

Dick Swaab

## David de Wied

***De Academische Boekengids 31, februari 2002, pp. 13-14.***

David de Wied werd geboren in 1925 te Deventer en heeft in Leeuwarden op school gezeten. Afkomstig uit een familie met een slachtproductenzaak waar studeren geen traditie was, werd van hem verwacht dat hij in zaken zou gaan en hij volgde dus de hiervoor meest geschikte opleiding, de HBS-A. In 1941 ging hij in het pas opgerichte Joods Lyceum over van de 4e naar de 5e klas vlak voor hij in 1942 onderdook. Daarom kreeg hij later in 1945 het HBS-A diploma cadeau. Over de oorlog en zijn onderduikperiode op een boerderij in Wassenaar spreekt hij zoals vele tijdgenoten liever niet. De Wieds methode om de onderduikperiode door te komen was zich pantseren tegen de gevoelens van onzekerheid en door hard werken de Duitsers te bewijzen dat zijn bestaan belangrijker was dan zij dachten. Dat is gelukt, zal hij wel gedacht hebben, toen hij in 1996 de 'Berthold Gedächtnis Vorlesung' te Lübeck hield.

Hij wilde na de oorlog het liefst diergeneeskunde studeren maar op advies van de familie werd het geneeskunde. Aangezien zijn HBS-A diploma hiervoor ongeschikt was, verkreeg hij met behulp van een aantal taken om zijn achterstand in de bèta-vakken weg te werken via een toelatingsexamen toegang tot de eindexamenklas van de HBS-B. Zijn schriftelijk eindexamen ging het jaar daarop zo slecht dat de directeur hem aanraade zich terug te trekken. De jonge David de Wied gaf echter niet op en werkte in korte tijd de resterende achterstand weg. De scheikundelerares hamerde de stof er in, wiskunde was een verloren zaak, maar de natuurkundeleraar sleepte hem er in 1946 door. Vervolgens werd hij meteen opgeroepen voor militaire dienst, maar kon na onverwacht vervroegd verlof in 1947 in Groningen geneeskunde gaan studeren. Met een zeer bescheiden maandgeld, hij kon zich zelfs geen fiets veroorloven, moest hij weer de natuurkunde, scheikunde en botanie-hindernissen nemen. Geen wonder dat iemand die zich uit zo'n achterstand dankzij zijn talenten en doorzettingsvermogen naar de universiteit had gevochten zich later enorm kon opwinden om de toelating van studenten tot de Nederlandse universiteiten door middel van loting. 'Het intellect van de Nederlandse jeugd moet wel van een bijzonder hoog gehalte zijn dat men zich deze 'random'-selectie kan permitteren?', fulmineerde hij in 1975.

Het lag zeker niet voor de hand dat De Wied corpslid zou worden maar het is begrijpelijk dat de geborgenheid van een groep en de begeleiding die hij in deze gezelligheidsvereniging kreeg voor hem als geïsoleerde student op het juiste moment kwamen en hij denkt er ook met warme gevoelens aan terug. Na zijn kandidaatsexamen wilde De Wied naast zijn studie in een laboratorium werken naar eigen zeggen 'omdat ik nooit begreep waarom bepaalde dingen waren zoals ze men mij vertelde waarom ze waren'. Hij was geïnteresseerd in hormonen maar kwam eigenlijk bij toeval bij de farmacoloog Prof. Gaarenstroom terecht waar hij inderdaad endocrinologisch onderzoek kon doen. Dit mondde uit in zijn dier-experimenteel promotieonderzoek over het hypofyse-bijniersysteem en vitamine C. Later zou De Wied steeds weer op het belang van dierproeven voor ons inzicht blijven hameren.

De Wied werd na zijn promotie hoofdassistent farmacologie en wisselde deze functie af met co-schappen in de kliniek. Hij behaalde in 1955 zijn artsexamen dat indertijd tevens als een soort verzekering gezien werd voor diegenen die de onzekere toekomst van een wetenschappelijke carrière kozen. In 1958, hij was toen 32, werkte hij een jaar bij Mirsky in Pittsburg waar hij van de psycholoog Miller gedragsonderzoek leerde. Deze ervaring zou de kiem leggen voor zijn levenswerk dat in 1969 als 'neuropeptiden concept' werd geformuleerd. In Pittsburg had men in 1955 vastgesteld dat ACTH (adrenocorticotropie hormone) het uitblussen van aangeleerd gedrag kan remmen. Men veronderstelde dat dit effect via stimulering van de bijnierschors tot stand kwam. De Wied toonde echter aan dat precies het omgekeerde gebeurde als ratten bijnierschors-hormonen toegediend kregen. Vanaf die tijd vermoedde hij dat ACTH een centraal effect had, wat hij 10 jaar later in Utrecht inderdaad bevestigde. Eenmaal terug in Groningen deed De Wied met Smelik onderzoek naar vasopressine dat in die tijd door velen als dé factor voor het vrijkomen van ACTH bij emotionele stress werd beschouwd.

In 1959 werd De Wied benoemd tot lector in de experimentele endocrinologie. In zijn openbare les gaf hij een voortreffelijk overzicht van het ontstaan van de neuroendocrinologie, hormoonproductie door zenuwcellen, en hij citeerde bovendien het werk van Cushing die liet zien dat hypofyse hormonen ook op de hersenen kunnen werken. Cushing injecteerde bij patiënten een hypofyse-extract in de hersenholte en zag dezelfde effecten als die gevonden werden bij prikkeling van het parasympatische zenuwstelsel. Maar, voegde De Wied meteen toe, 'De betekenis van deze tweeledige functie ontgaat ons nog geheel', en hij ging vervolgens weer over op de behandeling van neuroendocriene fenomenen.

In zijn rede uitgesproken bij de aanvaarding van zijn benoeming tot hoogleraar in de experimentele endocrinologie in 1961 wijst De Wied er op dat het overgrote deel van onze fundamentele kennis door middel van dierexperimenteel onderzoek verkregen is. De rede gaat verder over de farmacologische beïnvloeding van de hormoonproductie van de bijnier en verwijst niet naar mogelijke centrale effecten van hypofyse hormonen. De relatie tussen experimenteel werk en de kliniek krijgt echter net als in zijn rede in 1959 de nodige aandacht. In 1962 werd De Wied gebeld door Prof. Marius Tausk, hoogleraar in

de theoretische endocrinologie in Utrecht en werkzaam bij Organon, met de vraag of hij geïnteresseerd was in de positie van hoogleraar in de medische farmacologie in Utrecht, een positie die hij in 1963 aanvaardde. Hier kon hij zijn onderzoek grootschaliger en multidisciplinair opzetten. In zijn rede, uitgesproken in 1964, geeft De Wied een algemeen overzicht over het belang van de ontwikkeling van de chemie als discipline voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. Aan het einde worden peptides besproken zoals de hypofyse hormonen. Geen woord nog over mogelijk centrale effecten, maar hij zal er wel over aan het broeden zijn geweest: 'Of het peptide veel aandacht verdient met betrekking tot zijn therapeutische toepassingen zal de toekomst moeten leren'. Hij besloot, achteraf volkomen terecht, met de Utrechtse groep niet de wedloop met de Amerikanen Guillemin en Schally aan te gaan die uiteindelijk de chemische structuur van een aantal peptiden ophelderden, maar een geheel nieuwe onderzoekslijn op te zetten.

In Utrecht, waar hij tot 1990 hoogleraar en directeur van het Rudolf magnus Instituut was, konden alle eigenschappen die De Wied in zich verenigde volledig tot hun recht komen: die van getalenteerde wetenschapper, manager van multidisciplinair onderzoek en politicus met een uitstekend gevoel voor publiciteit. Er komt ook een brede erkenning: van 1984 tot 1990 was hij president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen ('de beste stuurlied stonden letterlijk en figuurlijk op de Kloveniersburgwal') en hij werd geëerd met een 40-tal prijzen en onderscheidingen. '...de toekenning van een prijs of een eredoctoraat is toch een aangenaam tegenwicht tegen alle kritiek die een onderzoeker te verduren heeft'.

Toen het neuropeptiden concept in 1969 als basis voor het onderzoek werd geformuleerd, was het geheel gebaseerd op De Wieds endocriene achtergrond. Hormonen afgegeven door de hypofyse zouden de hersenen bereiken en zo het gedrag beïnvloeden. Later bleek echter, ook uit ons Amsterdamse onderzoek, dat dezelfde peptiden niet alleen door de hypofyse maar ook door hersencellen werden geproduceerd en via complexe netwerken van zenuwvezels door functionele contacten tussen zenuwcellen afgegeven werden aan andere hersencellen. De verandering in het Utrechtse denken over peptide effecten van hormonen naar neurotransmitters/neuromodulators ging niet zonder slag of stoot, maar werd uiteindelijk door De Wied volledig geaccepteerd.

In de jaren '70-'80 kwam het neuropeptiden-onderzoek van De Wied volledig tot bloei. Hij gaf lezingen over de hele wereld over zijn neuropeptidenconcept: peptiden bestaan uit ketens van aminozuren die gezien kunnen worden als letters van het alfabet, één letter verschil kon een totaal andere boodschap voor de hersenen betekenen. De diverse neuropeptiden speelden zo een belangrijke rol bij de verschillende aspecten van geheugenprocessen inclusief aandacht en motivatie. Neuropeptiden worden gevormd uit voorlopermoleculen onder invloed van eiwitplitsende enzymen. Vanaf de beginjaren '70 werden met behulp van Henk Greven bij Organon ook brokstukken van ACTH, vasopressine en oxytocine gemaakt die lieten zien dat de klassieke hormoonwerking van deze peptiden op andere delen van het molecuul aanwezig was dan de centrale effecten. Voor het leergedrag van ACTH waren slechts de aminozuren 4-7 nodig en Greven vervaardigde een veel sterkere analoog van ACTH 4-9 (Org 2766).

De Wied ging een formele relatie aan met Organon op basis van een 'lumpsum' waarvoor de industrie het recht kreeg de nieuwe bevindingen als eerste te gebruiken. Het tijdsgewricht was toen echter tegen een samenwerking tussen industrie en universiteit. De studenten protesteerden, maar de decaan drukte de toestemming van het faculteitsbestuur er tijdens de vakantie door. Ongeveer 10 jaar later besloot Organon het ontwikkelen van Org 2766 op te geven vanwege de teleurstellende variabele klinische resultaten. Het management vond dat er al teveel geld in was gestoken en de aandeelhouders wilden nu eerst eens resultaten zien van deze langdurige investering. In zijn afscheidsrede in 1990 waarschuwt De Wied voor de nadelen van zo'n relatie tussen universiteit en industrie. Het is voor onderzoekers moeilijk te aanvaarden dat ze afstand moeten doen van hun 'geestelijk eigendom' en het kan ten koste gaan van het basale onderzoek, stelde hij. Steeds weer zal hij op dit onderwerp hameren. Bij de universiteiten dient voor basaal onderzoek voldoende ruimte te zijn. Het moet ongebonden zijn in een mate die de creativiteit van de onderzoeker de vrije ruimte laat.

Klinische toepassingen van neuropeptiden kwamen in 1978 ineens veel dichterbij toen de Belgische groep van Legros rapporteerde dat vasopressine toegediend door middel van een neusspray de concentratie verbeterde van mensen van 50 tot 65 jaar en een Spaanse groep deed soortgelijke bevindingen bij patiënten met geheugenstoornissen na een schedeltrauma. Vervolgens kwamen er vanuit verschillende delen van de wereld indicaties dat vasopressine het geheugen zou kunnen verbeteren bij mensen met schedeltraumata, alcoholisme, diabetes insipidus, depressie en seniele demencie. Er volgden echter spoedig berichten dat de eerste positieve observaties niet bevestigd konden worden. Zo kon een Finse groep geen effect van Org 2766 vinden op het geheugen bij Alzheimerpatiënten en vond bijvoorbeeld een groep aan de VU geen effect van een vasopressine analoog bij deze patiënten. De Wied repliceerde echter dat onderzoek aan patiënten moeilijk is, een betere indicatiestelling vraagt, betere vasopressinepreparaten, en veel geld. In 1988 stelde De Wied dat verschijnselen van hersenveroudering voorkomen zouden kunnen worden met Org 2766 en vermeldde dat dit preparaat bij licht-demente bejaarden leidde tot een daling van de angst, een verbetering van de stemming en een toename van het initiatief en de sociale interactie. Org 2766 zou zelfs bij Alzheimerpatiënten verbeteringen kunnen geven. In 1989 pleitte hij voor een preventieve toepassing van neuropeptiden om ouderen langer zelfstandig te kunnen laten blijven. Wijzend op de enorme maatschappelijke consequenties die ieder effectief middel tegen demencie zou hebben, drong De Wied er met klem op aan de Europese wetgeving voor de

registratie van geneesmiddelen te veranderen en zo spoedig mogelijk de octrooiperiode van 20 jaar te verlengen. De tijd voor Org 2766 begon te dringen.

Nadat in 1975 Hughes en Kosterlitz de endogene morfine-achtige peptiden uit de hersenen isoleerden, ontwikkelde De Wied de hypothese dat schizofrenie zou berusten op een tekort aan (-endorfine en dat deze ziekte als 'endocriene' stoornis wellicht genezen zou kunnen worden door het toedienen van dit 'ontbrekende hormoon'. Herman van Praag was inmiddels als hoogleraar psychiatrie naar Utrecht gekomen. Samen vonden zij dat van de eerste 6 schizofrene patiënten die met g-endorfine werden behandeld er 3 reageerden, wat leidde tot een, zoals De Wied later zei, wellicht wat te optimistisch verslag naar het gezaghebbende tijdschrift *de Lancet*. Voordat de behandeling met g-endorfinen werd gegeven, werd de conventionele therapie gestaakt. Bij één patiënt leidde dat tot ontremming en verwarring, waarop de *Gekkenkrant* De Wied en Van Praag beschuldigde van 'onverantwoord experimenteren met mensen' een bericht dat zelfs de voorpagina (!) van het NRC haalde. Het *U-blad* kopte 'Psychiater in de fout'. Het antipsychotisch effect van g-endorfinen bleek in later onderzoek wel statistisch significant maar niet van duidelijk klinische betekenis te zijn. De houding van het publiek was in die tijd in het algemeen antiwetenschappelijk en de resten van de antipsychiatrie (niet de patiënt is ziek maar de maatschappij) waren nog duidelijk merkbaar. Dat het onderzoek dat De Wied met Van Praag uitvoerde in de krant als 'nazi-experimenten' werd geduid, kwam zonder twijfel hard bij hen over. Ook na een TNO publicatie in 1976 over 'Een 'leerpil', onzin?' ging er een golf van emotionele, kritische publiciteit over het Utrechtse onderzoek heen.

'De neuropeptiden zijn te vroeg gekomen', concludeerde De Wied in zijn afscheidsrede. Vanuit klinisch oogpunt is dat wellicht juist. De Wied heeft echter een enorme stimulans gegeven aan een veld waar nu aarzelend een paar voorbeelden uit de kliniek naar voren komen die zijn verwachtingen steunen. De grote verwachtingen van klinische toepassingen van neuropeptiden zijn dan wel (nog?) niet waargemaakt, maar de impuls die van deze gedreven onderzoeker uitging voor ons fundamenteel begrip van het functioneren van hersensystemen is groot geweest. En dat heeft voor hemzelf ook altijd voorop gestaan: goed fundamenteel onderzoek door uitstekende onderzoekers in alle vrijheid en met middelen die nodig zijn voor dit soort werk. '... als het doen van grensverleggend onderzoek een even bijzondere eigenschap is als het inzicht dat een briljante voetballer kenmerkt, dan zullen de selectieprocedures voor briljante onderzoekers al even elitair moeten zijn!'. Met veel plezier kan hij voorbeelden geven van het gebrek aan medewerking die alle onderzoekers die wat nieuws, wat ongebruikelijks willen, ondervinden. Zo wees hij er op dat indertijd Zernike, die later een Nobelprijs kreeg voor de fasencontrastmicroscop, door het college van curatoren de aanschaf van een microscoop geweigerd werd omdat hij een theoretisch natuurkundige was. Tevens wees hij er in 1983 op dat onze promovendi, die tot de knapste koppen van ons volk gerekend moeten worden, volgens het nieuwe stelsel aangesteld zouden worden op een salaris dat onder het minimumloon ligt. 'De beloning die ze krijgen geeft een indruk van de waardering die men in dit land voor wetenschappelijk onderzoek heeft'. We gaan nu, zo'n 20 jaar later, zien tot welke onvoorstelbare problemen dit bezuinigingsbeleid voor de universiteiten zal gaan leiden.

De wetenschap zal De Wieds grootmoeder dus niet in gedachten hebben gehad toen ze zei 'Als je geluk hebt en hersens, dan verdien je tweemaal zoveel'.

**Dick Swaab** is directeur van het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek en hoogleraar Neurobiologie.

### **Besproken boeken:**

*Dertien in een dozijn*. **David de Wied**. Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, Utrecht, 1990.