

Waar het bloed kruipt...

Tangelder, G.W.J.M.

Gepubliceerd: 01/01/1994

Document Version

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the author's version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Tangelder, G. W. J. M. (1994). Waar het bloed kruipt... Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

WAAR HET BLOED KRUIPT...

INTREEREDE

Prof.dr. G.W.J.M. Tangelder



Technische Universiteit Eindhoven

INTREEREDE

Uitgesproken op 24 juni 1994
aan de
Technische Universiteit Eindhoven

Prof.dr. G.W.J.M. Tangelder

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren,

Fysiologie

Fysiologie van de mens is de wetenschap die zich bezighoudt met het functioneren van ons lichaam. Doel is om van molecuul tot individu de werkzame mechanismen te begrijpen, waar mogelijk in termen van natuurkundige en scheikundige wetmatigheden. Het wezen van de fysiologie is echter dat het geheel meer is dan de som der delen. Mensen, muizen en muggen bestaan alle drie uit quarks en elektronen, en gehoorzamen allemaal de wetten van de koolstofchemie. Toch is een aantal verschillen in één oogopslag duidelijk. Waar een organisme zijn geheimen minder makkelijk bloot geeft, steunt de fysiologie van oudsher op het experiment. Het is nu mogelijk geworden dit ook te richten op de wortels van het individu. De ware uitdaging ligt echter niet in het toepassen van nieuwe moleculair-biologische technieken, maar in het behoud van het zicht op de bomen waar deze wortels aan vast zitten, en op het bos als geheel. Met alleen maar noten, zonder melodie, is de muziek eruit.

Een belangrijk onderdeel van de medische fysiologie is de studie van verstoringen in het normale functio-

neren. Voor het experimenteel ontrafelen van mechanismen van ziekte werkt een regelmatig contact, of beter nog, een duidelijk gestructureerde samenwerking, tussen fysiologen en curatief werkzame artsen zeer bevruchtend. Vandaag de dag is dit eigenlijk een *conditio sine qua non*, nu de meeste fysiologen zelf geen medische opleiding meer hebben genoten. Van de andere kant leert de ervaring dat inbreng van fysiologen in patiëntgebonden onderzoek de kwaliteit hiervan duidelijk verbetert. Voor toekomstig klinisch onderzoek in Nederland is het goed er bewust naar te streven om aanstaande specialisten tijdens hun promotieonderzoek intensief te confronteren met fysiologisch denken en experimenteren.

Fysiologie is een sleuteldiscipline in de medische opleiding. Naast artsen hebben natuurkundigen traditioneel een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van dit vakgebied. Een aantal van de eerste fysiologen was getraind zowel in de geneeskunde als in de natuurkunde. Voorbeelden zijn Jean Poiseuille, een van de vaders van de stromingsleer, en Thomas Young, die naast het golfkarakter van het licht ook de elasticiteit van grote bloedvaten onderzocht. Tegen deze achtergrond is het voor mij een eer om vanuit de faculteit Technische Natuurkunde hier in Eindhoven werkzaam te mogen zijn

op het vakgebied "Fysiologie, in het bijzonder in relatie tot stroming en reologie".

Van de kant van de studenten van de Technische Universiteit is er een duidelijke belangstelling. Dit jaar is het vak fysiologische systemen voor de zesde maal gegeven. De laatste twee jaar ligt het aantal deelnemende studenten tussen de 60 en de 70. Het betreft studenten werktuigbouwkunde die zich willen specialiseren in het ontwerpen van medische technologie, studenten technische natuurkunde die later als klinisch fysicus in een ziekenhuis willen werken, en anderen. Zij doen via dit vak de nodige kennis op over het menselijk lichaam en maken een begin met het leren van een andere taal. Deze taal, het medisch jargon, is nodig om later in een medisch team te kunnen werken en communiceren. Voor de andere studenten is nieuwsgierigheid vaak een motivatie. Zij willen zien hoe in ons lichaam technische problemen zijn opgelost: "natura docet" en "natura artis magistra". Zo helpt de fysiologie hen om de verwondering en waardering te smaken voor de doelmatigheid, kunstzinnigheid en creatieve intelligentie van moeder natuur.

Bloed en stroming

Goed universitair onderwijs vraagt ondersteuning door en integratie

met wetenschappelijk onderzoek. Mijn taakopdracht luidt het verrichten van onderzoek naar stromingsverschijnselen in bloedvaten. Gelet op de plannen daarvoor, waarover straks meer, en het stromingsonderzoek in Maastricht waaraan ik een bijdrage heb mogen leveren, heb ik als titel voor deze oratie gekozen: "waar het bloed kruipt ...". Omdat bloed ook kruipt waar het niet gaan kan, stelt deze titel mij tevens in staat om in het tweede deel van mijn rede het onderwerp te verplaatsen naar een ander interesseveld namelijk ons bewustzijn.

Bloed is een ingewikkelde vloeistof. In een eiwitbevattende oplossing bevinden zich 3 typen cellen: als meest voorkomende de rode bloedcellen, als kleinste het bloedplaatje en als grootste de witte bloedcel. Bestuderen we het gedrag van bloed buiten het lichaam, dan bedrijven we reologie. Laten we daarbij het bloed eerst snel bewegen en dan steeds langzamer, dan zien we de stroperigheid of viscositeit van het kruipende bloed explosief toenemen. Bloed illustreert hiermee het gedrag van vrijwel alle systemen in het lichaam. Bestudeer je als ingenieur fysiologische systemen dan geldt als vuistregel: niets in het lijf is lineair.

De tweede vuistregel luidt: wees dubbel voorzichtig met het vertalen van verkregen resultaten naar vergelijkbare of andere situaties in

het lijf. Het zojuist beschreven experiment bijvoorbeeld over de stroperigheid van kruipend bloed mag niet vertaald worden naar het kruipen van bloed in kleine bloedvaten. Daar heersen weer andere wetten. Niet alleen tussen verschillende diersoorten, ook binnen één lichaam en zelfs binnen één weefsel kunnen er duidelijke verschillen bestaan in het functioneren van bijvoorbeeld hetzelfde celtype. Van de enorme variatie aanwezig binnen ieder levend organisme zal ik U een aantal voorbeelden geven tijdens deze rede. Om subsidiegevers of wetenschappelijke tijdschriften te overtuigen van het belang van onze proeven of bevindingen, kan het echter wel eens nodig zijn om wat water bij de wijn te doen. Maar het is jammer dat de overheersende plaats van het begrip "nieuws-waarde" het verrichten van vergelijkende fysiologische studies ontmoedigt, niet alleen tussen diersoorten, maar soms zelfs tussen organen of andere organisatie-niveaus.

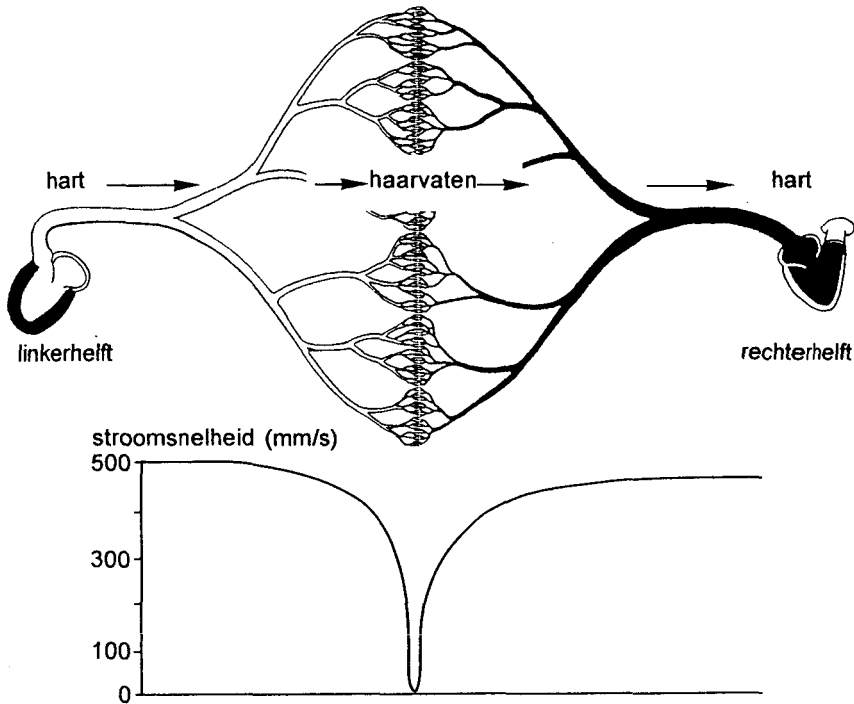
Om te begrijpen waar in het lichaam het bloed kruipt, gaan we eerst wat terug in de geschiedenis. In 1628 had William Harvey gepostuleerd dat het hart het bloed rondpompt in het lichaam. Zoals figuur 1 laat zien, keert het bloed, dat door de linkerkant van het hart is uitgepompt, na passage door de weefsels terug

naar het hart. Het terugkerende bloed komt in de rechter harthelft, die het vervolgens weer uitpompt naar de longen. Vandaar keert het bloed terug naar de linker harthelft, waarmee de cirkel rond is. De kleinste schakel in deze cirkel ontbrak echter nog: de gaatjes in het vlees. Deze gaatjes, de haarvaten, werden in 1661 ontdekt door Marcello Malpighi, die hiermee definitief de eeuwenoude theorie van Galenus omverwierp [1]. Voor zoveel stoutmoedigheid werd hij letterlijk in elkaar geslagen door twee collega-hoogleraren met hun assistenten, reden waarom hij van Bologna naar Rome verhuisde.

Microcirculatie

Gaande van het hart naar de haarvaten neemt vooral in de kleinere bloedvaten, samen genoemd de microcirculatie, de totale dwarsdoorsnede van het vaatbed enorm toe. De snelheid van het stromende bloed neemt hierdoor sterk af, zoals te zien is in figuur 1, net als een rivier die uitmondt in een wijdvertakt moeras. Doordat het bloed in de haarvaten kruipt met snelheden in de buurt van maar 1 millimeter per seconde, is er voldoende tijd beschikbaar om hier voedingsstoffen en afvalstoffen met het weefsel uit te wisselen. Dit is de belangrijkste functie van de bloeds-

[1] Roelandt JRTC: *The final proof of Harvey's theory. The discovery of the capillary circulation. The Thoraxcentre Journal 3/4, 19, 1991.*



Figuur 1: Bloed stroomt in het lichaam van het hart naar de haarvaten en terug. In de kleinere bloedvaten, de microcirculatie, kruipt het bloed.

omloop. Niet alleen in de kleine bloedvaatjes kruipt het bloed. Ook in de grote bloedvaten is er vlak in de buurt van de vaatwand een dun laagje bloed dat kruipt. Hier kom ik later nog op terug.

De eerste na Malpighi die daadwerkelijk door een microscoop het bloed heeft zien kruipen in deze kleine bloedvaatjes, was rond 1670 Antoni van Leeuwenhoek uit Delft [2]. De microscoop was toendertijd

net uitgevonden, maar was in feite nog niet meer dan een sterk vergroterende loep, een bolletje van glas. Om een goed beeld te krijgen moest je je oog er heel dicht tegenaan houden. Veel mensen kregen daar hoofdpijn van en konden het niet lang volhouden. Het verhaal gaat dat Antoni van Leeuwenhoek dit wel kon omdat hij mogelijk bijziend was. Met de moderne microscopen hoeft de onderzoeker van de microcirculatie gelukkig niet

[2] James J: *Light microscopic techniques in biology and medicine*. Martinus Nijhoff Medical Division, Amsterdam, 1976. ISBN 90-247-1900-3.

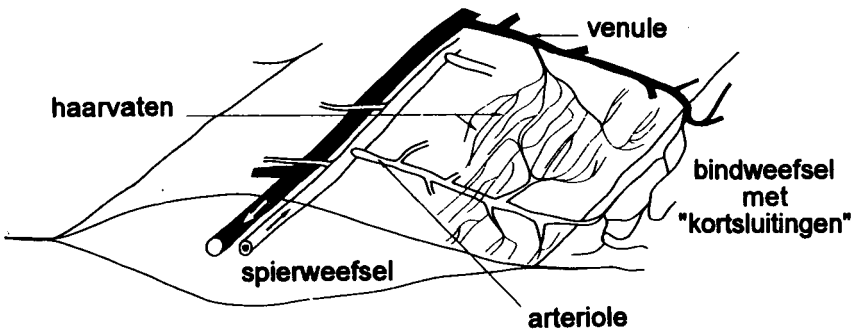
meer bijziend te zijn. Maar ook voor de wetenschapper van vandaag zijn de nieuwsgierigheid, het doorzettingsvermogen, de onbevangeheid en de nauwkeurigheid waarmee Antoni van Leeuwenhoek werkte, nog steeds waardevolle eigenschappen.

Antoni van Leeuwenhoek ontdekte dat er in levende organismen een onlosmakelijke samenhang bestaat tussen vorm en functie. Dit basisprincipe gaat ook op voor de microcirculatie. De architectuur ervan en andere eigenschappen zijn sterk aangepast aan de functie van het betreffende orgaan of weefsel. We kunnen stellen: een typisch microcirculatie-bed bestaat niet. Met deze kanttekening in het achterhoofd toont figuur 2 als voorbeeld een schema van het microcirculatie-bed in een skeletspier. Kleine slagader-tjes of arteriolen voeren het bloed aan en regelen de doorstroming van

de haarvaten. Vanuit de haarvaten komen de bloedcellen in kleine adertjes of venulen die het bloed weer afvoeren. Ongeveer de helft van het bloed dat in rust wordt aangevoerd, stroomt in deze skeletspier niet door de haarvaten, maar door wat bredere kortsluitingen tussen de arteriolen en venulen. Deze kortsluitingen liggen vooral in het bindweefsel dat de spiervezels omgeeft.

Witte bloedcellen en endotheel

Een van de voordelen van deze kortsluitingen is dat er minder witte bloedcellen de haarvaten verstoppen. Haarvaten zijn zo nauw dat de dikke witte bloedcellen er slechts met de grootste moeite doorheen geduwd kunnen worden, wat lang duurt. Omdat witte bloedcellen zo groot zijn, stromen ze in de aanvoerende arteriolen vooral in het midden. Zo vermijden ze de aftak-



Figuur 2: Schema van de microcirculatie in een skeletspier. In het omringende bindweefsel liggen bloedvatjes met ruimere diameter dan de haarvaten, als "kortsluitingen" tussen arteriolen en venulen.

kingen naar de haarvaten en gaan de meeste van hen via de kortsluitingen naar de venulen. Daar ligt hun werkterrein als het weefsel in gevaar dreigt te komen. Witte bloedcellen zijn de politieagenten van het lichaam. Hier in de venulen komen ze in dat geval uit hun auto en slenteren ze te voet door de wijk. Ze doen dit door langzaam langs de wand van de venulen te rollen. Horen ze via hun walkie-talkie's dat er aan de andere kant iets niet pluis is, dan kunnen ze door de vaatwand heen kruipen en het weefsel ingaan. Witte bloedcellen rollen wel langs de wand van venulen, maar doen dit vrijwel nooit in arteriolen. Maar voor de rokers onder U is het misschien goed om te weten dat dit rollen hier wel kan worden opgewekt door sigarettenrook. Roken is een risicofactor voor slagaderverkalking of atherosclerose. Op de plekken in de grote slagaders waar deze vaatwandziekte ontstaat, kruipen eveneens witte bloedcellen de vaatwand binnen [3].

De vaatwandcel die door de rollende witte bloedcellen wordt afgestast, is de endotheelcel. Deze cel vormt de binnenbekleding van alle bloedvaten en is meestal dun en plat. Dat witte bloedcellen wel rollen

in venulen en meestal niet in arteriolen, komt door verschillen in het endotheel. Dit voorbeeld illustreert dat dezelfde soort cellen, zelfs als ze vlak bij elkaar in de buurt liggen, zich toch duidelijk anders kunnen gedragen. Nog niet zo lang geleden werd het endotheel beschouwd als een saaie cel. Het zou niet meer zijn dan een passieve afscherming tussen bloed en weefsel. Tegenwoordig weten we dat het een zeer actief celtipe is dat communiceert met zowel bloed als weefsel. Wanneer stromingsonderzoek zich richt op grenslaagverschijnselen in de buurt van vaatwanden, is het zaak met de complexiteit en variatie in dit celtipe rekening te houden. Het leert ons tevens geen enkele cel als simpel of als oninteressant te beschouwen. Het bloedplaatje bijvoorbeeld is maar klein en heeft niet eens een celkern. Vanaf 1954 probeerde de Franse Rode Kruisarts Bernard Maupin om alles te lezen wat over bloedplaatjes gepubliceerd werd [4]. Na 10 jaar groeide de stroom hem boven het hoofd, wat aangeeft dat zelfs deze kleinste bloedcel een onderzoeker vele levens zou kunnen bezighouden.

Een van de stoffen die endotheelcellen gebruiken om met bloed en

[3] Van Deventer SJH, Kastelein JJP en Ten Cate JW: Atherosclerose mede veroorzaakt door lokale vaatontsteking. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 138 (9), 443-448, 1994.

[4] Maupin B: *Blood platelets in man and animals (volumes I and II)*. Pergamon Press, Oxford, 1969.

[5] De Bel EE: Stikstofoxide: nieuw licht op vele klinische syndromen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 138 (13), 650-656, 1994.

weefsel te communiceren, is stikstofoxide [5]. Dit is een gas dat ook voorkomt in luchtverontreiniging. Dit betekent niet dat ons lichaam in deze een grotere boosdoener zou zijn dan onze auto, of dat de Technische Universiteit haar project naar schone kolenvergassing net zo goed kan staken. In de bloedbaan wordt het stikstofoxide snel onwerkzaam gemaakt door de rode bloedcellen. Stikstofoxide remt het samenklonteren van bloedplaatjes en is een krachtige vaatverwijder. Dit boodschappergas wordt overigens niet alleen door endotheelcellen geproduceerd, maar ook door zenuwcellen. In de hersenen draagt dit waarschijnlijk bij aan de nauwe koppeling tussen zenuwactiviteit en doorbloeding. Dankzij deze nauwe koppeling kunnen metingen van de lokale hersendoorbloeding als maat dienen voor veranderingen van de zenuwactiviteit in een bepaald gebied. Dit is een punt waar ik later nog op terugkom.

Rode bloedcellen en bloedplaatjes

We hebben gezien dat rode bloedcellen het boodschappergas stikstofoxide onwerkzaam maken. Daarnaast houden rode bloedcellen zich nog met twee andere gassen bezig: het brengen van zuurstof naar de weefsels en het afvoeren van het afvalgas kooldioxide. De uitwisseling van deze twee gassen

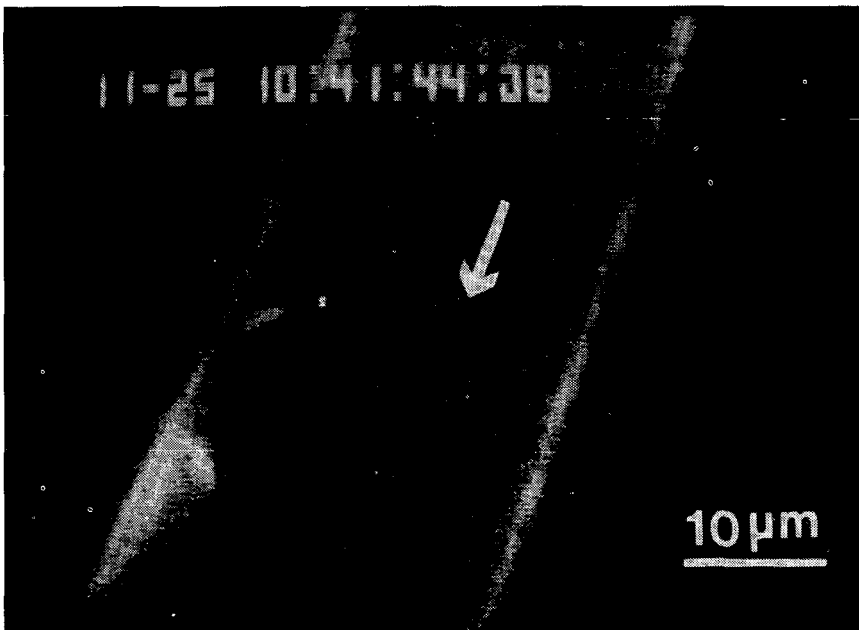
gebeurt in de haarvaten. Zelfs voor de rode bloedcellen zijn haarvaten eigenlijk nog te dun. Ze moeten zich dan ook helemaal dubbel vouwen om er vlot doorheen te komen. Als een soort slangemensen zijn rode bloedcellen hierin gespecialiseerd. Nu is het werken met zuurstof een riskante zaak, door het ontstaan van giftige bijproducten van de zuurstof die tot veroudering kunnen leiden. Rode bloedcellen zijn echter uitgerust met een stukje gerontechnologie, waardoor ze het lang kunnen vol houden. Maar zijn ze eenmaal te stijf en te onbuigzaam geworden, dan worden ze uit het bloed verwijderd. Een andere gunstige eigenschap van rode bloedcellen is dat de celmembranen als een rupsband om de celinhoudding heen kan draaien. Hierdoor wordt de wrijving met de wand van een bloedvat verminderd, en wordt de celinhoud beter gemengd, wat de afgifte van zuurstof bevordert.

De flexibiliteit van rode bloedcellen vermindert de stroperigheid van het kruipende bloed, niet alleen in de haarvaten, maar ook in de rest van de microcirculatie. Door hun sterke vervormbaarheid hebben rode bloedcellen de neiging om in kleine bloedvaatjes naar het midden toe te bewegen. Het eerste gevolg hiervan is dat er daardoor minder rode bloedcellen direct langs de vaatwand schuren, waardoor de wrijving van het bloed met de wand afneemt. Het tweede gevolg is dat het

bloed in de microcirculatie verdund wordt. Gemiddeld daalt de concentratie van rode bloedcellen in deze kleine bloedvatjes zelfs tot de helft van die in grote bloedvaten. U ziet: door het bloed eerst te verdunnen alvorens het te laten kruipen, heeft de natuur wat op de stroperigheid ervan gevonden. Het knappe is dat het lichaam door alleen maar de vervormbaarheid van de rode bloedcelmembraan te bewaken, daarmee automatisch al deze gunstige stromingseffecten verkrijgt.

Het stromingsgedrag van rode

bloedcellen is ook van invloed op de bewegingen van bloedplaatjes, zoals hun botsen met de vaatwand en met elkaar. Dit is nodig voor het uitoefenen van de taak die bloedplaatjes hebben: het stoppen van bloedingen. De kleine en kleurloze bloedplaatjes zijn in het bloed meestal niet te zien. Tijdens mijn promotie-onderzoek in Maastricht heb ik een techniek ontwikkeld om de individuele bloedplaatjes stromend door de microcirculatie zichtbaar te maken. Eerst wordt een fluorescerende kleurstof ingespoten die wel door de bloedplaatjes, maar



Figuur 3: Televisiebeeld met twee afbeeldingen van hetzelfde bloedplaatje stromend langs de wand van een arteriole. De pijl geeft de stroomrichting aan. De tijd tussen beide posities van het bloedplaatje is 4 ms.

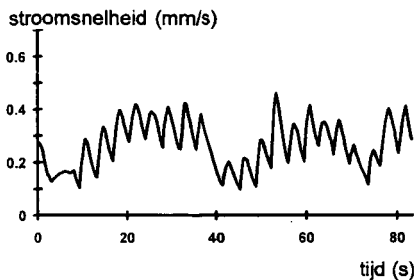
niet door de rode bloedcellen wordt opgenomen. Met flitsbelichting en een hooggevoelige televisie-camera zijn de bloedplaatjes dan te zien, net als vuurvliegjes in een donker bos. Voor de foto getoond in fig. 3 zijn twee flitsen gegeven kort na elkaar. Daardoor zien we twee afbeeldingen van hetzelfde bloedplaatje met 4 milliseconden tussenpauze. In die korte tijd is het bloedplaatje gekanteld en heeft het zich met de stroming mee verplaatst. Gebruik makend van deze techniek hebben we in detail de snelheidsverdeling in kleine bloedvaatjes van het darmvlies in kaart gebracht. Een van de bevindingen was dat er in deze vaatjes inderdaad een sliplaag is aan de wand, met een veel lagere stroperigheid dan de rest van het bloed.

In dezelfde vaten hebben we ook de verdeling van bloedplaatjes over de vaatdoorsnede onderzocht. Hierbij vonden we een interessant verschil tussen de aanvoerende bloedvaatjes, de arteriolen, en de afvoerende, de venulen. In arteriolen bevinden de bloedplaatjes zich vooral in de buurt van de vaatwand en is hun concentratie laag in het centrum. In venulen zijn ze meer gelijk verdeeld en is hun concentratie in de buurt van de vaatwand minder hoog. Dit verschil konden we niet verklaren door het al eerder genoemde rollen van witte bloedcellen, wat wel aanwezig was in deze venulen, maar niet in de arteriolen.

Een mogelijke verklaring kan zijn, dat in venulen de rode bloedcellen nog te weinig tijd hebben gehad om de kleinere bloedplaatjes, na hun passage door de haarvaten, weer uit het midden van het vat weg te duwen in de richting van de wand.

Gladde spiercellen en flowmotion

We hebben gezien dat rode bloedcellen de bloedplaatjes helpen om in de buurt van de vaatwand te komen. Van de andere kant zorgen de endotheelcellen in de vaatwand ervoor dat de bloedplaatjes niet te snel samenklonteren. Endotheelcellen communiceren niet alleen met bloedcellen zoals de bloedplaatjes, maar ook met de gladde spiercellen in de vaatwand. Door de activiteit van gladde spiercellen kunnen bloedvaten spontaan op een ritmische manier samentrekken en weer ontspannen. Dit verschijnsel wordt "vasomotion" genoemd. Vasomotion in de aanvoerende arteriolen leidt tot eb- en vloedbewegingen in de doorstroming van de haarvaten, zoals te zien is in figuur 4. Indien U de twee ritmen in deze figuur vergelijkt met Uw eigen polsslag, dan ziet U dat deze twee ritmen niet van het hart afkomstig zijn. In Maastricht hebben wij deze oscillaties in doorstroming "flowmotion" genoemd. Deze dubbelzegging (of pleonasme) wordt nu algemeen in de internatio-



Figuur 4: *Stroomsnelheid van bloed gemeten in een haarvat van een skeletspier.*

nale literatuur gebruikt.

Flowmotion kan in een verscheidenheid van weefsels worden aange troffen, elk met zijn eigen karakteristieke frequenties en amplitude. Dit geeft al aan dat flowmotion- of vasomotion-resultaten verkregen in de ene situatie niet hoeven te gelden voor een andere. Zo kan in de geïsoleerde grote lichaams-slagader van hamsters vasomotion worden opgewekt met de vaatvernauwende stof noradrenaline [6]. In dit experiment stopte de vasomotion als de aanmaak van het al eerder genoemde boodschappergas stikstofoxide werd geblokkeerd. Echter, in hersenarteriolen van de rat versterkte het remmen van de

stikstofoxide-productie de vasomotion juist [7]. Hetzelfde werd gevonden in de skeletspier. Dit voorbeeld illustreert een mogelijk verschil tussen grote en kleine vaten, maar kan ook wijzen op een verschil tussen experimenten, verricht binnen en buiten het lichaam. Zoals vermeld, versterkte remming van de stikstofoxide-productie de vasomotion in arteriolen van de skeletspier. Anders dan bij gezonde dieren had remming van de stikstofoxide-productie geen effect op de vasomotion bij zoutgevoelige ratten met een te hoge bloeddruk [8]. Dit tweede voorbeeld illustreert de gevoeligheid van vasomotion voor ziekteprocessen. Het zou daarom interessant zijn om ook bij patiënten flowmotion te kunnen meten. Op dit moment kan dat alleen nog in de huid met behulp van laser-Doppler-apparatuur. Op onze plannen om dit in de toekomst ook in dieper gelegen weefsels mogelijk te maken kom ik straks terug.

Het flowmotion-voorbeeld dat U ziet in figuur 4, is betrekkelijk regelmatig. In de meeste gevallen is het echter veel onregelmatiger en komen er tussendoor ook perioden

[6] Jackson WF, Mülsch A and Busse R: *Rhythmic smooth muscle activity in hamster aortas is mediated by continuous release of NO from the endothelium. American Journal of Physiology* 260, H248-H253, 1991.

[7] Dirnagl U, Lindauer U and Villringer A: *Nitric oxide synthase blockade enhances vasomotion in the cerebral microcirculation of anesthetized rats. Microvascular Research* 45, 318-323, 1993.

[8] Boegehold MA: *Enhanced arteriolar vasomotion in rats with chronic salt-induced hypertension. Microvascular Research* 45, 83-94, 1993.

voor waarin het ritme geheel lijkt te verdwijnen. Met behulp van chaos-analyse blijkt dat we ook hier weer te maken hebben met een niet-lineair dynamisch systeem. Voor ingenieurs en technisch natuurkundigen die geïnteresseerd zijn in zulke systemen, is flowmotion ongetwijfeld een uitdaging. Studies met behulp van mathematische modellen zouden kunnen helpen om zowel de vraag naar de oorsprong als de fysiologische betekenis van deze lokale eb- en vloedbewegingen op te helderen. Met zo'n model is bijvoorbeeld aangetoond dat de gevoeligheid van gladde spiercellen voor bloeddrukveranderingen al zou kunnen leiden tot vasomotion-patternen [9]. Het verschijnsel kan dus ook zonder elektrische gangmaker, of pacemaker, verklaard worden. Dit werd trouwens ook al gesuggereerd door het eerder genoemde experiment met de geïsoleerde grote slagader van de hamster, wat in dit geval als oorzaak kan wijzen op een wisselwerking tussen een vaatvernauwende en vaatverwijdende stof.

Klinisch Fysische Meettechnieken

Over het kruipen van het bloed in de microcirculatie had ik U waarschijnlijk niet veel meer kunnen

vertellen dan indertijd Antoni van Leeuwenhoek, als in de tussentijd de lichtmicroscopie niet sterk was verbeterd. Techniek en wetenschap helpen elkaar steeds verder. Mijn thuisbasis hier in Eindhoven is de werkgroep Klinisch Fysische Meettechnieken, die behoort tot de vakgroep Fysische Informatica. Gewerkt wordt aan twee technieken om bij de mens in grote en kleine bloedvaten de bloedstroom te meten door de intacte huid heen. Daarnaast zal in samenwerking met de vakgroep fundamentele werktuigbouwkunde onderzoek verricht worden naar stromingsverschijnselen van bloed langs de wand van starre en elastische buizen.

De eerste klinisch-fysische meettechniek waaraan de werkgroep onderzoek verricht, maakt gebruik van ultrageluid. Dit zijn trillingen die door ons oor niet gehoord kunnen worden. In nauwe samenwerking met de ultrageluidsgroep in Maastricht wordt verder gewerkt aan een apparaat dat daar ontwikkeld is. Dit apparaat zendt snel na elkaar korte stootjes ultrageluid uit. Echo's, teruggekaatst door stromende bloedcellen, worden door het apparaat weer opgevangen. Naarmate een groepje bloedcellen dichterbij komt, komen hun echo's steeds sneller terug. Zo kan in grote bloedvaten die niet te diep liggen,

[9] Ursino M and Fabbri G: Role of the myogenic mechanism in the genesis of microvascular oscillations (vasomotion): analysis with a mathematical model. *Microvascular Research* 43, 156-177, 1992.

de stroomsnelheid worden gemeten. Dit is echter nog niet goed mogelijk vlak in de buurt van de vaatwand waar het bloed kruipt. Doel van ons onderzoek is om dit signaal-analytische probleem op te lossen. Dit kan tevens de mogelijkheid openen om met deze techniek ook in kleinere bloedvaten de stroomsnelheid te meten.

De tweede klinisch-fysische meettechniek waar de werkgroep onderzoek aan verricht, maakt gebruik van magnetische resonantie. Het te onderzoeken orgaan gaat hierbij zelf radiogolven uitzenden, van het soort dat ook door Uw FM-radio kan worden ontvangen. Een lichaamsdeel, of zelfs de hele persoon, wordt in een magnetisch veld gebracht. Door dit veld te veranderen kan worden ingezoomd op een plakje weefsel. De techniek zelf is onschadelijk en kan in één meet sessie een driedimensionaal beeld geven, ook in diepergelegen organen welke met ultrageluid niet goed bereikbaar zijn zoals de hersenen. In principe kan de bloedstroom gemeten worden over het hele snelheidsbereik in het lichaam, van haarvaten tot slagaders. Ook de diffusie van het water in het weefsel kan gemeten worden, wat informatie kan opleveren over veranderingen in de weefselstructuur. Het is zelfs mogelijk met magnetische resonantie om in dezelfde meet sessie eveneens stofwisselingsprocessen in het weefsel te onderzoeken. Om

-deze redenen zal magnetische resonantie-apparatuur, ondanks de hoge aanschaf- en onderhoudskosten, zijn weg naar de Nederlandse ziekenhuizen weten te vinden.

Het gebruik van magnetische resonantie om de bloedstroom te meten in grote bloedvaten is sterk in ontwikkeling, maar toepassingen voor het meten van de weefsel doorbloeding staan nog in de kinderschoenen. Voor zowel klinisch als fundamenteel onderzoek zou dit laatste grote mogelijkheden opleveren, bijvoorbeeld voor het meten van flowmotionpatronen in verschillende weefsels bij gezonden en zieken. De al genoemde laser-Doppler-apparatuur waarmee flowmotion in de huid kan worden gedetecteerd, heeft een samplevolume van ongeveer één kubieke millimeter. In principe is deze resolutie met magnetische resonantie ook haalbaar, wat de hoop wettigt om ooit ook bij de mens flowmotion te kunnen meten in dieper gelegen weefsels. De mogelijkheid hiervoor is sterk vergroot nu met de nieuwste magnetische resonantie-technieken, zoals echo-planar-imaging, al een beeld verkregen kan worden binnen ééntiende seconde.

Mens agit at molem

Een ander belangrijk toepassingsgebied voor het meten van weefsel-

doorbloeding met magnetische resonantie kan liggen in studies naar de relatie tussen hersenactiviteit en geestelijke processen. Ik heb U al verteld dat er een zeer nauwe koppeling is tussen de lokale hersenactiviteit en de doorbloeding. Op dit punt in mijn lezing gekomen kruipt het bloed naar een van de grootste onbeantwoorde vragen uit de fysiologie: wat is bewustzijn en wat is de relatie tussen ons bewustzijn en ons brein?

Als de duim van Uw linker hand wordt aangeraakt, lopen er elektrische prikkels langs zenuwvezels naar de hersenen. Door deze prikkels wordt een bepaald gebiedje van de schors van de grote hersenen actief. Dit is nodig om deze aanraking te kunnen voelen. Maar ook zonder dat de duim wordt aangeraakt, kan ditzelfde stukje hersenschors actief worden. Alleen al de gedachte dat deze duim zou kunnen worden aangeraakt, blijkt genoeg te zijn [10]. Grote delen van de hersenschors blijken geactiveerd te kunnen worden louter en alleen door de aandacht te richten op een bepaalde gedachte of fantasie. Dit suggereert dat de geest onze hersenen in beweging kan zetten. Het motto van de Technische Universiteit Eindhoven luidt: Mens Agitat Molem, wat betekent: "de

geest brengt de materie in beweging". Letterlijk genomen suggereert dit motto dat de geest, ons bewustzijn, buiten de materie staat, maar hiermee in wisselwerking kan zijn. Dit is de theorie van Descartes. De meeste andere theorieën gaan er daarentegen vanuit dat de materie de geest vormt, en beweegt. In een recent artikel in de *Scientific American* met als titel het probleem van het bewustzijn, stelt Francis Crick, die een Nobelprijs ontving voor zijn onderzoek naar het DNA-molecuul, dat de meeste neurowetenschappers vandaag de dag het laatste geloven [11]. Als wetenschappelijk argument echter doet het aantal gelovigen niet ter zake. Zo heb ik eens, toen iemand een vergelijkbare argumentatie hanteerde over de mogelijkheid van een negatieve weefseldruk, de bekende Amerikaanse fysioloog Norman Staub horen mompelen: "hoe zit het, zijn we hier met wetenschap bezig of doen we meeste stemmen gelden?".

Tegen de theorie van Descartes dat het bewustzijn het brein kan sturen, is altijd als belangrijkste bezwaar ingebracht dat dit onverenigbaar zou zijn met de behoudswetten uit de natuurkunde, zoals de wet van behoud van energie. Recent is echter door John Eccles, die voor

[10] Eccles JC: *How the self controls its brain*. Springer-Verlag, Berlin, 1994. ISBN 3-540-56290-7.

[11] Crick F and Koch C: *The problem of consciousness*. *Scientific American*, 111-117, september 1992.

zijn hersenonderzoek een Nobelprijs kreeg, in samenwerking met de quantumfysicus Friedrich Beck van de Technische Universität Darmstadt, aangetoond dat de geest wel degelijk de hersenactiviteit zou kunnen beïnvloeden zonder de klassieke behoudswetten uit de natuurkunde te schenden [10]. Van dit buitengewoon interessante stukje fysiologie wil ik U nog iets meer vertellen. Bovendien ben ik van mening dat het van groot praktisch belang kan zijn voor onze samenleving om de aard van het bewustzijn, en de effecten die er van uit kunnen gaan, beter te begrijpen.

Bewustzijn en toeval

Bewustzijn is niet alleen een probleem in de neurofysiologie. Ook in de natuurkunde heeft het bewustzijn als probleem zijn intrede gedaan met de komst van de quantummechanica. De quantumfysica beschrijft de wereld in termen van mogelijkheden. Veranderingen op atomair en subatomair niveau treden volledig toevallig op, en alleen de kans op een bepaalde gebeurtenis kan worden voorspeld. Een intrigerende bevinding is nu dat door het verrichten van een meting deze kansfunctie wordt beïnvloed: van alle gegeven mogelijkheden blijft er één over. Deze ene moge-

lijkheid wordt door de meting werkelijkheid. De kans op alle andere mogelijkheden wordt nul. Nu is de laatste schakel in ieder meetsysteem uiteindelijk de menselijke waarnemer. Over de filosofische betekenis van de mogelijke invloed van het bewustzijn van de waarnemer op zo'n meting, en dus op kans en toeval, is ook in de bibliotheek van de faculteit Technische Natuurkunde hier in Eindhoven een boekenkast vol te vinden. Zo is bijvoorbeeld gesuggereerd dat bewustzijn gelijkenis vertoont met een quantummechanisch veld. Zo'n veld bevat weliswaar zelf geen energie, en kan ook zelf geen kracht uitoefenen op de materie, maar is wel in staat om toeval en kans te beïnvloeden.

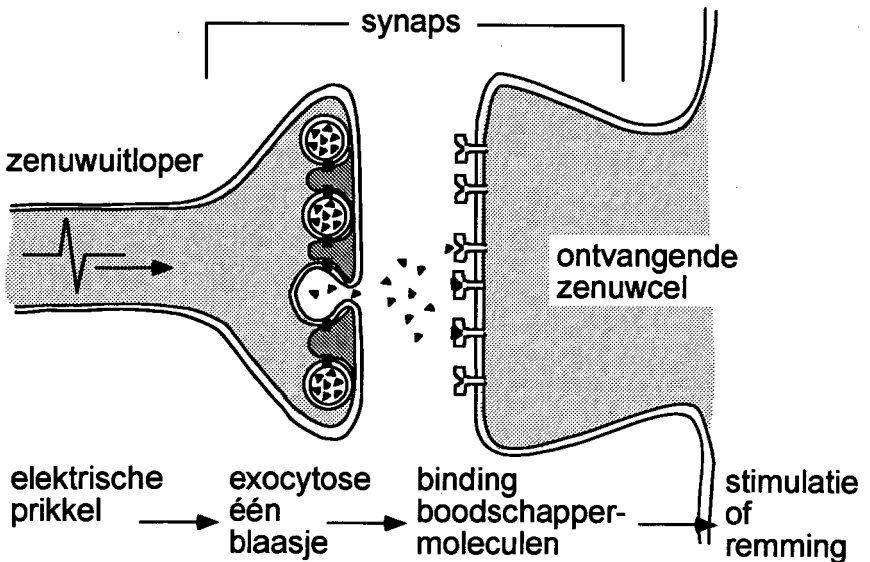
Dat bewustzijn inderdaad in staat is om toevalsgebeurtenissen te beïnvloeden, wordt ondersteund door experimenten met machines die op basis van toeval een getal produceren [12]. Zulke machines gebruiken hiervoor quantummechanische verschijnselen, zoals het verval van een radioactief atoom of elektronische ruis. Mensen blijken nu in staat te zijn om zo'n machine bijvoorbeeld meer even dan oneven getallen te laten produceren, louter door hun aandacht hierop te richten. De statistische significantie en de herhaalbaarheid van voldoende

[12] Radin DI and Nelson RD: Evidence for consciousness-related anomalies in random physical systems. *Foundations of Physics* 19 (12), 1499-1514, 1989.

grootschalige experimenten op dit gebied is hoog, al is de grootte van het effect zelf zo klein dat de casino's zich geen zorgen hoeven te maken. Niettemin wijzen dit soort experimenten in de richting van het bestaan van een quantumveldeffect van het bewustzijn. De vraag is dan: waar in het functioneren van onze hersenen zou zo'n quantumveldeffect een rol kunnen spelen?

Er is inderdaad een structuur in onze hersenen waar een kansproces een duidelijke rol speelt. Dit is de synaps, de plaats waar de zenuwcellen in de hersenen aan elkaar signalen doorgeven. Het bouwplan van zo'n synaps is schematisch weergegeven in fig. 5.

De meeste zenuwcellen in de hersenschors zijn bedekt met een groot aantal van zulke synapsen. Daarnaast bezitten de meeste zenuwcellen een lange uitloper waarlangs een elektrische prikkel kan worden voortgeleid. Deze lange uitloper vertakt zich aan het einde sterk en mondt dan uit in een groot aantal knopjes die ieder het begin vormen van een synaps. In elk knopje liggen een aantal blaasjes klaar waarin zich boodschapper-moleculen bevinden. Bij aankomst van een elektrische prikkel kan één van de blaasjes zijn inhoud naar buiten uitstorten, wat exocytose genoemd wordt. Een deel van de vrijkomende boodschapper-moleculen bindt zich dan aan de ontvan-



Figuur 5: Uitstorting of exocytose van boodschapper-moleculen uit één blaasje van een synaps in de hersenen.

gende zenuwcel, die daardoor gestimuleerd of geremd wordt. Of de ontvangende zenuwcel hierop zelf ook weer een elektrische prikkel maakt en die langs zijn uitloper voortgeleidt, hangt af van de totale optelsom van alle ontvangende positieve en negatieve prikkels.

Nu zult U twee belangrijke eigenschappen van hersensynapsen nog niet genoemd vinden in de meeste fysiologieboeken. De eerste eigenschap is, dat in de regel slechts één enkel blaasje zijn inhoud leegt per elektrische prikkel. De tweede eigenschap is, dat de kans dat dit ook werkelijk gebeurt, meestal kleiner is dan één. In de schors van onze grote hersenen is deze kans op exocytose zelfs maar 1 op 5. Het lijkt niet onredelijk te veronderstellen dat deze lage kans samenhangt met de functie van de hersenschors, welke zo belangrijk is voor ons geestelijk functioneren. Er bestaan immers in de hersenen ook gebieden waar de exocytosekans veel hoger is, en wel 3 op 4 kan bedragen. Het moleculaire mechanisme dat aan deze twee eigenschappen van hersensynapsen ten grondslag ligt, is onbekend. Het moet waarschijnlijk gezocht worden in de sterk geordende, kristalroosterachtige structuur waarin de synapsblaasjes liggen ingebed. Nadrukkelijk zij vermeld dat de instroom van calciumionen, welke nodig is voor de exocytose, niet de beperkende factor is. Binding van

slechts vier calciumionen aan het eiwit calmoduline is al genoeg om een exocytose op gang te brengen, terwijl bij iedere elektrische prikkel vele duizenden ionen naar binnen stromen.

Veldeffecten van bewustzijn

Eccles en Beck stellen nu dat na aankomst van de elektrische prikkel in de synaps de kristalroosterachtige structuur waarin de blaasjes liggen ingebed, kortdurend overgaat van een stabiele naar een instabiele toestand [10]. Tijdens deze instabiele fase bestaat er een kans op exocytose. Hun quantummechanische berekeningen tonen dat de mogelijke trigger voor exocytose een massa moet hebben van minder dan zes waterstofatomen. Het is dus mogelijk dat bijvoorbeeld de beweging van een intramoleculaire waterstofbrug door elektronen-verschuivingen fungeert als trigger voor exocytose. Wanneer het bewustzijn via een quantummechanisch veldeffect de kans hierop verhoogt van 1 op 5 naar bijvoorbeeld 1 op 3, dan zou dit het brein beïnvloeden zonder de behoudswetten uit de klassieke natuurkunde te schenden.

Hoe kan nu zo'n toename van de exocytosekans leiden tot het spontaan actief worden van een deel van de hersenschors? De vele stimulerende synapsen waarmee de

grote cellen in deze schors bezaaid zijn, staan bloot aan een constant bombardement van elektrische prikkels, zeker in de waaktoestand. Deze grote zenuwcellen liggen in groepjes van ongeveer honderd bijeen. Zo'n groepje zenuwcellen vormt een functionele eenheid welke dendron of boom genoemd wordt. Denken we nu bijvoorbeeld even terug aan het eerder vermelde experiment met de linker duim. Wordt de duim echt aangeraakt, dan zullen één of meerdere bomen in het bijbehorende stukje hersenschors actief worden. Tijdens het experiment heeft de proefpersoon nu de gedachte dat de duim zou kunnen worden aangeraakt. Als deze gedachte via een quantummechanisch veldeffect de exocytosekans in de meer dan honderdduizend stimulerende synapsen van zo'n boom voldoende zou vergroten, dan wordt dit hersengebiedje spontaan actief, ook zonder aanraking van de duim.

Indien ons bewustzijn zich inderdaad als een veld zou gedragen, dan kan dit voor de maatschappij van grote betekenis zijn. Een van de mogelijke consequenties is bijvoorbeeld dat de invloed van ons

denken verder reikt dan alleen onze eigen ivoren toren. In dit verband is het interessant om op te merken dat nieuwe wetenschappelijke ontdekkingen vaak onafhankelijk van elkaar op meerdere plaatsen tegelijk gedaan worden. Goed gecontroleerde experimenten met de Ganzfeld-procedure wijzen erop dat informatie-overdracht tussen van elkaar geïsoleerde personen inderdaad mogelijk is [13]. De grootte van dit effect is zelfs drie-maal zo groot als de effectiviteit van aspirine bij het voorkomen van een hartinfarct [14]. Met het gebruik van aspirine hebben maar weinig mensen moeite. Echter, de mogelijke praktische consequenties van bewustzijneffecten, en van de toepassing van bewustzijns-technologie, zoals meditatie, worden op dit moment nog onvoldoende onderkend.

Er zijn al een aantal studies in de internationale literatuur verschenen die wijzen op de mogelijk gunstige maatschappelijke effecten van een bewustzijnstechnologie als transcendent meditatie [15, 16, 17]. Deze studies zijn gebaseerd op overheidsstatistieken. Ze suggereren dat misdaadcijfers dalen, zowel

[13] Bem DJ and Honorton C: Does psi exist? Replicable evidence for an anomalous process of information transfer. *Psychological Bulletin* 115 (1), 4-18, 1994.

[14] Utts J: Replication and meta-analysis in parapsychology. *Statistical Science* 6 (4), 363-403, 1991.

[15] Dillbeck MC, Cavanaugh KL, Glenn T, Orme-Johnson DW and Mittlefehldt V: Consciousness as a field: The transcendental meditation and TM-siddhi program and changes in social indicators. *The Journal of Mind and Behavior* 8 (1), 67-103, 1987.

in grote als kleinere stedelijke centra, wanneer 1% of meer van de daar aanwezigen deze meditatie-techniek geregeld toepast. Ook in Nederland is de overlast en de totale onkostenpost veroorzaakt door misdaad hoog. Er is bovendien een stijgende tendens. Ik pleit er daarom voor bij de verantwoordelijke overheden om naast de gangbare aanpak van dit probleem, ook de mogelijke bijdrage van bewustzijnstechnologie serieus te onderzoeken. Dit dient dan te gebeuren door een gerenommeerde onderzoeksgroep. De reeds vermelde studies rechtvaardigen de kosten verbonden aan zo'n onderzoek. Deze kosten zullen overigens maar een klein deel bedragen van het geld dat al wordt uitgetrokken voor onderzoek naar misdaadbestrijding. Het valt te hopen dat vierhonderd jaar na Marcello Malpighi het openstaan voor wetenschappelijke aanwijzingen een belangrijker rol speelt in de politieke besluitvorming dan vooroordelen gebaseerd op onbewezen dogma's.

[16] Orme-Johnson DW, Alexander CN, Davies JL, Chandler HM and Larimore WE: *International peace project in the middle east. The effects of the maharishi technology of the unified field. Journal of Conflict Resolution* 32 (4), 776-812, 1988.

[17] Dillbeck MC, Bandy Banus C, Polanzi C and Landrith III GS: *Test of a field model of consciousness and social change: The transcendental meditation and TM-siddhi program and decreased urban crime. The Journal of Mind and Behavior* 9 (4), 457-485, 1988.

Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren,

Aan het einde gekomen van deze rede, kruipt mijn bloed naar het uitspreken van nog enige dankwoorden. Het zal U niet ontgaan zijn dat ik fysiologie een leuk vak vind. Ik ben dankbaar dat ik in dit boeiende en brede vakgebied werkzaam mag zijn, zowel in het onderzoek, als in het onderwijs aan opeenvolgende generaties studenten, wat de geest bij de tijd houdt.

Tijdens mijn studie geneeskunde heb ik altijd huisarts willen worden. Als toeschouwer van je eigen leven is het interessant om te ervaren hoe anders de dingen kunnen lopen, en om jezelf medewerker te zien worden van een faculteit Technische Natuurkunde. Het Bestuur van deze faculteit en het College van Bestuur van de Technische Universiteit Eindhoven wil ik bedanken voor deze benoeming en voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik ervaar de samenwerking met ingenieurs als stimulerend en bedank hiervoor alle medewerkers van de werkgroep Klinisch Fysische Meettechnieken en van het dwarsverband Biomedische Gezondheidstechnologie.

Ook in Maastricht heb ik het voorrecht gevonden om in een prettige sfeer te mogen werken. Als aankomend wetenschapper belandde ik op het Laboratorium voor Microcirculatie temidden van drie heren en maakte daar het kwartet compleet. Van elk van hen heb ik veel opgestoken en ieder van hen ben ik dankbaar voor zijn vriendschap en collegialiteit. Apart wil ik daarbij nog kort mijn opleider bedanken.

Hooggeleerde Reneman, beste Rob, ik dank mijn goede gesternte dat ik jou als opleider heb mogen treffen en dat ik al zo lang met jou mag samenwerken. Je gaf me de vrije keus van promotieonderwerp en je vertrouwen hierin, ook al zei een fluorescentie-autoriteit indertijd: "Jongeman, je vraagt het onmogelijke". Jij stimuleert mensen te streven naar perfectie, maar tegelijkertijd leer je ze om waar nodig ook praktisch te blijven, met je bekende aansporing: "Laten we er geen heilige mis van maken". Rob, ik hoop dat ik nog lang mag blijven leren van jouw inzicht en ervaring op velerlei gebied.

Naast dit viermanschap kwamen mettertijd ook anderen het Laboratorium voor Microcirculatie bevolken. Het is een goede zaak voor het lab. dat vrouwen hierbij hun getalpmatige achterstand in de loop der jaren hebben ingelopen. Al deze Maastrichtse Microcirculationisten ben ik dankbaar voor de arbeids-

vreugde die ik daar gedurende al die jaren gevonden heb. De vele uren op een bankje om samen de rokken van al die interessante uien te schillen zal ik niet licht vergeten. Ook de overige medewerkers van de vakgroep fysiologie en van de aanpalende vakgroepen in Maastricht wil ik bedanken voor het plezierige contact.

Tot slot wil ik U allen hier aanwezig bedanken voor Uw belangstelling, met name alle vrienden en familieleden die als supporter van verre zijn gekomen om deze dag voor mij en mijn gezin extra feestelijk te maken. Ik dank U allen voor Uw aandacht, en heb gezegd.

Vormgeving en druk:
Reproductie en Fotografie van de CTD
Technische Universiteit Eindhoven

Informatie:
Academische en Protocolaire Zaken
Telefoon (040-47)2250/4676

ISBN 90 386 0004 6



Geert Jan Tangelder werd in 1948 geboren te Hilversum. Na het behalen van het *Gymnasium-B diploma* in 1967 studeerde hij geneeskunde in Leiden. Na het artsexamen in 1975 was hij een jaar werkzaam als huisarts. In 1976 trad hij in dienst bij de Rijksuniversiteit Limburg. Als stafid van de vakgroep fysiologie droeg hij bij aan de opbouw van het onderwijsprogramma en van het onderzoek naar de microscopisch kleine bloedvaten (microcirculatie). In 1982 promoveerde hij op een onderzoek naar het stromingsgedrag van bloedplaatjes. Sinds 1984 is hij in Maastricht universitair hoofddocent en betrokken bij een verscheidenheid van fundamentele en klinische onderzoeksprojecten gericht op de microcirculatie. In 1986 ontving hij de Abbott Microcirculation Award en verbleef vervolgens een jaar in La Jolla, Californië, op

een NWO-stipendium. Sinds 1988 coördineert hij aan de Technische Universiteit Eindhoven de colleges en praktika voor het vak Fysiologische Systemen. Per 1 september 1993 is hij aldaar binnen de faculteit Technische Natuurkunde benoemd tot deeltijd-hoogleraar met als aandachtsgebied fysiologie, in het bijzonder in relatie tot stroming en reologie.