basisonderwijs in de farmacologie kunnen geven. En dat brengt me bij het onderwijs.

13. Onderwijs

Het verhaal over cortisol en aanpassing gaat van kop tot teen, van molecuul tot gedrag, en van concept tot geneesmiddel. Dat is een prachtige basis voor geïntegreerde kennisoverdracht. U weet wellicht dat ik dan ook graag onderwijs 'doe'. Het is natuurlijk een uitdaging om dat zo goed mogelijk te doen.

Bijvoorbeeld: Ik hoop van harte dat ieder van u iets van deze oratie gaat onthouden. Maar wat onthoudt u? De kans is heel groot dat voor de niet-wetenschappers in de zaal de *take home message* zal zijn dat bij deze gelegenheid een boel heren en een kleiner aantal dames in lange gewaden de flanken van het auditorium bezetten, dat ik op een soort preekstoel stond, dat er mooi muziek gemaakt werd (dank!), ... En ik hoop natuurlijk dat zowel de niet-wetenschappers als de wel-wetenschappers het een en ander over de cortisolologie onthouden.

Hoe groot is de kans dat iedereen wat meer over cortisol gaat nadenken als we hierna nog drie oraties over cortisol hebben - liefst aansluitend? Wat zou er dan precies beklijven? Wellicht de boodschap: dit is kennelijk een belangrijk geacht onderwerp. Maar zou de boodschap van de vierde lezing over cortisol nog even goed blijven hangen als die van het eerste verhaal? Ik ben bang dat ook mijn selectieve receptormodulatie dan minder goed uit de verf zou komen. We moeten goed blijven nadenken en onderzoeken over welke onderwijsvormen we wanneer nodig hebben. Een interessante vraag is ook hoe we zinvol zouden kunnen toetsen wat eenieder aan het eind van de dag geleerd heeft dat hem of haar ten nutte kan zijn. In de hier gekozen vorm blijft het bij 45 minuten 'zenden'. Er is direct aansluitend een nabespreking georganiseerd om te elaboreren naar aanleiding van die dingen die u geraakt hebben. Of met elkaar de *nou en*-vraag te bespreken.

Of om te praten over de vraag: hoe zorg je nu dat de verwerving van kennis en kunde die nodig is om een goede dokter en/ of een goede onderzoeker te worden zo goed mogelijk verloopt voor alle types studenten die - bijvoorbeeld op het LUMC - rondlopen? En om dan te bespreken hoe zij - eigenlijk *qualitate qua* - ook een goede docent kunnen worden.

Er wordt in het LUMC veelal fantastisch lesgegeven door gedreven docenten. Ook denken docenten en onderwijskundigen voortdurend na over hoe nu het beste les te geven. Op een manier die nog tijd laat voor de andere 'kerntaken'; zorg en onderzoek. Op een manier die maakt dat de studenten genoeg feiten kennen, én die feiten ook kunnen toepassen in onderzoek of zorg.

Een heel aantal van die inzichten in optimaal onderwijs zijn trouwens niet nieuw. Het idee van een *flipped classroom* (een gekeerde klas?) houdt in dat de student studeert voorafgaande aan het contact met de docent. Als het dan ook nog op een *blended* manier gebeurt (digitaal met fysiek gecombineerd), dan zouden de studenten voorafgaand aan het contactonderwijs ook nog eens allerlei relatief eenvoudige vragen voor of met elkaar beantwoord kunnen hebben. Wanneer dan het contact met de docent er is, kan er interactie plaatsvinden, een leergesprek, waarbij veel dieper op de stof kan worden ingegaan.

Laat die gekeerde klas nu de vorm zijn die Menno Kruk al begin jaren '90 invoerde voor de cursus Hormonen en Hersenen bij Biomedische Wetenschappen. Gebaseerd op inzichten die hij weer van de generatie voor hem leerde... Daarbij is het essentieel dat er ook heel goed nagedacht is over de vorm en inhoud van de toetsing. De hoeveelheid 'beste blok'-nominaties en -toekenningen van dit vak zijn indrukwekkend, en dat komt denk ik niet alleen omdat er met hart en ziel gedoceerd wordt door een mooie waaier aan docenten, maar ook door onderwijsvernieuwing die hier al twintig jaar geleden een feit was.

Er zijn nog heel veel andere voorbeelden van goed gelukt onderwijs binnen onze curricula, niet in het minst bij het herziene curriculum geneeskunde. Betere manieren van toetsing, betere werkvormen naast de oude werkvormen, integratie van kennis en vaardigheid, er is heel veel aanwezig in het LUMC.

Maar: het platte feit dat doceren meer is dan zo goed mogelijk colleges geven en werkgroepen begeleiden is nog niet overal bekend, of we veroorloven ons als docenten niet naar dat feit te handelen. Onderwijs is ook onverzadigbaar - er zijn simpelweg operationele grenzen aan de tijd die we eraan kunnen besteden. Reden temeer om na te denken over vormen die de studenten beter engageren en een betere opbrengst hebben. Opbrengst is dan niet bedoeld als in slagingspercentages, maar in het verwe(r)ven van kennis en kunde. Het rendement op papier volgt dan vanzelf - iets dat bij het blok Psychisch Functioneren binnen het nieuwe geneeskunde curriculum 'oorverdovend' duidelijk werd. Een oproep aan de docenten: gun jezelf de lol van kritisch, opbouwend en creatief naar je onderwijs te kijken. Er is veel expertise bij het directoraat onderwijs, en bij alle vakdocenten. Er wordt hard gewerkt aan het nog meer smeden van een 'gemeenschap', of een kennisnetwerk, waarbij al die docenten hun vakinhoudelijke kennis, generieke professionele en academische kennis en kunde, én onderwijskundige kennis met veel plezier en nieuwsgierigheid kunnen delen.

Uiteindelijk willen we dat de studenten over de stof praten en nadenken op een manier waarop iedere enthousiaste professional over zijn of haar werk praat. Helaas hebben docenten soms het gevoel dat ze de beroemde intrinsieke motivatie er bij de studenten in moeten 'rammen'. Toch: aan de studenten zal het niet liggen, maar de menselijke zwaktes van de docent zijn ook

de zwaktes van de student. En daar kunnen we rekening mee houden: zowel door eisen te stellen als door de student te inhoudelijk, met hart en ziel, te motiveren.

Ik vind het een grote eer om zowel in de Biomedische Wetenschappen als in de Geneeskunde op allerhande niveaus betrokken te zijn bij uitvoering en faciliteren van het onderwijs. Dat gaat van werkgroepen Farmacologie via gesprekken over hypothalamische pulsgeneratoren in de Master BW, tot het Opleidingsdirecteurschap van de Bachelor Geneeskunde. Ik gun iedereen zo'n soort mix! Wat betreft de spagaat tussen onderwijs en andere taken: goed onderwijs kunnen geven mag geen 'kus des doods' worden voor een onderzoekslaan - en dat gevaar kan binnen het LUMC, in ieder geval in mijn ervaring, worden bezworen.

Mogelijk op het randje van de vakidiotie: zowel de goede docent als de goede coördinator van mededocenten heeft een beetje een cortisolreceptorfunctie: aanpassing faciliteren, met meerdere partners kunnende interacteren, soms generiek, soms selectief modulerend. En als het goed is functioneert het geheel dan beter.

Dank

Ten slotte een woord van dank. Ik wil u, Meneer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en voorzitter en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen door mij als hoogleraar aan deze universiteit te benoemen.

Hooggeleerde de Kloet, beste Ron,

Het begon ooit, vagelijk, op het Rudolf Magnus Instituut in Utrecht. Na een telefoontje en ouderwetse briefwisseling tussen Tienhoven en Cambridge ging ik bij je promoveren. Tot de dag van vandaag mentor je over me - mede met dank aan de KNAW, die mij als onderzoeksleider toevoegde aan jouw academiehoogleraarschap. Ik ben uiterst trots dat ik in Leiden mag doorwerken aan jouw levenswerk als cortisoloog. De aanstelling is geïntegreerd met andere, klinisch en basale endocrinologen, en dat is denk ik een uitstekende vorm die in ieder geval mij goed past.

Hooggeleerde Rabelink, beste Ton,

Als afdelingshoofd heb je mij sinds mijn 'intreden' op het LUMC in 2012 eigenlijk maar met een paar zinnen op pad gestuurd, en je vertrouwen gegeven. Je schept een klimaat waarin ik me vol overgave kan wijden aan twee kerntaken: onderzoek en onderwijs. Het expliciete belang dat je aan beide taken hecht zou vanzelfsprekend moeten zijn, maar is dat niet overal. Veel dank daarvoor.

Hooggeleerde Pereira en hooggeleerde Rensen, beste Alberto en Patrick,

In december 2011 was het mij vreemd te moede. Ik weet nog goed hoe ik bij jullie kwam praten over mijn idee om mijn onderzoek voort te zetten bij de afdeling Endocrinologie. Ik had me geen onmiddellijker en warmer enthousiasme kunnen wensen.

Alberto, ik mag nu je basaal-wetenschappelijke evenknie zijn binnen het Centrum Endocriene Tumoren, en ik verheug mij zeer op de verdere samenwerking.

Patrick, ik ken denk ik niemand die zijn lab zo goed georganiseerd heeft, en zo'n goede sfeer tussen de medewerkers weet te scheppen. Ik heb heel grote waardering voor de vanzelfsprekendheid waarmee je mijn integratie binnen het basale onderzoek bij de Endo mogelijk maakte. Veel dank daarvoor!

Dank aan mijn collega's bij de voormalige afdeling Medische Farmacologie, Endocrinologie en Interne bij het LUMC. Aan stafleden, postdocs, promovendi, analisten (!), secretariële ondersteuners en ook stage-studenten. Een speciaal woord van dank aan Marcel Schaaf, mijn mentorkind uit Utrecht 1986, collega-promovendus, en nu mede-cortisololoog bij de biologie - voor alle voortgaande discussie, zoals in gemeenschappelijke werkbesprekingen.

Binnen het onderwijs is de collegialiteit vaak nóg vanzelfsprekender dan binnen het onderzoek. Collega's docenten, alle collega's van het directoraat Onderwijs en Opleidingen: alle inzet voor onderwijs is een dubbele zegen, want zowel het onderwijs als het onderzoek wordt er beter van! Opleidingscoördinatoren zijn goud waard. Bij Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen AJ de Beaufort, Arko Gorter en zeker mijn eigen dualmanagement-partner Ellis Nieveen. En zonder blokondersteuners en roosteraars zou het allemaal niet lukken!

Er is hier maar een kleine geleding van de studenten aanwezig. Besten: onderwijs brengt veel moois aan 'jullie en wij'. Aan het LUMC zijn de studenten heel goed georganiseerd, en jullie denken buitengewoon goed en mondig mee over de voortdurende verbetering van onderwijs. Ik verheug me op meer onderwijs, en de voortzetting van de samenwerking.

Het brede netwerk - ik heb al een en ander genoemd - aan personen, netwerken, verenigingen. Vakbroeders en -zusters bij de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie en het Nuclear Receptor Research Network. De Stichting Pienter Meten, de Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten: het patiëntenperspectief is voor mij als basaal wetenschapper lange tijd helemaal niet zo vanzelfsprekend geweest. Dankzij jullie begrijp ik beter hoe cortisol werkt, en kan ik gerichter meedenken en -doen met het vinden van oplossingen voor jullie medische problematiek.

Hoewel ik met vrienden ook wel graag over wetenschappelijkheden praat, is er meer, dus fijn dat jullie er zijn. *Krabbe!* - ik vind het bijzonder dat er hier nog drie Bergenaren zijn. *Muzikers* - samenspelend is er geen ontkomen aan: je weet of je elkaar begrijpt, of niet. Wat is het dan mooi om elkaar met regelmaat goed te begrijpen. Dank voor alle moois.

Schoonfamilie: jullie vormen een diverse bos, die soms tot herijking noopt, en eigenlijk altijd tot verrijking leidt. Mooi en bijzonder om jullie ook hier te hebben.

Familie:

Met de tijd worden sommige verbanden diffuser, maar ik heb van moeders en wijlen mijn vaders kant niet alleen veel plezierige genen meegekregen, maar van jullie ook veel gevoel voor goede en mooie zaken van het leven.

Hans - gefeliciteerd met je verjaardag.

Liefste Broer en Moeder: ik ben trots op jullie en vind jullie lief.

Liefste Coba en Michiel Andries: ik ben trots op jullie en ik vind jullie heel lief!

Liefste Aleid: dankjewel voor het redigeren van deze oratie. En voor alle andere steun, inspiratie, ontspanning, 'complimentjes en helpjes', voor groot en klein geluk.

Ik heb gezegd.

