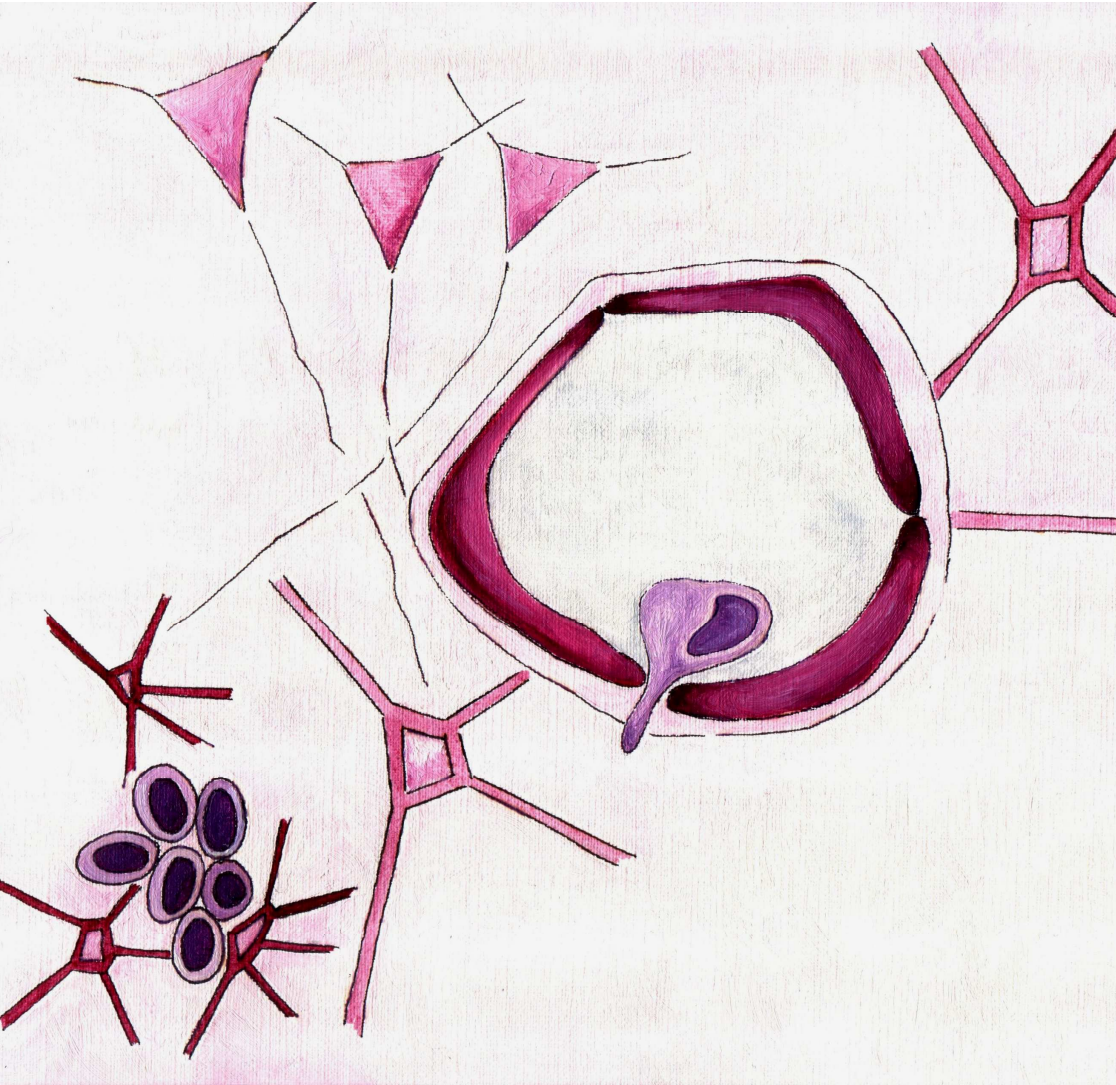


Deltawerken van het brein

prof.dr. H.E. de Vries

VU Medisch Centrum



Deltawerken van het brein

prof.dr. H.E. de Vries

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Neuroimmunologie, in het bijzonder de functie van bloed-hersen barrière, aan de faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit Amsterdam/ VU Medisch Centrum op 17 februari 2012.

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte aanwezigen

Als we vanuit de lucht naar Nederland kijken zien we een lange kustlijn en veel waterwegen. Nederlanders hebben een bijzondere relatie met het water. De lage landen zijn wereldberoemd om de innovatieve manieren waarmee het gevecht met het water wordt aangegaan; door het ophogen van de duinen en het plaatsen van dijken en vooral door de bouw van de deltawerken, die actief het waterpeil controleren. Waterschappen houden continue de stand van zaken in de gaten en grijpen in als er een bedreigende situatie ontstaat. Op deze wijze wordt Nederland voortdurend beschermd tegen dreigende overstromingen.

De continue waakzaamheid tegen overstromingen in Nederland is in hoge mate vergelijkbaar met hoe ons brein beschermd wordt. Vandaag neem ik u mee op een reis door het landschap van het brein. Ik laat u niet de bezienswaardigheden zien, zoals vermeld in reisgidsen, maar ik wijs u de hekwerken en pompsystemen in de bloedvaten in het brein die overstromingen tegengaan.

Ik laat u ook kennismaken met de sluiswachters in het brein, die de bloedvaten controleren. Dit alles bij elkaar zorgt ervoor dat het hersenlandschap mooi en beheersbaar blijft. Ik zal proberen duidelijk te maken wat mijn fascinatie is voor dit complexe netwerk en u uitleggen dat een verminderd onderhoud kan leiden tot een diversiteit van ziektebeelden.

Allereerst het brein

Het brein ofwel de hersenen: dit orgaan staat enorm in de belangstelling en heeft zelfs de ‘decade of the brain’ uitgelokt begin jaren '90. Nog steeds worden de neurowetenschappen doorlopend gepopulariseerd voor een breed publiek.

U weet wellicht dat ons denken en bewegen bestuurd wordt vanuit de hersenen en dat hierbij zenuwcellen, ook wel neuronen genoemd, een signaal geven dat vervolgens zijn weg aflegt via de zenuwuitloper, naar de plaats van bestemming. Mogelijk denkt u dat ons brein alleen bestaat uit zenuwcellen. Hoewel de zenuwcellen inderdaad de belangrijkste cellen zijn die ons besturen, vormen ze slechts 10% van het totale volume van ons brein.

Het overgrote deel van ons hersenvolume wordt gevormd door verschillende celtypes, vaak samengevat met de term glia, ofwel glue (lijmstof). Gliacellen zijn ontdekt door de hersenonderzoeker Ramon Y Cajal, die een puur ondersteunende rol toeschreef aan deze cellen. Door onderzoek is echter duidelijk geworden dat gliacellen veel meer bieden dan ondersteuning alleen.

Er zijn 3 soorten glia cellen, de oligodendrocyten, de astrocyten en de microglia cellen. Elk van die soorten heeft een belangrijke functie in het optimaal laten werken van het brein. Zo wikkelen oligodendrocyten een dikke isolatielaag, myeline, om de zenuwuitlopers. Ze beschermen zo de zenuwcellen en zorgen voor een snelle signaaloverdracht.

Stervormige cellen, ook wel astrocyten genoemd, vormen ruim 70% van het volume van ons brein. Vergelijkbaar met zenuwcellen, hebben astrocyten ook lange uitlopers waarmee ze niet alleen contact houden met elkaar, maar ook met zenuwcellen. Ze geven de zenuwcellen zo signalen door. De astrocyten vormen een uitgebreid en zeer

dynamisch netwerk en voeden de zenuwcellen met belangrijke stoffen, zoals groeifactoren.

Tot slot vinden we in het brein ook cellen die afstammen van het immuunsysteem, de microglia. Deze cellen houden de “alarmtoestand” van het brein in de gaten en reageren op onregelmatigheden.

Al deze cellen zijn voortdurend met elkaar in gesprek en vormen een reusachtig netwerk, vergelijkbaar met de complexe intensiteit van de huidige sociale media. Alleen door een nauw en regionaal specifiek samenspel van al deze cellen, kunnen de zenuwcellen hun werk goed uitoefenen.

Bloedvaten in het brein

U kunt zich voorstellen dat het controleren van ons denken en bewegen veel energie vraagt van ons lichaam. Het is ook niet voor niets dat minstens een vijfde deel van de hoeveelheid zuurstof en glucose in ons bloed, actief naar het brein wordt getransporteerd. Dit is vele malen meer dan wat andere organen in ons lichaam aan energie vragen, terwijl de hersenen misschien slechts 2% van ons lichaamsgewicht zijn.

Om aan deze vraag te voldoen is het brein zeer rijk doorbloed. Het bloedvatennetwerk bestaat uit een complex netwerk van grote, maar vooral ook talrijke kleine bloedvaten, ook wel capillairen genoemd (*Figuur 1*).



Figuur 1: De hersenen zijn zeer rijk doorbloed. Hier ziet u de dichtheid van het vaatbed in de hersenen van een volwassen mens. (bron: dr.Pieter Gaillard, to-BBB technologies BV).

Om u een idee te geven van de hoeveelheid bloedvaten: als we alle bloedvaten uit het brein achter elkaar leggen, zou dit een weg vormen van meer dan 600 km lang, wat vergelijkbaar is met de afstand van hier in Amsterdam naar Berlijn.

De bloedtoevoer past zich aan aan de lokale activiteit van de zenuwcellen. Dit betekent dat als een hersengebied actief is, de bloedtoevoer naar dit gebied en de opname van glucose ter plekke toeneemt. Omgekeerd geldt ook: een zenuwcel kan alleen actief zijn als er voldoende zuurstof en voedingsstoffen aangevoerd worden.

Deltawerken van het brein

Verstoringen in het milieu van het brein hebben grote gevolgen voor het functioneren van mens en dier. Dit delicate evenwicht wordt actief in stand gehouden. Om dit te bereiken zijn onze hersenen afgeschermd van de rest van het lichaam, vergelijkbaar met de deltawerken die het land erachter beschermen.

De bloedvaten in het brein zijn speciaal. Ze zijn ondoordringbaar voor cellen en stoffen uit het bloed en kunnen gevaarlijke stoffen met harde hand verwijderen. Dit noemen we de bloed-hersen barrière.

Hoe wordt deze barrière gevormd? Deze langgerekte endotheelcellen vormen een hechte laag waar geen gaten tussen zitten en vormen als het ware een dijk. De endotheelcellen zijn door stevige hekwerken aan elkaar bevestigd, die ondoordringbaar zijn voor stoffen of cellen vanuit het bloed.

De hekwerken zorgen er echter ook voor dat stoffen die uit de hersenen verwijderd moeten worden, tegengehouden worden. Dit kan leiden tot een ongezonde situatie. Om ervoor te zorgen dat stoffen wel het brein uit kunnen, heeft het endotheel pompsystemen. Er zijn wel meer dan 50 verschillende pompsystemen actief in het endotheel. Stoffen die toch binnendringen –zoals kwelwater onder dijken door- worden er uitgepompt, terug de bloedbaan in. Daarnaast zorgen andere pompsystemen ervoor dat de signaalstoffen die door zenuwcellen gemaakt worden, over de dijk uit de hersenen gepompt worden, zodat de zenuwcel activiteit op tijd stopt. Dit alles is in hoge mate vergelijkbaar met de complexe werking van de deltawerken, die ook gecontroleerd tweerichtingsverkeer mogelijk maakt.

Om ervoor te zorgen dat de hersenen ondanks de aanwezigheid van de barrière de nodige voedingsstoffen krijgen, hebben de endotheelcellen allerlei draaideuren ontwikkeld die energiedragers als glucose uit de bloedbaan naar het brein transporteren.

Vangarmen grijpen aan de bloedkant de stof vast en trekken het door de cel heen, naar het brein toe, waar het intact op de plaats van bestemming aankomt. Op deze elegante manier worden de cellen in de hersenen voorzien van het benodigde voedingsstoffen en worden indringers zoals de cellen uit de bloedbaan tegengehouden.

Geneesmiddelen transport

De bloed-hersen barrière heeft ook een nadeel. Medicijnen die hun werking in de hersenen moeten uitoefenen slagen er nauwelijks in om op de plaats van bestemming te komen. De barrière vormt daardoor een groot struikelblok voor de behandeling van ziekten achter een intacte barrière, zoals sommige hersentumoren, ontstekingen en/of infecties in de hersenen, maar ook stapelingsziekten, schizofrenie en epilepsie. De

barrière is niet alleen in staat geneesmiddelen tegen te houden, maar pompt ook actief psychofarmaca en cytostatica de hersenen uit.

Om geneesmiddelen toch in het brein te krijgen worden methodes bestudeerd om de barrière te misleiden. Hierbij wordt handig gebruik gemaakt van de eerder beschreven draaideuren die voedingsstoffen de hersenen inbrengen. Geneesmiddelen kunnen zodanig veranderd worden, dat ze lijken op iets wat door die draaideur mag en niet als afval herkend wordt.

Een andere truc is om geneesmiddelen te verpakken in vetbolletjes, liposomen, die op het oppervlak moleculen hebben, die door de draaideur mogen en actief naar binnen worden geholpen. Hoewel deze manieren nog niet uitgebreid toepasbaar zijn voor patiënten, zijn er al wel veelbelovende resultaten geboekt. Een aantal biotechnologie bedrijven, waaronder het Leidse to-BBB, hebben zich hierin gespecialiseerd. Ik ben blij met onze samenwerking om beter inzicht te krijgen in hoe we op succesvolle wijze gericht geneesmiddelen in het brein kunnen bezorgen.

De geschiedenis van de bloed-hersen barrière

De ontdekking van het bestaan van de barrière tussen bloed en hersenen is eigenlijk nog zeer jong en komt voort uit studies aan het einde van de 19^{de}, begin 20ste eeuw. De latere Nobelprijswinnaar Paul Ehrlich was geïnteresseerd in het zichtbaar maken van de doorbloeding van verschillende organen. Om dit nader te bestuderen injecteerde hij een blauwe kleurstof, Evans Blue, in proefdieren.

Tot zijn verbazing vond hij de blauwe kleurstof terug in ieder orgaan, behalve in de hersenen. Hij wist dat destijds aan het feit dat het brein de kleurstof niet kon binden. Zijn student en opvolger, Edwin Goldmann, liet in 1913 echter zien dat deze conclusie niet klopte. Hij voerde het experiment in omgekeerde richting uit en injecteerde de kleurstof direct in het brein. Hij zag dat alleen de hersenen blauw kleurden en niet de rest van het lichaam wat de aanwezigheid van een fysieke barrière aantoonde.

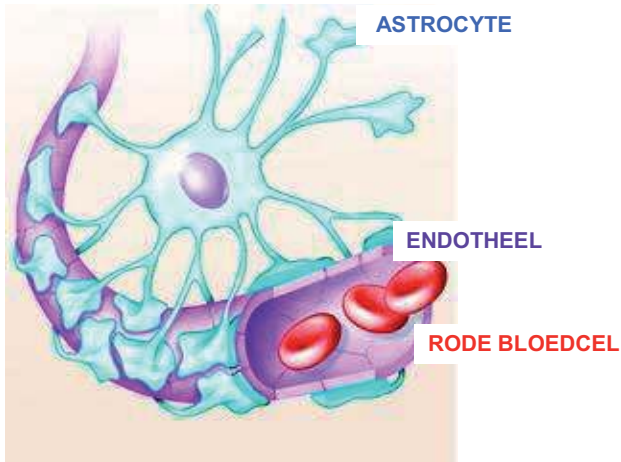
Met deze experimenten was de basis gelegd voor het ontdekken van de complexiteit van de barrière tussen het bloed en het brein. Transplantatie experimenten toonden vervolgens aan dat deze bijzondere barrière alleen gevormd wordt in de bloedvaten in de hersenen. Zodra de endotheelcellen van de bloedvaten uit het brein niet in de omgeving zijn van de eerder genoemde glia cellen, verliezen de endotheelcellen de barrière eigenschappen.

Tijdens de ontwikkeling van het brein in een embryo wordt de barrière langzaam gevormd. Pas na de geboorte is er een volledige en goed werkende barrière. De processen die voor de ontwikkeling van de barrière zorgen zijn nog lang niet begrepen. Onderzoek van Mark Mizze, promovendus in mijn onderzoeksgroep, laat zien dat tijdens bepaalde fases van de vorming van de barrière het endotheel ontvankelijk is voor retinol zuur afkomstig uit vitamine A, waardoor de aanleg van de hekwerken en de pompsystemen plaatsvindt.

Het goed werken van de barrière vergt voortdurend onderhoud. Meerdere cellen omringen de bloedvaten in het brein en versterken de barrière. Al die cellen bij elkaar wordt ook wel de neuro-vasculaire eenheid genoemd (Figuur 2).

Studies hebben aangetoond dat in het volwassen brein de eerder genoemde astrocyten voornamelijk de kwaliteitscontrole uitvoeren en het onderhoud plegen. Door het volledig omkleden van de bloedvaten met uitlopers, de astrocyte eindvoetjes worden de

endotheelcellen voortdurend geprikkeld om de barrière in stand te houden. In samenwerking met collega's uit Montreal Canada hebben we recent in een publicatie in *Science* aan kunnen tonen dat astrocyten lokaal factoren uitscheiden die ervoor zorgen dat de endotheelcellen voortdurend opdrachten krijgen om de hekwerven en pompsystemen goed te regelen.



Figuur 2: Overzicht van de opbouw van de bloedvaten in de hersenen. De bloedvaten in het brein worden aan de binnenkant bekleed met zogenaamde endotheel cellen. Astrocyten projecten hun uitlopers op de bloedvaten en houden zo de barrière in stand. Het samenspel van de omringende cellen wordt ook wel de neuro-vasculaire eenheid genoemd.

Ziekten in de hersenen

Een goede controle van de deltawerken van het brein is van groot belang. Ongecontroleerde opening van de sluisen kan leiden tot lokale overstroming van het achterliggende land en grote overlast veroorzaken.

Een van de ziektebeelden waarbij de werking van de deltawerken van het brein ernstig verstoord raakt, is multiple sclerose (MS). Bij MS wordt het achterliggende hersenlandschap overspoeld met stoffen uit het bloed die schadelijk zijn voor de zenuwcellen. Uit werk van Ine Vos weten we dat de hekwerven bij MS continue op een kier staan. Gijs Kooij toonde tijdens zijn promotieonderzoek aan dat de pompsystemen defect raken, waardoor de hersenen niet langer beschermd zijn.

Bij MS kunnen, door een nog onbekende oorzaak, ontstekingsstoffen en cellen van het immuunsysteem toegang krijgen tot het brein en daar schade aanrichten. Tijdens het ontstaan van ontstekingsplekken in het brein spelen verschillende soorten witte

bloedcellen een rol. De zogenaamde T-cellen vallen het lichaamseigen myeline, de isolatielaag rond de zenuwuitlopers, aan. In een latere fase komen er andere witte bloedcellen, monocytogenoemd, binnen die we zodra ze in de hersenen zijn macrofagen (grote eters) noemen. In MS eten deze cellen de myeline laag op en maken stoffen die de zenuwuitlopers beschadigen.

Het zichtbaar maken van de aanwezigheid van ontstekingscellen is van groot belang om het verloop van de ziekte te voorspellen en het gunstige effect van nieuwe mogelijke geneesmiddelen te laten zien. Promovendi Sarah Floris en Raoul Oude Engberink zijn door middel van magnetische resonantie imaging (MRI)-studies, waarbij gebruik werd gemaakt van een contrastmiddel gebaseerd op ijzer, in staat geweest om ontstekingscellen als zwarte vlekjes zichtbaar te maken in de hersenen van dieren met experimentele MS. In samenwerking met de groep van professor Frederik Barkhof afdeling Radiologie hebben we deze resultaten succesvol vertaald naar de patiënt. MRI studies met dit ijzercontrastmiddel maakte ook de ophoping van ontstekingscellen in de hersenen van MS-patiënten zichtbaar.

Hoe komen cellen over de normaal dichte barrière? Tijdens MS aanvallen ontstaan ontstekingsplekken in de hersenen. Op deze plekken is het endotheel ontstoken en raakt de barrière verzwakt. Het endotheel maakt nu hechtingsmoleculen aan op het celoppervlak, zogenaamde adhesiemoleculen. Ontstekingscellen herkennen de eiwitten en hechten zich eraan. Vervolgens gaan ze op zoek naar een plek waar ze de verzwakte hekwerven kunnen passeren. Het endotheel speelt hierbij een actieve rol; het vangt de ontstekingscel. Arie Reijkerk en Sipke Dijkstra lieten zien dat door het vasthechten van de ontstekingscellen de endotheelcellen allerlei signalen krijgen om de hekwerven te openen, zodat de ontstekingscel erdoor heen kan.

Monocytogenoemde cellen zijn open zelf de barrière. Zij maken, als ze zich vasthechten aan het endotheel, schadelijke zuurstofverbindingen aan. Deze zuurstofradicalen slaan gaten in de dijk en de sluisdeuren oxideren. Cellen en ontstekingsfactoren hebben zo vrij spel. Eenmaal in de hersenen gaan deze cellen door met het maken van zuurstofradicalen en beschadigen zo de zenuwuitlopers en het myeline. Onderzoek van Jack van Horsen, toonde aan dat er veel oxidatieve schade is in de hersenen van MS-patiënten. Werk van Jerome Hendriks en Gerty Schreibelet liet zien dat het wegvangen van zuurstofradicalen door anti-oxidanten een sterk remmend effect heeft op het ontstaan van nieuwe ontstekingshaarden. Ook wordt er minder myeline afgebroken.

In de ontstekingsplekken nemen ook de astrocyten deel aan het ziekteproces door zich te delen en op te zwellen. Op die manier gaan ze mogelijk herstel tegen. Onderzoek van promovendi Ruben van Doorn en Philip Nijland laat zien dat deze reactieve astrocyten niet langer bescherming bieden, maar juist stoffen maken die de barrière ernstig verstoren. Hierdoor verergert de ontsteking.

Het behandelen van MS gebeurt tot op de dag van vandaag met het bestrijden van de ontsteking. Deze middelen gaan echter de toenemende invaliditeit van patiënten in de loop van de jaren niet volledig tegen. Er is dus meer aan de hand. Een mogelijke verklaring is dat de zenuwcellen al in een vroeg stadium onherstelbaar beschadigd worden, dit noemen we het neurodegeneratieproces.

Binnen het MS Centrum Amsterdam van het VUmc bestuderen we, dankzij een programmasubsidie van de Stichting MS Research, het proces van neurodegeneratie bij MS. Onderzoek zal zich richten op het eerst beter begrijpen van neurodegeneratie bij MS

en de gevolgen ervan voor de patiënt, om vervolgens nieuwe manieren te vinden om dit tegen te gaan.

Een mogelijke strategie is het versterken van de deltawerken van het brein, zodat het endotheel lokaal minder kwetsbaar wordt en resistent wordt zodat de aangedane neuronen beter gevoed worden en het proces van beschadigingen tot stilstand wordt gebracht.

Toekomst

Het onderzoek van de afgelopen jaren heeft ons veel geleerd over wat er mis gaat in de controle van de deltawerken van het brein tijdens MS. Een verstoorde barrière vinden we echter niet alleen tijdens de ontstekingen in de hersenen zoals bij MS.

Ook na een hersenbloeding, na een hersentrauma, tijdens epileptische aanvallen, tijdens veroudering en bij verschillende vormen van dementie is de barrière fragiel en kwetsbaar en mogelijk ontstoken. Tevens kan de barrière ernstig verstoord zijn bij een aantal hersentumoren. Dit alles leidt tot de overstroming van het achterliggende hersenlandschap met schadelijke gevolgen.

Afnemende dynamiek van het bloedvatsysteem leidt tot verminderende doorbloeding van hersengebieden. Als de doorbloeding en daardoor de toevoer van voedingsstoffen minder wordt, kan dat gevolgen hebben voor het goed werken van de zenuwcellen. Dit kan geheugenproblemen teweeg brengen.

Om neurologische aandoeningen zoals MS, de ziekte van Alzheimer, een beroerte of epileptische aanvallen in de toekomst beter te kunnen behandelen, maar ook om gezond ouder te kunnen worden, is het van groot belang om te begrijpen hoe we de bloed-hersen barrière kunnen versterken. Zeker met de toenemende vergrijzing.

Hiervoor moeten we eerst beter inzicht krijgen in de veranderingen in de neurovasculaire eenheid die plaatsvinden tijdens ziekten; ofwel hoe verandert het samenspel tussen alle spelers in het barrière team.

Daarnaast is het belangrijk om te begrijpen hoe de barrière wordt opgebouwd en te ontdekken welke cellen in de neurovasculaire eenheid ervoor zorgen dat de barrière de barrière blijft. In het vinden van opbouw van de barrière en de communicatie in de neurovasculaire eenheid zit mogelijk de sleutel te komen niet alleen nieuwe behandelingen maar ook tot strategieën om geneesmiddelen het brein in te krijgen.

Meer onderzoek naar hoe de barrière gevormd en onderhouden wordt is nodig. Recent werk in onze experimentele modellen voor de barrière levert al een deel van de genetische code die nodig is om een sterke barrière te maken. Gezamenlijk onderzoek met Elizabeth van der Kam van Abbott Pharma heeft al een aantal stoffen opgeleverd die de barrière van buitenaf kunnen versterken.

Onze grote uitdaging voor de toekomst is de vertaling van de resultaten van ons onderzoek naar iets wat de behandeling voor neurologische patiënten dichterbij brengt.

Toepassing van geavanceerde imagingtechnieken, zoals een combinatie van PET met MRI, zal hierbij zeker helpen. Niet alleen zal dit in de toekomst inzichten opleveren over de veranderingen in de dynamiek van de barrière tijdens ziekte, maar het zal ook een voorspellende waarde hebben voor de werkzaamheid van een therapie.

Door de toekenning van mijn leerstoel zal het onderzoek naar het belang van de bloed-hersen barrière geïntensiveerd worden. De Stichting BBB Netwerk die ik heb opgericht samen met Arie Reijerkerk, Pieter Gaillard en Liesbeth de Lange zal een prachtig

platform vormen om onderzoek naar de bloed-hersenbarrière binnen en buiten Nederland verder te versterken en te integreren.

Bredere context

Wetenschappelijk onderzoek heeft in deze tijd te maken met een snel veranderende onderzoeksfinanciering. Onderzoekers ervaren de gevolgen van de economische crisis. Niet alleen de universiteiten zelf, maar ook organisaties als NWO en de collectebusfondsen ontvangen minder geld voor wetenschappelijk onderzoek. Door het instellen van de zogenaamde Topsectoren door de overheid zal het wetenschappelijke landschap binnen Nederland op een andere wijze gefinancierd gaan worden. Dit dwingt onderzoekers tot een andere vorm van kennisbenutting, maar zet ook de financiële ondersteuning voor onderzoek dat niet direct toepasbaar is onder druk. Onderzoekers worden zich in toenemende mate meer bewust van de waarde van hun bevindingen. Naast het publiceren leren ze hun verworven kennis en resultaten op andere wijze te exploiteren. Dit zgn. valoriseren opent deuren voor meer publiek-private samenwerkingen. Het dichten van de kloof tussen de academische onderzoeksgroepen en de industrie is hiervoor nodig en wordt nu ook gestimuleerd door de overheid. Samenwerking met industriële partners kan ertoe leiden dat onze ontdekkingen daadwerkelijk omgezet worden tot de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden. Dit vereist een goed partnerschap tussen de onderzoekers en industrie, waarbij beide partijen kennis uitwisselen met als gezamenlijk doel tot een betere behandeling te komen voor de patiënt.

Ondanks de hoge verwachtingen is voorzichtigheid geboden ten aanzien van de snelle toepasbaarheid van onderzoeksresultaten. Belangrijk is te begrijpen dat de vertaling van bench to bedside, ofwel van wat we ontdekken in het lab tot wat het betekent voor de patiënt een proces van minstens 10 jaar kan zijn. Daarna kost de ontwikkeling van succesvolle therapieën en of delivery systemen voor geneesmiddelen ook nog vele jaren. Als onderzoekers zullen we waakzaam moeten blijven dat naast dit meer toegepaste onderzoek er ruimte blijft voor het ontdekken hoe dingen werken, het meer vrije onderzoek. Een open mind naar het vinden van nieuwe mechanismen door meer basaal onderzoek leert ons veel over ziektes en nieuwe wegen voor oplossingen hiervoor. Om dit soort onderzoek de aandacht te geven die het verdient, zullen onderzoekers blijvend het nut en de waarde van hun resultaten vanuit het laboratorium moeten vertalen naar mens en maatschappij. Het is daarvoor belangrijk dat we aan patiënten uitleggen wat onze bevindingen kunnen betekenen voor de ziekte en mogelijke behandeling. Alleen op die manier kunnen we patiënten blijvend betrekken in ons onderzoek en mogelijke financiering hiervan. Als voorbeeld noem ik hier de actie van MS patiënte Conny en haar man Andre die door Europa fietsten om meer aandacht te vragen en geld te krijgen voor het basale onderzoek naar MS; een initiatief waar ik erg blij mee ben.

Dankwoord

Aan het eind van mijn rede gekomen wil ik graag een aantal mensen bedanken die hebben bijgedragen aan mijn loopbaan en mijn benoeming. Ik dank het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het VU universitair medisch centrum, evenals de leden van mijn benoemingscommissie, voor het in mij gestelde vertrouwen.

Daarnaast is er een groot aantal mensen dat in bijzondere mate hebben bijgedragen aan het feit dat ik vandaag hier sta. Als allereerste professor Christien Dijkstra; Christien, ik ben je zeer dankbaar voor je inspanningen voor mijn benoeming en je coaching van de afgelopen jaren. Ik ben blij dat je mij destijds naar Amsterdam hebt uitgenodigd om het MS onderzoek binnen de afdeling uit te breiden. Ik heb bewondering voor hoe jij de afdeling leidt. Dankzij jouw visie is de afdeling MCBI een afdeling waar een uitstekend onderzoeksklimaat heerst en waar iedereen op een prettige wijze wetenschap bedrijft en op betrokken wijze onderwijs geeft. Ik weet zeker dat we samen nog goede tijden beleven op neuro-immunologische congressen.

Beste leden en ex-leden van mijn onderzoeksgroep waarvan ik een aantal tijdens mijn rede heb genoemd; dank jullie wel voor de inzet voor het onderzoek, de goede samenwerking en de fantastische sfeer en humor binnen de groep. Ik ben jullie ook zeer dankbaar voor het altijd kritisch meedenken met andermans werk, bereidheid elkaar te steunen en ook om het feit dat onderzoekers uit andere instituten altijd welkom zijn en opgenomen worden in de groep. Hier wil ik de analisten binnen de groep Susanne van der Pol, Joost Drexhage, Wouter Kamphuis, Bert van het Hof en tot voor kort Kim Lakeman speciaal noemen, veel dank voor jullie multi-inzetbaarheid op de vele projecten binnen de groep. Alle MCBI-ers; dank voor het fijne werkklimaat, de goede discussies en de samenwerkingen.

Alle mensen binnen het MS centrum Amsterdam, en vooral Chris Polman, Paul van der Valk, Christien Dijkstra en Frederik Barkhof; dankzij jullie inspanningen behoort het MS centrum Amsterdam tot een van de beste MS centra in de wereld, een enorme prestatie. Ik ben er trots op om hier deel van uit te maken.

Daarbij noem ik ook Jeroen Geurts, Hugo Vrenken en Joep Killestein en de prettige samenwerking binnen de huidige programmasubsidie. We zullen als 2^{de} generatie het onderzoek binnen het MS centrum Amsterdam op multi-disciplinaire wijze vorm geven met als doel om neurodegeneratie in MS te begrijpen en tegen te kunnen gaan. Tevens wil ik hierbij dank zeggen aan de Stichting MS research die in grote mate aan dit succes heeft bijgedragen.

Leden van de Neuroscience campus Amsterdam en vooral directeur Arjen Brussaard; het is indrukwekkend hoe je de verschillende neurowetenschappelijke afdelingen succesvol onder de NCA vlag weet te laten werken. Het NCA is een belangrijke katalysator voor samenwerking tussen het onderzoek aan de labtafels en de kliniek. Met name bedank ik Annemieke Rozemuller voor de prettige samenwerking op gebied van het Alzheimer onderzoek.

In de afgelopen jaren heb ik met diverse mensen uit andere onderzoeksgroepen zeer prettig samengewerkt welke ik hier helaas niet allemaal apart kan bedanken, maar ik wil hier Rick Dijkhuizen, Erwin Blezer, Lisette Deddens en Geralda van Tilborg van het

UMC Utrecht bedanken voor de samenwerking om moleculaire en cellulaire imaging van ontstekingen in de hersenen mogelijk te maken.

Tot slot, ik ben mijn vrienden en familie dankbaar: mijn oude paranimfen Anne en Martijn. Vandaag zitten jullie niet naast mij zoals zoveel jaar geleden maar wie had dat destijds gedacht. Toon en Johan, Femke en Harry; dank voor alle liefde en dat we ondanks het feit dat we niet meer in het Utrechtse wonen we zulke goede vrienden zijn gebleven. Dank aan Liesbeth en Erik, het wordt weer tijd voor de wetenschapsquiz. Annette en Erik, Annette dank dat je mij bij wil staan met raad en daad vandaag en de gezelligheid binnen en buiten Weesp.

Helaas zijn mijn beide ouders niet meer in staat dit mee te maken. Adri, ik ben blij dat je in ons leven bent gekomen; Peter en Ria, dank jullie wel voor de onvoorwaardelijke steun en de liefde, jullie zijn de beste schoonouders die ik me kan wensen.

Maar het allerbelangrijkste zijn toch wel de drie personen op de 1ste rij, Eric en mijn fantastische dochters Nora en Fenna; zonder jullie liefde en steun was dit nooit gelukt; dank jullie wel voor alles.

Ik heb gezegd.

Elga

