

---

TEKST VAN DE ORATIE

---

**“Een Kwestie van Tijd”**

Rede uitgesproken door **prof. dr. J.H. Meijer**, bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Neurofysiologie, in het bijzonder de Regelmechanismen van Biologische Ritmen aan de Universiteit Leiden op dinsdag 12 februari 2008.

---

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders, dear colleagues and friends from the US,

De levenswetenschappen, zoals de biomedische wetenschappen, de geneeskunde, en de biologie, ondergaan een revolutionaire ontwikkeling. Het is te verwachten dat deze ontwikkeling een grote en langdurige invloed zal hebben op de samenleving en op de gezondheidszorg. Deze ontwikkeling is het gevolg van een explosieve groei van kennis in de genetica en in de moleculaire biologie. De inspanningen in de genetica zijn ingegeven door de hoop dat een volledige identificatie van de genetische structuur een groot inzicht zal geven in ons biologisch functioneren.

Wat is nu, gegeven deze ontwikkelingen, de rol van de neurofysiologie, het vakgebied waarin ik ben benoemd? Waar de genetica zich vooral richt op de genetische structuur binnen de cel, richt de neurofysiologie zich vooral op het functioneren van hersencellen en op de communicatie tussen hersencellen. Waarin ligt het belang van deze studies en wat kunnen we hiervan leren? Voegt de neurofysiologie nog wat wezenlijks toe aan het inzicht in levens en ziekteprocessen? En wat dan wel? Vandaag zal ik ingaan op onderzoek naar de biologische klok, zoals dat in mijn onderzoeksgroep uitgevoerd wordt. Het onderzoek naar de biologische klok staat om verschillende redenen model voor neurofysiologisch onderzoek, wat dit onderzoek wetenschappelijk gezien interessant maakt. Daarnaast heeft het ook een maatschappelijk belang en een belang voor de geneeskunde. Aan al deze aspecten zal ik vandaag aandacht geven.

Het leven op aarde is bij benadering 3,5 miljard jaar geleden begonnen. Vanaf het begin hebben de eerste levensvormen blootgestaan aan de dagnacht wisselingen in de omgeving, die veroorzaakt worden door de draaiing van de aarde om haar as. Hierdoor ontstaan ritmen in de temperatuur en in de aanwezigheid van licht. Door de draaiing van de aarde om de zon ontstaan er bovendien seizoensritmen. De draaiing van de aarde om haar as, en om de zon, heeft zijn weerslag gekregen op de biologische ontwikkeling van levende organismen en heeft geleid tot een inwendige, of interne biologische klok. Het is een en hetzelfde orgaan dat de draaiing van de aarde om haar as, en de draaiing om de zon registreert.

Bepaalde eencellige algen die aan de oppervlakte van de zee leven, staan er om bekend dat ze licht geven. Dit is soms te zien als u 's avonds langs het strand loopt. Deze algen zijn vroeg in de evolutie ontstaan. Ze leven in de nacht aan het zeeoppervlak, maar moeten zich in de ochtend, nog voordat de zon opkomt, naar diepere zeelagen bewegen. Dit om te voorkomen dat ze in aanraking komen met ultraviolette straling die schadelijk voor ze is. Om te kunnen anticiperen op de zonsopgang hebben deze algen een interne biologische klok ontwikkeld die het mogelijk maakt om de opkomst van de zon te voorspellen. Nog voordat de zon opkomt, wordt er vanuit de celkern een signaal afgegeven dat, net als het alarm van een wekker, aangeeft dat de nacht bijna voorbij is waarna de algen zich naar de diepere zeelagen bewegen. Het mechanisme van deze klok, dat zo vroeg in de evolutie ontwikkeld is, bleek zo vernuftig, zo nauwkeurig, zo handig, en had zo duidelijk een evolutionair voordeel, dat er sindsdien bijna geen wijzigingen meer zijn opgetreden. De mens heeft een biologische klok die ontstaan is lang voordat er mensen waren, en zelfs lang voordat er meercellige organismen waren. Dat betekent dat uw biologische klok grote overeenkomsten heeft met die van een eencellige alg.

Ook bij de mens heeft de biologische klok een anticiperende functie. Terwijl de zeealgen aan het eind van de nacht naar diepere zeelagen duiken, zijn er bij de mens aan het eind van de nacht, en nog tijdens de

slaap, aanzienlijke veranderingen in uiteenlopende fysiologische systemen meetbaar. Er is bijvoorbeeld een toename in bloeddruk, een toename in verschillende hormoonspiegels, zoals in het stress hormoon cortisol, en een toename in temperatuur, allemaal nog tijdens onze slaap. Op het moment dat wij ontwaken, is ons lichaam al grotendeels voorbereid op de activiteiten die horen bij de dag.

In 1972 werd in de hersenen van zoogdieren een groep zenuwcellen ontdekt die noodzakelijk bleek voor de aanwezigheid van deze 24uurs ritmen. Het ging om de zogenoemde "suprachiasmatische nucleus" een klompje van ongeveer

20.000 zenuwcellen dat in een evolutionair zeer oud deel van de hersenen ligt, de hypothalamus. Deze zenuwcellen zijn de kleinste cellen van de hersenen, wat voor neurofysiologen meestal een reden is om er ver vandaan te blijven. Kleine neuronen produceren namelijk kleine signalen en kleine signalen zijn moeilijk meetbaar. De cellen van de biologische klok produceren signalen van slechts enkele miljoenen van een volt, waarmee ze nauwelijks boven het minimale ruisniveau van de beste meetapparatuur komen.

Als wij deze klokcellen meten buiten hun natuurlijke omgeving, bijvoorbeeld in een meetsysteem, gaan zij door met het produceren van een ritme. Dit is in 1982 aan de Leidse universiteit, door Gerard Groos, als eerste aangetoond, en was het primaire bewijs dat de suprachiasmatische cellen zelfstandig ritmen kunnen produceren.

Omstreeks dezelfde tijd werd in de fruitvlieg een gen geïdentificeerd dat een rol speelt bij het produceren van een 24uurs ritme. Dit was de eerste aanwijzing dat de biologische klok een genetische basis heeft.

Vanaf de tachtiger jaren zijn er ook bij zoogdieren genen opgespoord die noodzakelijk zijn voor het produceren van 24uurs ritmen. Het principe waarmee ritmen opgewekt worden is biologisch gezien redelijk eenvoudig. Het komt er op neer dat bepaalde klokgenen de productie van eiwitten aan de binnenkant van de klokcel stimuleren. Deze eiwitten zullen op hun beurt de activiteit van diezelfde klokgenen weer afremmen. Dit is een negatieve feedback lus. Deze feedback lus heeft tot gevolg dat er een schommeling ontstaat in de inwendige activiteit van de cel van ongeveer 24 uur.

Bij de mens is de omlooptijd gemiddeld 24,2 uur, dus wat langer dan 24 uur. Bij elk individu is dit ritme zeer constant, en de variatie van dag tot dag is zelfs minder dan een minuut wat een ongekeerde precisie is op een termijn van 24 uur.

Als de cellen van de biologische klok van elkaar geïsoleerd worden, behouden ze in hoge mate het vermogen om die 24uurs ritmen te produceren. Dit is niet verwonderlijk want dit vermogen lag al besloten in de genen van de cel. Maar eenmaal losgekoppeld van elkaar, wordt het geheel al snel onbruikbaar als klok. U kunt dit vergelijken met een orkest van muzikanten, die met elkaar een stuk spelen maar elkaar niet kunnen horen. Ook al speelt iedere muzikant zijn partij foutloos, het concert als geheel lijkt nergens meer naar. Als de cellen in de klok geïsoleerd raken van elkaar is er al snel geen coherent ritme meer aanwezig.

Dit brengt mij op twee belangrijke conclusies. Ten eerste kunnen individuele klokcellen ritmen produceren op grond van hun genetische uitrusting, en ten tweede is het noodzakelijk dat klokcellen onderling communiceren om synchroon te lopen met elkaar.

Het onderzoek naar 24uurs ritmiek heeft kunnen profiteren van een aantal gunstige omstandigheden. De locatie van de biologische klok in de hersenen is precies bekend. Sterker, en niet helemaal triviaal, er is een locatie, en het is geen functie die volgt uit een diffuus proces dat zich over de gehele hersenen uitstrekt.

Een tweede belangrijk voordeel in het onderzoek naar de klok is dat de output heel goed te bepalen en te meten is. Dit in groot contrast met de studies naar hersenfuncties, zoals het geheugen, intelligentie, en bewustzijn. Bij de bestudering van bijvoorbeeld het geheugen komt de vraag op hoe we het operationeel definiëren, ofwel definiëren in het kader van het experiment. Je zal een slak een andere taak moeten geven dan een muis en die taak zal weer afwijken van de geheugentaak die je een mens geeft. In hoeverre zijn de resultaten van verschillende diersoorten op verschillende taken met elkaar te vergelijken?

Bovendien, hoe vergelijk je het vermogen van een proefpersoon om een rij woorden te leren, met de expressie van een aantal genen of met zenuwactiviteit in de hersenen? Dat op zich al maakt het onderzoek naar hersenfuncties moeilijk.

Bij onderzoek naar de klok daarentegen is de output eenduidig. Of het nu gaat om een gedragsmeting bij een proefpersoon of dier, om een neurofysiologische meting aan hersencellen, of om genexpressie, de

output is altijd de fysische factor tijd. Bij al deze experimenten kunnen we bestuderen wat de omlooptijd van de klok is. De output is wiskundig te bepalen. We kunnen metingen doen op genetisch niveau, op het niveau van een individuele cel, op het niveau van netwerken van cellen, of op het niveau van het menselijk gedrag. We kunnen de resultaten van deze onderzoeken direct vergelijken en de belangrijkste, of meest interessante vraag wordt nu: gebeurt er op al die niveaus hetzelfde? Hoe direct is de relatie van gen tot fysiologie tot gedrag nu eigenlijk?

En wat we vinden is dat deze relatie niet zo lineair is als we verwacht hadden. Wat we vinden is dat er op celniveau of op netwerkniveau nieuwe eigenschappen te voorschijn komen die we op genetisch niveau nog niet zagen optreden.

Ik zal een voorbeeld uit ons onderzoek geven waaruit blijkt hoe een biologische eigenschap zich niet op cellulair niveau maar wel op netwerkniveau manifesteert. De biologische klok meet de lengte van de dag. Als in het voorjaar de daglengte langer wordt en de zon langer op is, zal het signaal dat uit de klok komt zich aanpassen. De klok verschaft hiermee aan het brein een interne representatie van de daglengte. Voor dieren is het herkennen van seizoenen van direct belang om te overleven. Veel jongen worden in het voorjaar of in de zomer geboren, als het minder koud is en er voldoende voedsel is. Ondanks onze kunstverlichting in de avond, en onze gedeeltelijke onttrekking aan de seizoensomstandigheden, hebben mensen verschillende seizoensritmen, zoals in onze hormoonspiegels, in geboortes, in het optreden van depressies, in clusterhoofdpijn, en in cardiovasculaire aandoeningen.

Als het zomer is, geeft de biologische klok een langdurig signaal af, een signaal van 16 uur, wat correspondeert met de tijd dat de zon in Nederland op is. In de winter geeft de klok een signaal af van 8 uur, wat correspondeert met de daglengte in de winter. Wij hebben de signalen van individuele zenuwcellen in de klok gemeten en de vraag gesteld of een individueel neuron ook in staat is om zo'n zomers of winters signaal te produceren, of, nauwkeuriger gezegd, of een individueel neuron voor de daglengte kan coderen. Tegen de gangbare verwachting bleek dat niet het geval te zijn.

Het lange zomerse signaal blijkt een optelsom van het gedrag van individuele neuronen, die ieder op zich een normaal activiteitspatroon hebben, maar onderling een spreiding in het tijdstip van hun activiteit hebben. Het korte winterse signaal wordt veroorzaakt door een gelijktijdige activiteit van alle neuronen, die opgeteld een kort signaal opleveren, overeenkomend met de korte winterse dag. Tussen de activiteitspatronen van individuele cellen was geen verschil te zien. De conclusie is dat er een codering voor seizoenen optreedt als gevolg van een samenspel tussen hersencellen, het is een collectieve eigenschap van het netwerk.

Ons onderzoek laat hiermee zien dat interacties tussen vrij simpele klokcellen, complexe vermogens van de klok kunnen veroorzaken. Zoals het vermogen om de daglengte te herkennen. Omgekeerd volgen complexe eigenschappen niet noodzakelijk uit complex gedrag van individuele cellen. Het vermogen om een ritme te produceren, is typisch een eigenschap van een individueel neuron, op grond van zijn genetische uitrusting. Het vermogen om de tijd van het jaar te herkennen, is een typisch voorbeeld van een eigenschap die een neuronaal netwerk vereist. Onze conclusie is dat er codering voor biologische eigenschappen optreedt op verschillende organisatieniveaus in het lichaam, en dat er op ieder volgend, of hoger, organisatieniveau weer nieuwe eigenschappen kunnen ontstaan.

Dit is een belangrijke conclusie in het licht van de sterk reductionistische verklaringsprincipes in de levenswetenschappen. Hoe diep moet je afdalen in een systeem dat je onderzoekt om te begrijpen hoe er gecodeerd wordt voor een eigenschap of voor een biologisch kenmerk.

Hier ligt ook precies de taak van de neurofysiologie: neurofysiologische studies kunnen duidelijk maken wat cellulaire communicatie een systeem oplevert.

## Licht

Cellen communiceren niet alleen met elkaar, maar ontvangen ook informatie uit de buitenwereld. De belangrijkste prikkel uit de buitenwereld waar de biologische klok op reageert, is licht. Bij zoogdieren loopt er een aparte zenuwverbinding van het oog naar de biologische klok, en in 1994 heeft onze groep de neurotransmitter aangetoond die noodzakelijk is om lichtinformatie over te brengen, namelijk glutamaat. Zoals gezegd, is bij mensen de omlooptijd van de klok wat langer dan 24 uur. Wij kunnen dat merken in het

weekend, als de meesten onder ons de neiging hebben om later te gaan slapen en later op te staan. Er vindt een correctie van de omlooptijd plaats onder invloed van licht. Waarneming van licht in de eerste helft van de nacht geeft een langere omlooptijd, ofwel een vertraging van ons ritme. In de tweede helft van de nacht geeft het juist een versnelling van ons ritme. Dezelfde respons op licht is in het gehele planten- en dierenrijk aanwezig.

De lichtinput naar de klok heeft tot gevolg dat de omlooptijd aangepast wordt en afgestemd wordt op het dagnacht ritme van de omgeving. Het is dit aangepaste ritme dat wordt opgelegd aan het centrale zenuwstelsel en aan het lichaam. Ik wil nu wat dieper ingaan op de ritmen die er in ons lichaam zijn, en de condities en ziektebeelden die een verstoring in deze ritmen geven.

Het ritme van de klok bereikt de hypofyse, zodat er 24uurs ritmen in onze hormoonproductie ontstaan, het bereikt onze honger- en verzadigingscentra zodat er ritmen in voedselbehoeften ontstaan, en het bereikt ons limbisch systeem, zodat er ritmen in stemming ontstaan. En de hogere hersengebieden, zoals de cortex, worden beïnvloed, zodat er ritmen ontstaan in cognitieve vaardigheden en in prestatievermogen. Het centrale zenuwstelsel legt deze ritmen op zijn beurt op aan organen en klieren in ons lichaam. Er ontstaat hiermee een uitgebalanceerde activiteit van de verschillende lichaamsprocessen.

De kracht maar ook de zwakte van het onderzoeksgebied naar 24uurs ritmen is dat het zich vrij teruggetrokken heeft beziggehouden met de organisatie van de klok zelf, en met zijn directe input en output. Hierdoor is het onderzoeksgebied verder dan menig ander gebied. Er is geen gebied in de hersenen waar we nu zoveel van weten als van de biologische klok. Het is het modelonderzoeksterrein voor de neurowetenschappen bij uitstek geworden. Maar het gebied is nu ook rijp voor een bredere blik, en staat meer dan voorheen open voor medische en maatschappelijke vraagstukken waar 24uurs ritmen mogelijk een rol bij spelen.

### Schooltijden

Eén van die vraagstukken betreft de schooltijden van middelbare scholieren en het verschil tussen ochtend- en avondmensen. Bij ochtendmensen heeft de biologische klok een omlooptijd van ongeveer 24 uur. Avondmensen hebben een langere omlooptijd, bijna 25 uur. De klok van avondmensen moet dagelijks versneld worden en dat gebeurt door het licht aan het einde van de nacht, ofwel in de vroege ochtend. Is er nu een verband met de leeftijd? Jonge kinderen zijn bijna altijd ochtendmensen en worden vroeg wakker. Hun eigen biologische ritme is ongeveer 24 uur. Daar komt een grote verandering in rond het 12e tot 14e jaar. De omlooptijd neemt in deze leeftijdsgroep snel toe en vertoont een maximum op 20jarige leeftijd. Dat betekent dat de meeste adolescenten, of middelbare scholieren, avondmensen zijn. Die staan dus 's ochtends niet te springen om op te staan. Dat is een biologisch gegeven, en niets anders. Bovendien zijn ze de eerste 1 à 2 uur op school slaperig en hebben een verminderd concentratievermogen. Er zijn binnen mijn onderzoeksgebied stemmen opgegaan om de schooltijden van middelbare scholen te verlaten, vooral in Duitsland en Engeland, en deze discussie is nu ook in Nederland op gang gekomen. Het is de vraag of dat zinvol zal zijn, want de huidige schooltijden hebben ook voordelen. Bovendien zal het ook onder een verlaat regime voor adolescenten moeilijk blijven om 's ochtends op te staan. De situatie die zich in het weekend voordoet, waarbij je iedere dag een stukje verder kunt vertragen, is wezenlijk anders dan de situatie waarin je iedere dag op een zelfde, weliswaar later, tijdstip op school moet zijn. Het probleem moet ook weer niet groter gemaakt worden dan het is, en ik geloof niet dat de maatregelen die men overweegt in verhouding staan tot de ernst van het probleem.

### Ploegendiensten

Aanpassingen aan de 24uurs cyclus in de omgeving worden bijna elke ochtend gemaakt, zonder dat we ons daar veel rekenschap van geven. Elke ochtend wordt onze biologische klok ongeveer 10 minuten versneld. Wij merken al wat meer van aanpassingen aan de zomer- en de wintertijd, en aan een andere tijdzone, zoals bij een jetlag.

Voor arbeid in ploegdienst neemt de mate waarin het verschijnsel zich voordoet, en de ernst van de problematiek serieuzere vormen aan. In Nederland werkt 9 % van de beroepsbevolking in ploegdienst,

en in Europa is dat 13 %. Bij een aanpassing aan een ander tijdschema, zoals bij ploegendienst, moeten de verschillende 24uurs ritmen die wij in ons lichaam hebben, verzet worden. In onderzoek dat wij ondermeer uitvoeren met de Afdeling Neurologie hebben wij aangetoond dat de klok zelf zich snel aanpast. Andere ritmen in het lichaam volgen echter met enige traagheid, en ook met een onderling verschillende snelheid. Het ritme in de enzymactiviteit in het maagdarmkanaal past zich niet even snel aan als andere voedselregulerende processen, en past zich niet even snel aan als het ritme in de lever. Hierdoor ontstaat een tijdelijke ontregeling van lichamelijke processen en dit is precies de oorzaak van een tijdelijk onbestendig gevoel. Hoe ernstig is dit?

Voorals oudere werknemers ondervinden een toenemend probleem om zich snel aan te passen aan een ander tijdschema. Dit is geen inbeelding, en ook niet het gevolg van een verleden met ploegendiensten. Het is een gevolg van de leeftijd. Ook in dierexperimenten blijkt dat jongere dieren zich snel aan kunnen passen, terwijl oudere dieren daar veel langer over doen. Ploegendiensten vormen een risico voor de gezondheid, en geven een verhoogde kans op verschillende vormen van kanker, waaronder borstkanker. De interpretatie van deze correlaties is lange tijd niet helemaal duidelijk geweest. Er is als verklaring vaak naar voren gebracht dat ook het voedingspatroon van ploegendienstwerkers ongezond is. Verklaringen die te maken hebben met voeding worden aan de grenzen van de wetenschap altijd met enige gretigheid geaccepteerd. Dit heeft lange tijd tot een onderschatting van de werkelijke problematiek geleid.

In dierexperimenteel onderzoek is in 2007 aangetoond dat herhaaldelijke blootstelling van oude dieren aan een verschoven lichtdonker cyclus een directe toename in mortaliteit tot gevolg had. Meer dan 50 % van de dieren vond de dood door een herhaaldelijke vooruitschuiving van de tijdzone. Dit onderzoek is gepubliceerd door Professor Block van de Universiteit van California, Los Angeles. Het was de eerste aanwijzing dat een desynchronisatie tussen lichamelijke ritmen dergelijke grote gevolgen kan hebben. De resultaten tonen niet alleen aan dat we ploegendienstproblemen serieus moeten nemen, maar ook dat de balans in het lichaam kritisch afhankelijk is van een juiste regulatie in de tijd.

#### Klinische aspecten

Als gevolg van 24uurs ritmen in het lichaam vertonen ook ziektebeelden een 24uurs patroon. De kans op een astma aanval is 's nachts 100 keer groter dan overdag. Een standaardtest bij astmapatiënten is het meten van de luchtwegfunctie. Deze functie is in de middag beter dan in de ochtend. Dus een afspraak bij de dokter in de vroege ochtend zal leiden tot een andere inschatting van de ernst van de problematiek dan een afspraak bij de dokter in de middag. Zeven van de tien hartaanvallen treden op tussen 6 en 10 uur 's ochtends. Dit komt doordat de bloeddruk 's ochtends een toename van 10-15% heeft, en onze hartslag een toename van 10-20%, wat een belasting geeft voor het cardiovasculaire systeem. Ook de expressie van 10% van onze genen vertoont een 24uurs ritme. Dat betekent dat het resultaat van één meting op één tijdstip uitgevoerd bij een patiënt, zal afwijken van een gemiddeld profiel dat over verschillende tijdstippen bepaald is.

Door de verschillende ritmen in ons lichaam zijn wij, biochemisch gezien, niet hetzelfde in de vroege ochtend en in de late avond. Een dosisrespons curve, voor een geneesmiddel of voor een toxische stof, kan daardoor verschillende resultaten geven op verschillende tijden. Dit is een lastige realiteit in wetenschappelijk onderzoek, die in de onderzoeksopzet meegenomen moet worden. Het is voorspelbaar dat geneesmiddelen op het ene tijdstip sterker of minder sterk zullen werken dan op een ander tijdstip, en dat geldt ook voor hun bijwerkingen. Potentieel ligt hier een mogelijkheid om de effectiviteit van geneesmiddelen te optimaliseren, of de bijwerkingen te minimaliseren, en om alleen daarmee al een betere prognose te creëren. Twee voorbeelden zijn respectievelijk de behandeling van eierstokkanker, en de behandeling van darmkanker. Hierbij heeft een toediening op het juiste moment van de 24uurs cyclus geleid tot een sterke vermindering van bijwerkingen, ondanks de verhoogde dosering van de medicatie die mogelijk was.

#### Depressies

Ook zijn er duidelijke voorbeelden van ziektebeelden die een wisselwerking met de biologische klok hebben, zoals depressiviteit. Het is al decennia lang bekend dat er een relatie is tussen endogene depressies en de werking van de biologische klok. Endogene depressies zijn depressies die niet direct door

externe omstandigheden veroorzaakt zijn. Er bestaan veel vormen van endogene depressies en dat maakt onderzoek moeilijk.

Bij depressieve patiënten blijkt een groot aantal ritmen in het lichaam verstoord te zijn, zoals de dagelijkse ritmen in cortisol, prolactine, groeihormoon, en in verschillende afbraakproducten die in de urine gemeten kunnen worden. Meer dan 90% van de patiënten met een ernstige depressie heeft slaapstoornissen. De bevinding dat er zo veel ritmen verstoord zijn bij depressieve patiënten, doet vermoeden dat de klok zelf verstoord is. Een aantal studies bij manisch depressieve patiënten laat zien dat een strak opgelegd leefritme tot een bijna volkomen stabilisering van de stemming leidt.

Ondanks de verschillende aanwijzingen dat er zo'n relatie is tussen de werking van de biologische klok en depressie, is dit onderzoek wereldwijd niet goed doorgezet, omdat er onvoldoende invalshoeken waren die onderzoek naar onderliggende mechanismen mogelijk maakten. Met de identificatie van verschillende klokgenen zijn er nieuwe wegen geopend om dit onderzoek uit te bouwen. In een recent onderzoek van ons hebben wij aangetoond dat muizen met een genetische afwijking in hun klok een verhoogde kans hebben om depressieve kenmerken te ontwikkelen. We willen deze lijn van onderzoek verder uitwerken en ondermeer de vraag stellen of stoornissen in 24uurs ritmen een causaal verband met depressiviteit hebben.

#### Veroudering en slaap

Verouderingsprocessen en slaapstoornissen zijn nauw verbonden met de biologische klok. Oudere mensen hebben de neiging om overdag in slaap te vallen, terwijl zij 's nachts moeite hebben om door te slapen. De voor de hand liggende vraag is waarom ouderen slecht slapen. Slapen zij slecht in de nacht omdat zij overdag in slaap vallen, of vallen ze overdag in slaap omdat ze in de nacht slecht slapen? Beide redeneringen zijn onjuist. Het blijkt dat bij veroudering de amplitude van het kloksignaal afneemt. Het signaal om overdag wakker te blijven, wordt kleiner en het signaal om 's nachts in slaap te vallen, wordt ook kleiner. Dit verschijnsel zien we overigens bij diverse diersoorten optreden. Een groot deel van de slaapproblemen bij ouderen is in feite een probleem van de klok.

Door ons cellulaire onderzoek van de afgelopen jaren hebben wij kennis opgedaan over de communicatie tussen klokcellen die wij nu kunnen aanwenden om te begrijpen waarom de klok bij veroudering minder goed functioneert. We hopen dat dit onderzoek zal leiden tot een betere, meer gerichte, aanpak van het verlies aan ritmiciteit, zoals zich dat voordoet bij veroudering.

#### Vetzucht en overgewicht

Naast de relatie met veroudering is er een onverwachte relatie van de biologische klok met vetzucht en overgewicht. In de afgelopen jaren komen vetzucht en overgewicht in toenemende mate voor in de westerse samenleving. In Nederland is het percentage mensen met overgewicht ongeveer 50%. Mensen met een hoog lichaamsgewicht hebben een grotere kans om het metabool syndroom te ontwikkelen waarbij een combinatie met hoge bloeddruk, een verhoogde bloedsuikerspiegel en verhoogd cholesterol aanwezig is. Mensen met het metabool syndroom hebben een verhoogde kans op harten vaatziekten en op diabetes.

De toename in lichaamsgewicht is geassocieerd met een afname in slaapduur. In 1960 was de voorkeur slaapduur onder volwassenen nog 8 uur, en in 2005 is dat gedaald naar minder dan 7 uur. Onder kinderen is in dezelfde periode een afname in slaapduur van gemiddeld 1,5 uur gemeten.

De relatie tussen slaapduur en overgewicht is onlangs voor een deel verduidelijkt. Twee nachten met beperkte slaapduur leiden bij proefpersonen direct tot een verlaging van leptineniveaus in het bloed, wat een stof is die de eetlust remt, en tot een toename van ghreline, een stof die de eetlust stimuleert. Slaaptekort geeft daardoor een toename in eetlust.

Als bij muizen de biologische klok minder krachtig werkt, ontwikkelen muizen niet alleen vetzucht maar ook het metabool syndroom. Omgekeerd is gebleken, dat een vetrijk dieet een afname van het 24uurs patroon veroorzaakt. Dat wil zeggen dat een vetrijk dieet, en een vermindering in de functie van de klok, elkaar versterken, en dat je daarmee in een neerwaartse spiraal terecht komt

Ik wil niet suggereren dat de biologische klok een hoofdrol speelt bij het ontstaan van vetzucht.

Waarschijnlijk heeft vetzucht verschillende oorzaken. Maar het belang van hypothalamische hersengebieden voor menselijk gedrag, zoals de drang om te eten, moet niet onderschat worden. Wij

zullen dit, in samenwerking met de Afdeling Endocrinologie, verder onderzoeken.

### Conclusie

De verschillende voorbeelden die ik heb gegeven laten zien dat er een verband is tussen de biologische klok enerzijds en depressie, veroudering, slaap en het metaboolsyndroom anderzijds. De gevonden verbanden zijn niet gering; het zijn sterke relaties.

Ik concludeer dat het vakgebied zich meer dan tevoren realiseert dat de aanwezigheid van 24uurs ritmen verstrekkende betekenis heeft voor een organisme. En dat een goed functioneren van de klok, misschien mede door zijn basale ligging in de hersenen, van belang is voor een goed verloop van veel andere lichaamsfuncties. Ik ben blij dat met mijn aanstelling als hoogleraar de continuïteit van dit onderzoek gewaarborgd is en verder uitgebouwd kan worden.

### Vrouwen in de wetenschap

Ik ben ook blij dat met mijn aanstelling een extra vrouw is toegevoegd aan het hooglerarencorps in Leiden, en ik denk ook dat dit belangrijk is. Vrouwelijke studenten zijn er in groten getale, maar dringen slechts in geringe mate door tot de positie van hoogleraar. Het is een goede zaak dat in Leiden het percentage vrouwelijk hoogleraren hoger is dan aan andere Nederlandse universiteiten, namelijk 15%. In Nederland ligt dat percentage gemiddeld op ongeveer 10%.

Dat brengt mij op de vraag waarom dit percentage in Nederland zo laag is, niet alleen in vergelijking met de rest van de wereld maar ook in vergelijking met de omringende landen. Er wordt de laatste tijd veel over dit onderwerp geschreven, en de verklaringen voor het lage aantal vrouwen gaan vele kanten op. Vaak wordt het gebrek aan vrouwen in hoge posities toegeschreven aan het geringe aantal vrouwen dat ambitieus is en volledig werkt. Volgens het CBS is van de totale beroepsbevolking die fulltime werkt 77 % man en 23% vrouw. Als dit een belangrijke verklarende factor is voor het bereiken van een hoge positie zou ongeveer een kwart van de hoge posities door vrouwen bezet moeten zijn, maar dit percentage is veel lager. Het is duidelijk dat er meer aan de hand is.

Bij de discussie over emancipatie lopen er naar mijn inzicht twee vragen en bijbehorende antwoorden op een verwarrende manier door elkaar. De ene vraag is: waarom zitten er niet 50% vrouwen in hoge posities? Hier zijn goede verklaringen voor. Er is bijvoorbeeld een relatieve welvaart geweest in Nederland, en daardoor is er minder noodzaak geweest voor vrouwen om te werken.

De andere vraag is: waarom is het percentage vrouwen in hoge posities zo vreselijk laag? Waarom is het onmiddellijk buiten de Nederlandse grens meteen zo veel hoger? Daar is niet zo'n duidelijk antwoord op. In het tijdschrift Science is in 2002 een onderzoek gepubliceerd over de kansen voor vrouwen in de wetenschap. De verklaring was dat een uiteindelijke achterstand in de wetenschappelijke carrière het gevolg is van een cumulatief effect van kleine achterstellingen. Achterstellingen die optellen in de loop van de carrière.

Ik denk dat vrouwen gebaat zijn bij een zo objectief mogelijke beoordeling van werkprestaties. Uiteindelijk gaat het om wetenschappelijke productie, onderwijskwaliteiten, en wervend vermogen. Die zijn redelijk meetbaar. Besteed aandacht aan vrouwen die hier hoog op scoren, bijvoorbeeld in het informele voortraject dat vooraf gaat aan benoemingen, en verbind er consequenties aan. Benut daarmee het potentieel dat in een organisatie aanwezig is.

Hoe is het overigens gesteld met de emancipatie van onze eigen medische studenten in Leiden? Als coördinator van het geneeskundeblok 'Sturing en Regeling' ben ik vaak gemaïld door studenten die een vraag wilden stellen over een of ander onderdeel van het vak. Omdat de aanhef niet altijd vrouwelijk was, besloot ik bij te houden hoe vaak ik als man of vrouw werd aangeschreven. Daarbij heb ik onderscheid gemaakt tussen mannelijke en vrouwelijke studenten. De uitkomst was verrassend: in 50% van de mails van onze vrouwelijke studenten was de aanhef mannelijk: "Geachte meneer Meijer". Hierin kwam geen verandering nadat ik mijn inleidende college als blokcoördinator had gegeven. Het bleef 50%. Het is een hardnekkige zaak!

En dan de jongens, hoe zat het daar? Hoe schreven die mij aan? Deze uitkomst was nóg opmerkelijker: jongens stelden nooit een vraag. Ik kreeg alleen een klein aantal 'correcties' binnen, maar die waren in aantal te laag om enige statistiek op uit te kunnen voeren.

Dit laatste, geachte toehoorders, laat in een notendop zien hoe wetenschappelijk onderzoek verloopt. Je stelt een vraag aan de natuur, zet een experiment op en krijgt een antwoord dat onverwachts is, dat eigenlijk beter past bij een andere vraagstelling, zodat je je onderzoek ombuigt naar de meest veelbelovende richting.

### Planning van onderzoek

Dit brengt mij op het punt van de voorspelbaarheid van wetenschappelijke onderzoeksresultaten. Er zijn onderzoeklijnen die zich redelijk goed laten plannen. Maar er zijn ook onderzoeken waarbij de resultaten zich moeilijker laten voorspellen. Nu is dat niet zo erg, want aan de Nederlandse Universiteiten hebben we een groot goed: Een Eigen Budget. Dit staat toe dat onderzoekers in redelijke autonomie een deel van hun onderzoek uit kunnen voeren. Dit draagt bij aan snelle aanpassingen van onderzoek, indien nodig, en daarmee aan een snelle voortgang. De soms lastige voorspelbaarheid van onderzoeksresultaten brengt mij op de nieuwe plannen van minister Plasterk met betrekking tot de verdeling van onderzoeksgelden. In deze plannen heeft de minister aangegeven dat deze verdeling op een andere manier moet gebeuren. Geld zou niet direct van het ministerie naar de universiteiten moeten vloeien, maar moet bij de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) aangevraagd worden. Voor alle duidelijkheid: er is geen geld bijgekomen, maar het gaat om een overheveling van gelden van de universiteit naar NWO.

Is dat een verbetering? Het is natuurlijk zonder meer goed dat een deel van de gelden via NWO toegekend wordt, zoals al het geval was. Hoewel universiteiten de kwaliteit van hun onderzoek tegenwoordig sterk bewaken, gaan we er vanuit dat een beoordeling via NWO een zekere extra controle op de kwaliteit geeft. Er zitten echter ook nadelen aan een dergelijke verdeling van gelden. Eén daarvan is dat een veel groter deel van het onderzoek nu vooraf gepland moet worden. Vaak is dit niet realistisch en, zoals gezegd, draagt het niet bij aan een snelle en flexibele aanpak van het onderzoek. Het lijkt mij belangrijk dat geld zowel via NWO, als via de universiteit, bij onderzoekers kan komen.

### Onderwijs

Hoe zit het met de plannen van de regering voor het onderwijs? In de afgelopen jaren is de structuur van het universitaire onderwijssysteem in de opleiding biomedische wetenschappen vervangen door de bachelorsmasters structuur. Dit is een heel goede zaak: het geeft een grotere compatibiliteit met buitenlandse universiteiten en leidt tot internationaal erkende titels.

Het neurofysiologieonderwijs binnen het LUMC is in de afgelopen 2 jaar versterkt, zowel door onze groep Neurofysiologie, als door andere groepen binnen het LUMC. Fysiologie is een basisvak in de geneeskunde opleiding en in de opleiding biomedische wetenschappen. Kenmerkend voor dit vak is dat het de student inzicht geeft in dynamische processen in het lichaam, en dat het niet zozeer gaat om een stabiel kenmerk. Studenten leren met name in de fysiologie (en overigens ook in de endocrinologie), dat een ingreep in proces A niet alleen gevolgen heeft voor proces A, maar ook voor proces B en alle daaraan gekoppelde systemen. Studenten leren dat door negatieve terugkoppeling een nagestreefde waarde wordt bereikt. Er treedt ook positieve terugkoppeling op in het lichaam, die juist tot explosieve kortstondige processen leidt.

Veel lichaamsprocessen zijn onderdeel van regelsystemen met tal van componenten, waarbij sturing naar een gewenste waarde plaatsvindt. Het denken in termen van regelsystemen leert de studenten een systematische aanpak, die van belang is voor hun toekomst in het onderzoek en in de patiëntenzorg. Het is een vruchtbare omstandigheid dat zowel uit ons wetenschappelijk onderzoek, als in het onderwijs naar voren komt dat regelmechanismen essentieel zijn voor levensprocessen, en zij dienen daarom een vooraanstaande plaats in te nemen in de opleidingen Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen.

### Dankwoord

Ik ben aan het eind van mijn lezing gekomen en wil graag een aantal mensen bedanken.

Allereerst dank ik het KMT en onze decaan voor het vertrouwen dat zij in mij stellen, en de steun die ik in uiteenlopende perioden van mijn loopbaan bij het LUMC ontvangen heb. Professor De Kloet, Professor



Deelder en Professor Tanke dank ik bovendien voor hun rol die zij als afdelingshoofd gespeeld hebben in mijn huidige sectie.

Ik heb doorgewerkt aan het vak dat door professor Rietveld gestart is aan de Leidse Universiteit, maar hierbij heb ik, evenals mijn toenmalige begeleider Gerard Groos, de experimentele benadering van de electrofysiologie genomen, zoals die uitgevoerd werd in de groep van professor Verveen. Ik zie mijn onderzoek als een symbiose van het onderzoek van deze voorgangers in de neurofysiologie en dank hen voor hun inspiratie.

Bill Schwartz, "Cultivate smart friends." This is what you wrote in the journal Science, in the article entitled "An Algorithm for Discovery". It has always been a great pleasure for me to talk science with you, but also to talk on matters other than science. In fact, I've seen that people take notes when you express your thoughts on how to live your life. It has been an honor for us that you have spent some time in Leiden when you were appointed as a Boerhaave Hoogleraar to teach on sleep disorders in a highly oversubscribed and successful course. It has been most inspiring for me to work with you and I thank you for that.

Gene Block, given the intense collaboration between our groups, and the critical dependence of my lab on our collaboration in the year 2002, the present occasion would have felt incomplete without your presence. But given your job as a chancellor of the University of California, Los Angeles, I expected that it would not be possible for you to attend. Completely in line with how you always seem to manage, and not completely understandable for others around you, you are here today! I speak for my entire group when I express our appreciation for your involvement. I admire your endless energy, which probably follows from your positive attitude in life and work. I look forward to our ongoing collaboration in the future.

Mijn eigen groep, mijn geweldige groep, en ook de afdeling elektronica en fijnmechanica, en enkele ex-leden van de groep. Ik wil jullie als een geheel toespreken want wat ik zeg voor de een, geldt voor jullie allemaal. Wetenschappelijke publicaties zijn meer dan ooit tevoren het gevolg van teamwork, waarbij verschillende leden van het team een verschillende expertise bijdragen. Publicaties in toptijdschriften leveren is topsport bedrijven. Met alle tegenslagen en hoogtepunten die daarmee gepaard gaan. De onderlinge sfeer maakt dat dit alles bovenal plezierig blijft. Jullie legden de grondslagen van ons wetenschappelijk onderzoek dat ik vandaag heb laten zien.

Vrienden en familieleden, die zoveel voor me betekenen. Ik dank jullie voor jullie komst, en blijk van interesse.

Mijn ouders, en mijn broer Gert Jan, dank ik voor alle steun en liefde. Mijn vader is hier niet meer bij, maar ik vind het fijn dat ik hier spreek in het Groot Auditorium. Dit is precies de zaal waar ik vroeger kwam luisteren naar zijn colleges economische geschiedenis, en ik hecht daarom veel waarde aan deze plaats. Hans Jaap, Bas, Sjoerd en Floortje, jullie betekenen meer voor mij dan ik hier uit kan drukken. Maar in het kader van deze oratie wil ik het volgende zeggen. Jullie hebben allemaal jullie eigen diepe interesses, zoals ik een passie heb voor de wetenschap. Het is geweldig om dat te zien, want ze geven een blijvende verrijking van het leven en werken in lichte mate aanstekelijk voor de mensen om je heen. Ik dank jullie voor al jullie liefde, jullie steun en, zo nu en dan, jullie terechtwijzingen.

Ik heb gezegd.