Huygens Institute - Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW)

Citation:

D. de Wied & F.P. Nijkamp, Levensbericht W. de Jong, in:
Levensberichten en herdenkingen, 2002, Amsterdam, pp. 37-42

This PDF was made on 24 September 2010, from the 'Digital Library' of the Dutch History of Science Web Center (www.dwc.knaw.nl) > 'Digital Library > Proceedings of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW), http://www.digitallibrary.nl'

Levensbericht door D. de Wied en F.P. Nijkamp

Wybren de Jong

16 juli 1939 – 29 april 2001

Op 29 april 2001 overleed op 61-jarige leeftijd dr. Wybren de Jong, correspondent. Hij werd in 1939 in Akkrum geboren. Na eerst een jaar aan de Landbouw Hogeschool in Wageningen te hebben gestudeerd besloot hij in Groningen geneeskunde te gaan studeren. In 1960 werd hij student-assistent bij de afdeling farmacologie van de medische faculteit in Groningen. Hij was geïnteresseerd in de endocrinologie. Daar begon hij zijn onderzoek over de invloed van de schildklier op de bloeddrukverlagende werking van kaliumthiocyanaat. De aanleiding voor dit onderzoek was een door de Leidse Universiteit uitgeschreven prijsvraag. Daarover was in het Groningse laboratorium geen expertise aanwezig. Het typeert hem als een zelfstandig onderzoeker die graag zijn eigen weg ging. Hij ontving voor dat werk in 1963 een eervolle vermelding van de Leidse Universiteit. Na zijn doctoraalexamen in 1963 werd hij in 1964 wetenschappelijk medewerker bij de vakgroep medische farmacologie, het latere Rudolf Magnus Instituut, te Utrecht. In datzelfde jaar promoveerde hij op een proefschrift getiteld: *De betekenis van de schildklier en de bijnierschors voor de bloeddrukverlagende werking van kaliumthiocyanaat bij de rat.* In 1967 behaalde hij in Utrecht zijn artsexamen.

In 1970 werkte hij een jaar met dr. Albert Sjoerdsma en dr. Walt Lovenberg in het National Heart and Lung Institute van de National Institutes of Health in Bethesda, Maryland in de Verenigde Staten aan experimentele hypertensie. In 1987 was hij visiting professor in het Department of Pharmacology van de universiteit van Osaka en tussen 1987 en 1989 was hij verschillende malen visiting professor in het Department of Pharmacology van de universiteit van Toronto.

In 1972 werd hij benoemd tot lector en in 1980 tot hoogleraar in de farmacologie. In 1976 werd hij onderscheiden met de S.E. de Jongh penning van de Leidse Universiteit voor zijn onderzoek over de neurohormonale regulatie van de bloeddruk. Dat onderzoek heeft hij met zijn medewerkers in Utrecht tot grote bloei gebracht. Het betrof de regulatie van het cardiovasculaire systeem en vooral de rol van de nucleus tractus solitarii in de hersenstam en de invloed van het renine-angiotensine systeem, van mineralocorticoïden, vasopressine, van endogene opioïden en van het sympathische zenuwstelsel hierop. Voorts deed hij onderzoek naar het aangrijpingspunt van centraal werkende bloeddrukverlagende middelen. Hij ontwikkelde verschillende pathofysiologische modellen voor onderzoek naar de oorzaak van hypertensie en hij introduceerde de spontane hypertensie rat in Nederland, een uit Japan afkomstig genetische variant.

In het begin van de jaren zeventig werkte Wybren de Jong een methode uit om de ontwikkeling van renale hypertensie, die ontstaat als gevolg van een vernauwing van de nierarterie, reproduceerbaar te kunnen meten. Hij maakte hierbij gebruik van een massieve zilveren clip die om de nierarterie kon worden geschoven. Hoe nauwer de diameter hoe groter de bloeddrukstijging. Niet alleen renine, een enzym dat in de nier wordt gevormd en verantwoordelijk is voor de omzetting van het in het bloed circulerend eiwit angiotensinogeen via angiotensine I tot angiotensine II, dat voor

een belangrijk deel verantwoordelijk is voor de bloeddrukstijging, maar ook andere factoren die bij het ontstaan van renale hypertensie betrokken zijn heeft hij systematisch onderzocht. Deze betroffen de invloed van bijnierschorshormonen, de natrium-kalium balans en de renale bloeddoorstroming. Hij toonde aan dat een positieve natriumbalans en de plasma renine- activiteit aan de vroege fase van de ontwikkeling van renale hypertensie bijdragen, terwijl alleen de verhoogde plasma renine-activiteit bijdraagt aan de latere ernstige hypertensie als gevolg van een vernauwing van de nierarterie. Een interessante vondst was tevens dat het wegnemen van de clip normalisering van de bloeddruk veroorzaakte. Toch bleek die ingreep een beduidende overgevoeligheid van het cardiovasculair systeem voor vasoconstrictieve agentia te hebben veroorzaakt.

Het jaar dat hij in de Verenigde Staten was, werkte hij aan de rol van het autonome zenuwstelsel bij het ontstaan van hypertensie bij zogenaamde spontaan hypertensieve ratten, ratten die een erfelijk bepaalde hoge bloeddruk ontwikkelen. Dit werk heeft hij met zijn groep in het Rudolf Magnus Instituut voortgezet. Daaruit bleek dat de nucleus tractus solitarii een belangrijk regelcentrum van het cardiovasculaire systeem, in de hersenstam een belangrijk aangrijpingspunt is voor onder andere het bloeddrukverlagend middel α-methyldopa. Laesies in het gebied van de nucleus tractus solitariis bleken een acute en ernstige hypertensie te veroorzaken en blokkade van de cardiovasculaire reflexen, terwijl lokale toediening van neurotransmitters waarvan het sympathisch zenuwstelsel zich bedient, de zogenaamde catecholaminen, noradrenaline en adrenaline evenals a-methylnoradrenaline, de metaboliet van het bloeddrukverlagend middel α-methyldopa, een sterke dosis afhankelijke bloeddrukdaling te weeg brachten. Deze neurotransmitters oefenen hun invloed uit via zogenaamde α -en ß-adrenoceptoren op de zenuwcellen in de hersenen. De bloeddrukverlagende effecten bleken te worden gemedieerd door de α -adrenoceptor. De laesies veroorzaakten een chronische (neurogene) hypertensie. Nabootsing van de endogene neurotransmissie door elektrische stimulatie van de nucleus tractus solitarii waardoor endogeen catecholaminerge neurotransmitters worden afgegeven uit de zenuwcellen veroorzaakte ook hypotensie.

Zijn hypothese van halverwege de jaren zeventig dat het gebied van de nucleus tractus solitarii een aangrijpingspunt zou zijn voor bloeddrukverlagende middelen en dat het effect gemedieerd zou kunnen worden via een adrenoreceptor heeft veel onderzoekers overal ter wereld geïnspireerd om onderzoek op dit gebied te verrichten.

Een belangrijke benadering die hij gebruikte om meer inzicht te verkrijgen in de betekenis van het autonome zenuwstelsel bij het ontstaan van de zogenaamde steroïdhypertensie geïnduceerd door implantatie van deoxycorticosteron (DOCA) onder de huid en van spontane hypertensie, was door chemische sympathectomie door toediening van 6-hydroxamine aan pas geboren ratten. Deze stof veroorzaakt na intraventriculaire toediening een depletie van dopamine in bepaalde delen van de

hersenen, onder andere in het nigrostriataal systeem. Deze ingreep bleek de ontwikkeling van hypertensie in spontaan hypertensieve dieren grotendeels te kunnen remmen. Kennelijk is een intact sympathisch zenuwstelsel essentieel voor het ontstaan van deze vorm van aangeboren hypertensie. Ook via het aanbrengen van elektrolytische laesies werd aangetoond dat het nigrostriataal systeem van belang is voor de ontwikkeling van hypertensie. In vele relevante onderdelen van de hersenen werd de catecholamine synthese gemeten en de veranderingen die werden gevonden gecorreleerd met de mate van ontwikkeling van hypertensie. In het nigrostriataal systeem was de dopaminerge neurotransmissie duidelijk verstoord. Ook werden bij de spontaan hypertensieve dieren veranderingen in het gedragspatroon waargenomen die door een verstoring van het dopaminerge systeem in de hersenen verklaard konden worden.

Een andere belangrijke ontwikkeling in zijn onderzoek vond plaats in het begin van de jaren tachtig. In de hersenen bevinden zich verschillende soorten lichaamseigen opiaten, de endorfinen, de enkefalinen en het dynorfine. Toediening van ß-endorfine in de nucleus tractus solitarii induceerde in lage doses een daling van de bloeddruk en in hoge doses een bloeddrukstijging. Microinjectie van enkefaline, een verwant opiaat, daarentegen veroorzaakte alleen een stijging van de bloeddruk. Dit vormde een aanwijzing voor de aanwezigheid van twee verschillende endorfinesystemen in de nucleus tractus solitarii. Het hypotensieve effect was beperkt tot de nucleus tractus solitarii. Een receptor antagonist voor opiaten, naltrexon of een antilichaam tegen ß-endorfine remde de bloeddrukdaling ten gevolge van ß-endorfine en induceerde zelfs een bloeddrukstijging.

In de periode 1985 tot 1990 werd duidelijk dat er een relatie bestond tussen de cardiovasculaire effecten van endorfinen, en de bloeddrukverlagende werking van -methyldopa. De nucleus tractus solitarii stond ook hierbij centraal. De bloeddrukverlagende werking van lokaal in de nucleus tractus solitarii toegediend α-methylnoradrenaline of perifeer toegediend α-methyldopa kon worden geblokkeerd met de centraal of perifeer toegediende opiaat receptorantagonist naloxon terwijl de bloedrukverlagende werking van ß-endorfine kon worden geblokkeerd met een α-adrenoceptor antagonist. De interactie tussen α-methyldopa en ß-endorfine werd nog duidelijker toen bleek dat α-methyldopa de pijndrempel dosis-afhankelijk kan verhogen.

Onderzoek aan het renine-angiotensine systeem in de hersenen en de rol van oxytocine, vasopressine en verwante neuropeptide fragmenten en mineralocorticoïden op het cardiovasculair systeem behoorde ook tot de onderwerpen waarvoor Wybren de Jong zich interesseerde.

Voor zijn werk aan de neurohormonale regulatie van het cardiovasculaire systeem werd hem in 1988 de Trabucchi-medaille voor farmacologie van de Universiteit van Modena toegekend en in 1995 werd hij benoemd tot erelid van de Nederlandse Vereniging van Hypertensie. Hij was een eminent en hardwerkend onderzoeker, die

in de bijna vijfentwintig jaar dat hij in Utrecht werkzaam was met zijn groep een groot aantal artikelen heeft gepubliceerd. Zijn werk ontmoette in het buitenland grote belangstelling en het werd veelvuldig geciteerd. Hij begeleidde vele promovendi en een groot aantal buitenlandse onderzoekers werkte enige tijd bij hem in het Rudolf Magnus Instituut. Het huis van Wybren en Hinke de Jong, was een gastvrij oord voor medewerkers uit eigen land en daarbuiten. Wybren de Jong was geen vlot spreker en de studenten hadden soms moeite hem te volgen. Als men hem goed kende dan had men aan twee woorden voldoende. 'Sizzen is net mar doan is n'ding' typeerde hem. Hij was een warmvoelend mens die veel voor anderen over had.

Wybren de Jong was ook bestuurlijk, zowel op wetenschappelijk als maatschappelijk gebied, actief. In zijn Utrechtse periode was hij secretaris van het Pharmacologisch Studiefonds dat buitenlanders de gelegenheid gaf enige tijd onderzoek te doen in het Rudolf Magnus Instituut. Ook was hij secretaris van de Scrinerius Stichting. Deze stichting werd in 1865 opgericht door de heer en mevrouw Scrinerius-Van Schaik, beiden van Friese afkomst, die een boekhandel dreven in Utrecht. Het doel was steun te verlenen aan arme Friese studenten die geneeskunde (arts, dierenarts of tandarts) wilden studeren. De bestuursleden waren hoogleraren uit de medische, tandheelkundige en veterinaire faculteiten, die van Friese afkomst waren of die in Friesland gewoond hadden.

Hij is van 1972 tot 1988 Assistant Editor geweest van de *European Journal of Pharmacology*. Hij was ook Executive Editor van *Analytical Biochemistry*, en lid van de Editorial Board van *Hypertension* en de *Journal of the Autonomic Nervous System*. Hij was Editor van Volume 4 en Volume 16 van het *Handbook of Hypertension*. Hij was lid van verschillende Nederlandse en buitenlandse verenigingen. Internationale activiteiten betroffen zijn lidmaatschap van het Committee of Nomenclature of Genetic Hypertensive Rat Strains, de International Advisory Board on Spontaneously Hypertensive Rats en van de Organization of European Colloquia on Renal Physiology.

In 1988 werd hij benoemd tot Associate Investigator van Merrel Dow Research in Straatsburg, het latere Marion Merrel Dow. Hier leidde hij het onderzoek over de invloed van in het centrum ontwikkelde stoffen op het cardiovasculaire systeem. Hij was een van de eersten die de betekenis van het centrale zenuwstelsel voor de regulatie van het cardiovasculaire systeem onderkende. Het lag voor de hand dat in het centrum onder zijn leiding de nadruk werd gelegd op de invloed van het centrale zenuwstelsel op het cardiovasculaire systeem. Ook ontwikkelde hij in Straatsburg een programma voor onderzoek naar middelen tegen de ziekte van Alzheimer, migraine en hypertensie. Hij werkte bij Marion Merrel Dow als Director en Vice-President tot 1993 toen hij als gevolg van fusies en reorganisaties vertrok. In dat jaar werd hij ook benoemd tot correspondent In 1994 werd hij benoemd tot hoogleraar in de farmacologie van de medische faculteit van de universiteit Louis Pasteur, in Straatsburg.

In hem verliezen wij een vooraanstaand onderzoeker op medisch biologisch gebied.