

Nerveuze Hormonen  
*en*  
Verwarde Klokken

Nerveuze Hormonen  
*en*  
Verwarde Klokken

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar in de Experimentele Neuroendocrinologie  
aan de Universiteit van Amsterdam  
op vrijdag 7 december 2012

door

Andries Kalsbeek

 VOSSIUSPERS UVA

Dit is oratie 456, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam

© Universiteit van Amsterdam, 2013

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

1 Yn it oanbigjin skoep God de himel en de ierde. 2 De ierde lykwols wier wyldens en woastens, en tsjusternis laei oer 'e djipte, en Gods Geast wier sweevjende oer de wetters. 3 En God sei: Der sij ljocht! En der waerd ljocht. 4 En God seach dat it ljocht goed wier; en God makke skieding twisken it ljocht en de tsjusternis; 5 en God neamde it ljocht dei en de tsjusternis neamde Er nacht. En it waerd joun en it waerd moarn, de earste dei. **Gen 1: 1-5.**

It wie in swiere dei's nacht, en ik ha wrotten as in hûn  
It wie in swiere dei's nacht, 'k soe sliepe moatte de hiele jûn  
**Beatles, 1964**

*Mevrouw de Rector Magnificus,  
Mijnheer de Decaan,  
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,  
Hoogleraren van de Universiteit van Amsterdam en van de zusterfaculteiten,  
Zeer geachte collegae en toehoorders,  
Lieve vrienden en familie,*

Een bekende voetballer zei eens: “Er is maar één moment dat je op tijd kan komen. Ben je er niet, dan ben je óf te vroeg, óf te laat”. Ik ben blij dat u vandaag allemaal op tijd bent.

Om te beginnen wil ik u mee terug nemen naar 26 april 1986 als Werknemers van de kernreactor in Tsjernobyl een veiligheidstest uitvoeren. Vermoed als ze zijn, veroorzaken ze per ongeluk een technische storing. In een poging de schade te beperken, nemen ze vervolgens nog een aantal ongelukkige beslissingen. Die leiden uiteindelijk tot één van de grootste kernrampen in de geschiedenis.

Op 24 maart 1989 vaart supertanker Exxon Valdez een smalle zee-engte binnen, op weg naar Californië. Hoewel de weersomstandigheden deze nacht perfect zijn, botst de tanker plotseling op een groot rif. Veertig miljoen liter ruwe olie stroomt in zee, met desastreuze gevolgen voor het milieu. De oorzaak van de botsing: gebrekkige communicatie tussen de bemanningsleden.

De trefwoorden Three Miles Islands, Bhopal, Rijn 1986 en Challenger 1986 doen ongetwijfeld soortgelijke alarmbellen bij u rinkelen. Een opvallende overeenkomst tussen al deze tragedieën is naast de enorme hoeveelheid menselijk en economisch leed die ze veroorzaakten, het tijdstip waarop ze gebeurden, het is nl. 4 uur ‘s morgens. Vlak na middernacht zijn onze lichaamstemperatuur en de hoeveelheid stresshormonen in ons bloed over het algemeen op hun laagste punt, zodat we minder alert zijn. Ondertussen produceert ons lichaam volop melatonine, wat ons extra slaperig maakt. Niet de beste omstandigheden om helder na te denken dus, of om complexe boodschappen aan anderen door te geven. Als gevolg daarvan maken mensen tijdens nachtdiensten de meeste domme fouten, en gebeuren er ‘s nachts relatief meer verkeersongelukken en rampen.

Ook andere statistieken laten pieken en dalen zien op bepaalde momenten van de dag. Sporters blijken in de middag bijvoorbeeld vijf procent beter te

presteren dan op andere dagdelen, de meeste hartaanvallen vinden plaats in de ochtend, en de meeste zelfmoorden worden in de late ochtend en vroege middag gepleegd.

Dat alles is het werk van onze biologische klok. Die regelt onze lichaamsprocessen en heeft onbewust een enorme invloed op ons leven: wanneer we ons fit en energiek voelen, of we verstandige beslissingen nemen, of we opzien tegen een klusje en of we ons kunnen concentreren op wat we doen. Het moge u duidelijk zijn: “Een juiste timing is essentieel”.

In de komende 45 minuten wil ik proberen u te overtuigen van het feit dat het belangrijk is om te luisteren naar de signalen van uw biologische klok. Tevens wil ik u kennis laten maken met een aantal recente ontwikkelingen in ons laboratorium en hoe wij door ons onderzoek aan klokken en suiker, beter grip op de centrale sturing van stofwisseling proberen te krijgen. Tenslotte hoop ik iets van mijn fascinatie voor het vak over te kunnen brengen: het is voor mij een groot plezier aan deze materie te kunnen werken.

De mens was zich al vroeg bewust van de vele cyclische fenomenen in de natuur, waaronder de dag/nacht-cyclus. De echte revolutie kwam echter in de 18de eeuw met de waarneming van een Franse baron (inderdaad in die tijd kwam de eerste geldstroom nog niet van de regering maar uit je eigen portomonnee), toen hij liet zien dat de dagelijkse wisseling in de bladstand van de *Mimosa pudica* niet het directe gevolg was van de afwisseling van licht en donker. Deze waarneming toonde heel duidelijk aan dat er een endogene klok moest bestaan. Dankzij het feit dat veel meer planten dergelijke ritmes vertonen kon Linnaeus in 1749 zijn beroemde bloemklok samenstellen. Maar de wereld was nog lang niet klaar om het bestaan van een dergelijke innerlijke klok te accepteren, wel om het bestaan van stralingen te veronderstellen die wel aanwezig zouden zijn, maar niet gemeten konden worden, en deze ritmes zouden veroorzaken.

De eerste aanwijzingen voor de aanwezigheid van een endogene klok in mensen dateren van bijna 200 jaar geleden. In 1836 registreerde een britse arts dagelijkse schommelingen in zijn lichaamstemperatuur die niet veroorzaakt werden door koorts. Het idee van een dag/nacht ritme in lichaamstemperatuur werd echter lang genegeerd. Eén van de verantwoordelijken hiervoor was Claude Bernard, een zeer bekende en invloedrijke franse fysioloog in die dagen. Claude Bernard had nl het idee van een “milieu interieur” geponereerd. Dit concept werd later nog verder uitgewerkt door Walter Cannon, die er de naam *homeostase* aan gaf. Homeostase is het samenspel van fysiologische mechanismen die er voor zorgen dat ons *interne milieu* niet al te veel beïnvloedt wordt door de grote wisselingen in ons *externe milieu*, de omgeving waarin we leven dus, zoals temperatuur schommelingen en de aan of afwezigheid van voedsel

en drinken. Het bestaan van een interne homeostase leek echter in tegenspraak met een dag/nacht ritme in lichaamstemperatuur, één van de redenen dat het bestaan van dergelijke ritmes pas zo'n 50 jaar geleden werd aanvaard. In de jaren 60 vertoefde de Fransman Michel Siffre enkele weken in een diepe grot in de Franse Alpen, met zijn hoofdlamp als enige lichtbron. Hij wilde een ondergrondse gletsjer onderzoeken, maar omdat hij ook benieuwd was naar zijn 'natuurlijke ritme', besloot hij zijn horloge thuis te laten. Via een geïmproviseerde telefoon vertelde hij zijn vrienden over zijn bevindingen en gaf hij telkens een seintje wanneer hij ging slapen of weer opstond. Hij had zijn vrienden gevraagd hem na 60 dagen weer naar boven te halen. Stomverbaasd was hij toen zijn vrienden hem belden met de mededeling dat de 60 dagen om waren. Volgens zijn eigen berekeningen had hij op dat moment nog meer dan een dag te gaan. Het slaap-waakritme dat Siffre in de grot had aangenomen, bleek iets langer dan een dag te duren: ongeveer 24 uur en een half uur. In de twee maanden dat hij onder de grond zat, was zijn dagritme dus bijna 30 uur verschoven.

Sinds die eerste experimenten is steeds meer duidelijk geworden over deze endogene klok en onze dagelijkse ritmes. Inmiddels is duidelijk dat de evolutie ervoor heeft gezorgd dat bijna alle organismen een dergelijke endogene klok bezitten. Het eigen ritme van deze endogene klok blijkt echter bijna nooit precies 24 uur, maar is bijna altijd iets langer of korter dan 24 uur. Van dit ritme van bijna 24 uur is ook de term circadiane ritmes afgeleid, afkomstig van de latijnse woorden *circa* en *dies* oftewel: ongeveer 1 dag. Maar in concreto betekent dit dat die circadiane of endogene klok per dag een half uur zou kunnen voor- of achterlopen, niet zo praktisch dus. De reden dat dit niet gebeurt, dit voor- of achterlopen, is dat onze klok elke dag wordt bijgesteld door het daglicht, net zoals je een horloge dat achterloopt elke dag gelijkzet. Ook omgevingsstimuli als sociale interacties, maaltijden, lichamelijke inspanning en temperatuurwisselingen kunnen de klok enigszins bijstellen, hoewel ze lang niet zo krachtig zijn als daglicht.

Maar hoewel de acceptatie van het bestaan van een interne biologische klok langzaam terrein won, was het algemene idee toch dat zo'n basaal mechanisme in mensen geen belangrijke rol zou kunnen spelen. De mens was een sociaal, redelijk denkend wezen: "*ik denk, dus ik besta*". Het idee was dan ook dat al die ritmes die in mensen werden gemeten vooral een gevolg waren van het dag/nacht ritme in ons gedrag, dwz ons slaap/waak patroon. En dit gedrag was vooral een gevolg van ons eigen vrije wil en onze sociale interacties met andere mensen wel te verstaan (even voor de duidelijkheid we hebben het hier over de jaren zeventig). Om het belang van deze sociale interacties aan te tonen werden in een vervolg op de eerder beschreven grot avonturen van Michel Siffre, 4

mensen tegelijkertijd geïsoleerd van alle omgevingsinvloeden in een zog onderzochtsbunker. De onderzoekers waren zeer tevreden dat toen ze na ruim 3 weken de bunker binnenkwamen ze alle 4 de proefpersonen gezamenlijk de maaltijd zagen nuttigen. Bij navraag bleek echter dat voor 1 proefpersoon dit zijn ontbijt was, dat 2 proefpersonen aan het lunchen waren en dat de 4de proefpersoon zijn diner aan het nuttigen was. De precieze periode van de biologische klok schommelt gemiddeld zo tussen de 23.5 en 24.5 uur, maar verschilt per soort, en tussen individuen, en is dus zeer persoonlijk.

Terwijl het bestaan van zoiets als een interne klok dus steeds duidelijker werd, was de grote vraag op de achtergrond de hele tijd, waar komt dat endogene ritme vandaan? Waar wordt het gegenereerd? Alhoewel in het begin een aantal hormoon producerende klieren, zoals bijvoorbeeld de bijnier en de pijnappelklier, nog onder verdenking hebben gestaan, werd in 1972 duidelijk dat in zoogdieren, inclusief de mens, de centrale biologische klok gelocaliseerd is in onze hersenen, in een gebiedje genaamd de hypothalamus. Binnen de hypothalamus staat de biologische klok bekend als de nucleus suprachiasmaticus, oftewel de kern die bovenop de kruising van de oogzenuw ligt (afgekort als SCN).

De SCN is ongeveer zo groot als een speldeknop, bevindt zich zowel in onze linker als rechter hersenhelft en bevat aan elke zijde ongeveer 10.000 neuronen. De neuronen in dit gebiedje geven patronen van impulsen af, in een dagelijkse cyclus, zoals te zien in deze opname van een SCN in een petrischaaltje. Maar toen duidelijk werd dat zelfs losse neuronen in een petrischaaltje nog steeds in staat zijn elk hun eigen bijna 24-uurs ritme te handhaven kwam de vraag “Waar komen deze ritmes vandaan?” keihard terug. Het idee dat deze tijd informatie opgeslagen moest zijn in onze genen werd voor het eerst geoperd eind jaren 60. In 1971 localiseerden Konopka en Benzer eindelijk het eerste klokgen in de fruitvlieg. Ze noemden dit gen *Period*, afgekort als *Per*. Hun zoektocht naar dit gen maar vooral ook de enorme strijd die ze moesten leveren om het idee ge-accepteerd te krijgen dat zoiets complex als gedrag gelocaliseerd zou kunnen zijn in één gen, staat prachtig beschreven in dit boek “Time, Love and Memory”. En passant vonden ze nl ook nog een paar genen die van invloed waren op het paargedrag en het geheugen van de fruitvlieg. Het zou echter nog ruim 20 jaar duren voordat duidelijk werd dat dezelfde genen, die in de fruitvlieg de klok aansturen, ook aanwezig zijn in zoogdieren, weer: inclusief de mens. Inmiddels zijn er ongeveer 15 van deze klokgenen beschreven. Via een kronkelredenering konden de critici van toen dus toch hun gelijk halen, het is nl niet één gen dat het dag/nacht-ritme aanstuurd. Het basale principe bestaat uit een vertraagd terugkoppelings mechanisme, waarbij de eiwitten die gemaakt worden door de klokgenen PER en CRY, via hun rem-



mende effect op de klokgenen CLOCK en BMAL, ook hun eigen activiteit bepalen.

Terug naar de hypothalamus. De hypothalamus bevindt zich helemaal onderaan u brein, net boven uw verhemelte. In het menselijk brein is de hypothalamus slechts een klein onderdeel, minder dan 1% van uw totale hersenvolume, maar ik hoop dat het u aan het eind van mijn verhaal duidelijk is dat deze 1% toch wel erg hard nodig zijn. De hypothalamus stuurt nl. al die dingen in ons leven aan die er echt toe doen, in de engelse taal worden ze wel aangeduid met de 4 “*effen*”: fighting, fleeing, feeding, and f.....mating, en in het Nederlands met de 4 “*V*’s”: vluchten, vechten, (vr)eten, en vrijen. Binnen de hypothalamus kunnen er naast de biologische klok nog een groot aantal andere kleine subgebieden worden onderscheiden. Gezamenlijk controleren de verschillende kernen in de hypothalamus hoe wij reageren op stress, een bedreiging, een verwonding of een infectie. Deze kernen bepalen echter ook onze eetlust en dorst, en vervolgens hoe we de verkregen energie gebruiken. De hypothalamus zorgt voor een stabiele bloeddruk, electrolyten balans, en lichaamstemperatuur. En last but not least zorgt de hypothalamus middels de biologische klok dus ook voor ons slaap/waak ritme. Veel van deze processen blijven vaak onopgemerkt, maar de vlinders in uw buik, uw kokende bloed, en het zakken van de moed in uw schoenen komen dus allemaal voort uit uw hypothalamus. Of zoals samengevat door Ruud Buijs in zijn oratie: De hypothalamus bepaalt de balans van ons leven.

Een ander woord voor deze balans is natuurlijk homeostase. En hoewel in principe het hele brein betrokken is bij het bewaren van homeostase, is de hypothalamus toch wel het centrum in deze. Om de homeostase of de balans van ons leven op de juiste manier te kunnen bepalen heeft de hypothalamus een hoop informatie nodig, informatie uit zowel de externe als de interne omgeving. De hypothalamus ontvangt dan ook veel informatie uit die grote rest van het brein, vervolgens wordt al deze informatie gewikt en gewogen en resulteert deze in een beslissing. Om deze beslissingen door te voeren, of te wel op te leggen aan de rest van het lichaam maakt de hypothalamus gebruik van 2 belangrijke uitvoersystemen: het neuro-endocriene systeem en het autonome zenuwstelsel. Deze 2 systemen zijn in belangrijke mate complementair, zowel wat betreft hun verdeling over het lichaam als hun specificiteit. Kort gezegd is het belangrijkste werk in onze groep proberen te begrijpen hoe dit wikken en wegen in de hypothalamus plaatsvindt om uiteindelijk te begrijpen waarom soms blijkbaar de verkeerde afweging wordt gemaakt.

De hypothalamische controle van het neuro-endocriene systeem wordt al duidelijk uit zijn localisatie, nl. direct boven de hypofyse. De controle vindt plaats op 2 verschillende manieren: in de eerste plaats door de directe afgifte van

hormonen gemaakt in neuronen aan de bloedsomloop via het achterste deel van de hypofyse, en een tweede meer indirecte manier waarbij remmende en stimulerende neurohormonen worden afgegeven in het voorste deel van de hypofyse waar ze afgifte van aldaar geproduceerde hormonen aan de bloedsomloop reguleren. Een groot aantal van deze neurohormonen en hypophysiotrophe hormonen worden gemaakt in een hypothalamische kern genaamd de nucleus paraventricularis, oftewel de kern die gelegen is naast de ventrikel of hersenholte. De naam wordt vaak afgekort als PVN.

Het nerveuze deel van het hypothalamische commandocentrum, het autonome zenuwstelsel, bestaat uit een 2-tal vertakkingen. Een sympatisch en een parasympatisch deel, die beide alle organen bereiken. De functies van deze beide vertakkingen zijn vaak tegengesteld, maar soms ook complementair. Activatie van het sympatisch zenuwstelsel resulteert in een hogere hartslagfrequentie, een versnelde en diepere ademhaling, een toegenomen productie van glucose, en de afgifte van stresshormonen zoals cortisol en adrenaline. De sympatische response staat dan ook wel bekend als de: “fight, flight or fright” reactie. Activatie van de parasympatische vertakking daarentegen resulteert in een vertraagde hartslag en ademhaling, maar een verhoogde activiteit van het maagdarmstelsel. De parasympatische response wordt dan ook het best omschreven als “rest and digest”. De motorneuronen voor het sympatisch en parasympatisch zenuwstelsel bevinden zich in respectievelijk het ruggemerg en de hersenstam. In 1909, hadden een paar Duitse onderzoekers echter al laten zien dat stimulatie van de hypothalamus resulteerde in een aantal autonome effecten zoals veranderingen in de hartslagfrequentie en speekselproductie. In de hypothalamus bevinden zich namelijk zogenaamde pre-autonome neuronen, neuronen dus die rechtstreeks verbonden zijn met de motorneuronen van het autonome zenuwstelsel in de hersenstam en het ruggemerg. Hoewel er pre-autonome neuronen aanwezig zijn op verschillende plekken in het brein, vinden we de grootste concentratie in de nucleus paraventricularis. Inderdaad, de PVN, dezelfde kern dus die ook de eerder genoemde neurohormonen produceert.

Binnen de hersenen vindt de overdracht van signalen tussen neuronen plaats via de afgifte van neurotransmitters. Via bindingseiwitten op andere neuronen, zogenaamde receptoren, kunnen deze neurotransmitters signalen doorgeven van het ene neuron naar het andere. Eén van de neurotransmitters waar de biologische klok gebruik van maakt is vasopressine. Deze twee dwarsdoorsnedes van het humane brein laten 2 keer een halve hypothalamus zien, waarbij in de linkercoupe alle neuronen blauw zijn gekleurd, maar in de rechtercoupe met een speciale techniek alleen de neuronen die vasopressine maken bruin zijn gekleurd. De PVN is te herkennen als een langgerekte kern naast de

hersenholte, en de SCN als een kern die boven op de kruising van de oogzenuw ligt. Daarnaast is er nog een 3de kern te zien die ook vasopressine maakt, de nucleus supraopticus, afgekort als SON. En de volgende dia maakt duidelijk waarom hypothalamus onderzoek heel goed met proefdieren kan gebeuren. Deze dia laat nl een dwarsdoorsnede van de hypothalamus van een mens en een rat zien, beide gekleurd voor vasopressine. En u ziet dat ook in de rat een PVN, SCN en SON te vinden zijn naast de ventrikel en bovenop en naast de kruising van de oogzenuw, en dat ook in de rat deze neuronen vasopressine maken.

Nagenoeg alle hormonale en neurale “opdrachten” die de hypothalamus produceert, verlaten de hypothalamus dus via de PVN. Het moge dus duidelijk zijn dat de PVN de ultieme kern in de hypothalamus is, die verantwoordelijk is voor wat de hypothalamus uitvoert. Een soort verkeerstoren op een vliegveld dus. En laat nu net deze PVN één van de belangrijkste doelgebieden zijn voor de ritmische informatie die de SCN, oftewel de biologische klok, verlaat. Een prachtige manier dus om al die feedback of homeostase mechanismen in de hypothalamus een dag/nacht ritme op te dringen. Een mooi voorbeeld van de complementariteit van het neuro-endocriene systeem en het autonome zenuwstelsel werd geleverd door ons onderzoek naar de regulatie van het dag/nacht ritme in de afgifte van het hormoon corticosteron door de bijnierschors. De afgifte van corticosteron wordt in eerste instantie gereguleerd door de afgifte van het hypofysiotrophe hormoon CRH in de hypofyse, vervolgens de afgifte van ACTH door de hypofysevoorkwab aan de bloedsomloop, en tenslotte door de binding van ACTH aan receptoren in de bijnierschors. Het sympathische deel van het autonome zenuwstelsel bereikt echter ook de bijnierschors, en deze zenuwen blijken in staat de gevoeligheid van de ACTH receptoren in de bijnierschors te veranderen. Zo hebben we laten zien dat een zelfde hoeveelheid ACTH in het bloed 's ochtends een veel kleinere stijging van corticosteron veroorzaakt dan 's avonds.

Na een aantal jaren onderzoek aan de verschillende hormoon ritmes stelden we ons zelf een tiental jaar geleden de vraag: zouden deze mechanismes ook gelden voor het energiemetabolisme? Waarom energiemetabolisme zult u zich misschien afvragen?

Het begin van het derde millenium was uniek om verschillende redenen, maar 1 daarvan was dat voor het eerst tijdens de evolutie er meer mensen met overgewicht waren dan mensen die ondervoed waren. Om ons lichaamsgewicht stabiel te houden, is het noodzakelijk dat gedurende langere tijd onze energie inname gelijk is aan het energieverbruik. En ondanks wellicht de overtuiging van velen van u dat dit onmogelijk is, blijkt het dat in de meeste mensen deze energiebalans toch behoorlijk nauwkeurig is. De gemiddelde volwas-

sen nederlandse man consumeert  $\pm 900.000$  Kcal/jaar. Dezelfde gemiddelde nederlandse man neemt ook ongeveer 500 gram per jaar in gewicht toe. Dit betekent dat er per jaar ongeveer 4000 kcal meer geconsumeerd dan verbrand worden, d.w.z. een verschil van slechts 0.5%. Of op een andere manier bekeken slechts 1 winegum per dag te veel, maar inderdaad wel elke dag 1 wine gum te veel. Het moge duidelijk zijn dat uiteindelijk de enige manier om eetgedrag te veranderen via de hersenen is, dus een energie balans in onze hersenen is zo gek nog niet. Deze, ondanks alles toch behoorlijk nauwkeurige balans, is ook gelegen in onze hypothalamus. Alleen lijkt de energiebalans niet gelokaliseerd in één, duidelijk afgebakende kern zoals de biologische klok, maar verspreid over een aantal hypothalamische kernen. Voor de biologische klok was lichtinformatie uit de retina de belangrijkste informatiebron om gelijk te blijven lopen. Vraag is nu hoe onze energiebalans in de hypothalamus aan de benodigde informatie over de energievoorraden in het lichaam komt?

De echte doorbraak voor het beantwoorden van deze vraag kwam zo'n 20 jaar geleden met de ontdekking van leptine, het vethormoon. Indien leptine wordt ingespoten bij normale muizen of ratten, stoppen deze dieren voor een aantal uren met eten, zelfs als ze hongerig zijn. Leptine lijkt dus een verzadigingssignaal te zijn. Zoals zeer veel signaalstoffen in het lichaam oefent ook leptine zijn werking uit door te binden aan een receptor. Leptine is hierbij dan de sleutel en de leptine receptor het slot om de deur naar de cel open te krijgen. De leptine receptoren blijken in hoge mate aanwezig te zijn in een klein gebiedje onderin de hypothalamus, net achter de SCN, de nucleus arcuatus. Toen leptine ontdekt werd dacht de wetenschappelijke gemeenschap heel even dat het vetzucht probleem was opgelost. Het artikel waarin de ontdekking van leptine wordt beschreven is inmiddels meer dan 10.000 keer geciteerd. Dikke mensen hoeven alleen maar wat extra leptine te spuiten, zoals diabetes patiënten insuline spuiten, en iedereen wordt weer slank was de gedachte. Helaas bleek dit slechts op te gaan voor een zeer kleine percentage van de mensen met vetzucht. De meeste dikke mensen bleken geen gebrek aan leptine te hebben, integendeel ze hadden juist zeer hoge plasma leptine spiegels vanwege het vele vet. Ook het idee dat dit dan wel het gevolg zou zijn van een slecht werkende of afwezige leptine receptor, het slot dus, bleek niet waar. Ook een defecte leptine receptor verklaart maar een zeer klein percentage van de mensen met overgewicht. En toch noemde ik zojuist de ontdekking van leptine een doorbraak. Het begrijpen van de werking van leptine heeft ons nl zeer veel geleerd over de hersenstructuren die betrokken zijn bij de regulatie van het energiemetabolisme en hoe de hersenen het energiemetabolisme kunnen sturen. Zo bleek de nucleus arcuatus, het gebiedje met die hoge concentratie leptine receptoren weer onderverdeeld te kunnen worden in verschillende groe-

pen neuronen met elk hun eigen neurotransmitter. Twee groepen neuronen bleken met name van belang voor de werking van leptine. De ene groep bevat onder andere de neurotransmitters Neuropeptide Y (afgekort als NPY) en agouti gerelateerd peptide (afgekort als AGRP), de andere groep neuronen bevat de neurotransmitters POMC en CART. Binding van leptine aan de leptine receptoren op de NPY/AGRP neuronen resulteert in een remming van de activiteit van deze neuronen, terwijl binding van leptine aan de leptine receptoren op de POMC/CART neuronen een activatie van deze neuronen tot gevolg heeft. En dit verklaart heel mooi hoe leptine de eetlust kan remmen, want geven we proefdieren nl een beetje NPY in hun brein dan gaan ze onmiddellijk eten (ook al hebben ze net gegeten). Terwijl als we dieren een beetje POMC in hun brein geven deze dieren onmiddellijk stoppen met eten, ook al hebben ze de hele nacht nog niks gegeten en zijn ze dus enorm hongerig. Leptine remt dus de activiteit van neuronen die eetlust stimuleren, en stimuleert tegelijkertijd de activiteit van neuronen die eetlust remmen.

Eten en vasten induceren ook een groot aantal metabole en hormonale veranderingen. Om bijvoorbeeld 's nachts als we slapen (en dus niet eten) onze glucose spiegels in het bloed op peil te houden zal in eerste instantie de lever meer glucose gaan maken uit de voorraden glycogeen in de lever. Tegelijkertijd zal het lichaam overgaan op een andere energieleverancier: veel cellen zullen nu vetten gaan verbranden in plaats van glucose. Hier is dus weer een duidelijke functie weggelegd voor de biologische klok, maar daar zo dadelijk meer over. Een belangrijk hormoon bij deze veranderingen is insuline. Als we eten wordt insuline afgegeven door de beta-cellen van de pancreas, insuline stimuleert dan de opname van de glucose uit het voedsel in de cellen van het lichaam. Tegelijkertijd remt insuline ook het vrijmaken van vetten uit het vetweefsel en de aanmaak van glucose door de lever. Wel handig natuurlijk want als we eten, hebben we al die extra energie uit de lever en het vetweefsel niet nodig. Als we niet eten zijn de insuline spiegels in het bloed laag en kan de lever dus weer glycogeen omzetten in glucose en kan het vet weer vetzuren afgeven. Ook deze effecten van insuline komen weer tot stand middels het sleutel - slot principe. Dus lever, spier en vetcellen bevatten insuline receptoren en daardoor kan insuline zijn effect hebben op deze organen. Mensen met type 1 diabetes maken zelf geen insuline en krijgen zonder behandeling dan ook torenhoge hoeveelheden glucose in hun bloed, maar niet in hun cellen waar het nodig is. Heel lang is gedacht dat dit het hele verhaal was, totdat Steve Woods in Cincinnati aan het eind van de jaren 70 liet zien dat als je een zeer kleine hoeveelheid insuline toedient in de hersenen van een rat de dieren zullen stoppen met eten. In de hersenen komen dus niet alleen leptine, maar ook insuline receptoren voor! In eerste instantie was het idee dat deze insulinere-

ceptoren in het brein daar alleen zaten om ons gedrag te beïnvloeden, ons eetgedrag wel te verstaan. En inderdaad insuline bleek een remmend effect te hebben op de zojuist genoemde NPY neuronen die eetgedrag stimuleren. De afgifte van insuline tijdens het eten zorgt er dus niet alleen voor dat de glucose op een juiste manier wordt weggewerkt, maar ook dat we op een gegeven moment weer stoppen met eten. Net als leptine dus. Maar is dit alles? Dienen die hormoonreceptoren in het brein alleen maar om ons gedrag te beïnvloeden?

Om deze vraag te beantwoorden was het noodzakelijk dat er een aantal verhaallijnen, of eigenlijk onderzoekslijnen natuurlijk, samen kwamen. Namelijk die van de neurowetenschappen en die van de endocrinologie. Ondanks het feit nl dat sinds het begin van de 20ste eeuw al duidelijk was dat in de hypothalamus pre-autonome en neuro-endocriene neuronen gebroederlijk naast elkaar liggen, zoals ik u eerder heb verteld, zijn deze 2 onderzoeksgebieden toch zeer lang erg gescheiden gebleven. Ter illustratie, pas in 1994 werd in Nederland de eerste Endo-Neuro meeting ge-organiseerd. En Hans Romijn besprak in zijn oratie in 1999 een verdere integratie van het neuro-endocriene systeem en het autonome zenuwstelsel onder de titel: Conceptuele (r)evolutie in de endocrinologie". Het onderzoek aan leptine maakte echter duidelijk dat dit hormoon via zijn werking in de hypothalamus niet alleen in staat was ons eetgedrag te veranderen, maar ook ons energiemetabolisme. In normale omstandigheden worden de NPY neuronen vooral actief als we honger hebben, en de afgifte van NPY stimuleert dan niet alleen de eetlust maar het remt ook gelijk ons energieverbruik. Met het idee dat zolang we nog geen eten gevonden hebben we beter een beetje zuinig met onze energievoorraden kunnen zijn. En omgekeerd voor de POMC neuronen, deze zijn vooral actief als we net gegeten hebben en remmen dan dus onze eetlust en stimuleren het energieverbruik, er is immers toch energie genoeg.

Wat echter nog niet duidelijk was, was hoe deze effecten van leptine en insuline in het brein het energiemetabolisme konden veranderen? En hier kwam ons werk aan de biologische klok en hoe de biologische klok instaat is om via de PVN zijn ritme op te leggen aan de rest van het lichaam mooi van pas. De afgelopen jaren hebben we dan ook de hypothese onderzocht of de nucleus arcuatus, die hypothalamische kern met al z'n receptoren voor leptine en insuline, een soortgelijk mechanisme zou kunnen gebruiken. Onze eerste experimenten aan dit onderwerp lieten zien dat voor het remmende effect van insuline op de glucose productie door de lever de NPY neuronen in de nucleus arcuatus van groot belang waren. NPY uit deze neuronen stimuleert nl niet alleen eetgedrag maar ook glucose productie door de lever. En als de insuline spiegels in het bloed stijgen en binden aan de insuline receptoren op de NPY neuronen en daarmee de activiteit van deze neuronen remmen, wordt niet

alleen het eetgedrag geremd maar ook de glucoseproductie in de lever. Maar hoe staan deze NPY neuronen in contact met de lever? Net als de biologische klok bleken ook de NPY neuronen directe projecties te hebben naar de PVN. Maar met welke neuronen in de PVN maken de NPY neuronen contact? De neuro-endocriene of de pre-autonome? Vervolgstudies waarbij we selectief de sympatische danwel de parasympatische vezels naar de lever doorsneden lieten zien dat deze contacten verlopen via NPY contacten met de sympatische pre-autonome neuronen in de PVN. Meer recent onderzoek van ons heeft laten zien dat ook andere hormonen de NPY neuronen op deze manier beïnvloeden. Het stress hormoon cortisol activeert bijvoorbeeld de activiteit van NPY neuronen en verhoogt op die manier de glucoseproductie door de lever. Ook schildklierhormoon en oestrogeen bleken in staat de activiteit van de pre-autonome neuronen in de PVN te beïnvloeden en op die manier de glucoseproductie te veranderen, voor deze hormonen is echter nog niet duidelijk hoe ze in staat zijn de activiteit van de pre-autonome neuronen te beïnvloeden. Werken ze ook via het NPY systeem? Of via de POMC neuronen? Of kunnen ze misschien rechtstreeks de activiteit van de pre-autonome neuronen beïnvloeden, want zowel de receptoren voor oestrogeen als schildklierhormoon komen voor in de PVN. Het moge u duidelijk zijn dat er nog veel werk voor ons te doen is om deze nerveuze hormonen beter te doorgronden.

Zowel de nucleus suprachiasmaticus als de nucleus arcuatus kunnen dus via de pre-autonome neuronen in de PVN het glucose en lipidenmetabolisme in ons lichaam beïnvloeden. Maar is dit nu de enige manier waarop de biologische klok ons energiemetabolisme beïnvloedt? Dat was wel het idee tot zo'n beetje het begin van deze eeuw. Enkele jaren na de ontdekking van de klokgenen, halverwege de jaren negentig, werd echter duidelijk dat deze klokgenen niet alleen tot expressie kwamen in de SCN, maar bijna overal in het lichaam. Dus ook in de lever, in spieren, in vetweefsel, in de nier en het hart. Betekent dit dan dat er overal in ons lichaam klokken zitten? Ja. Er is echter een belangrijk verschil tussen de moleculaire klok in de SCN en al die andere moleculaire klokken in ons lichaam. Terwijl de SCN klok in een petrishaaltje altijd zal blijven doortikken zolang er voldoende voedsel is, houdt een spierklok of een leverklok het slechts enkele dagen vol. Deze lichaamsklokken of perifere klokken zoals ze genoemd worden blijken eigenlijk elke dag een zetje nodig te hebben om te blijven doortikken. U zou het kunnen vergelijken met een schommel. Een geoefende schommelaar kan zich zelf heel goed in beweging houden, door op het juiste moment op de juiste manier zijn of haar benen te bewegen. Een beginnend schommelaar heeft echter bij elke zwaai of in ieder geval regelmatig een zetje nodig om te blijven schommelen. U kunt onze lichaamsklokken beschouwen als beginnende schommelaars. Maar was is dan dat zetje dat

ze regelmatig nodig hebben? Aan het begin van dit verhaal hebben we gezien dat voor de biologische klok in de SCN vooral licht belangrijk is om te zorgen dat deze klok gelijk blijft lopen, de SCN heeft echter een rechtstreekse verbinding met de retina. Onze lichaamsklokken hebben dat niet, dus die zijn afhankelijk van de SCN om gelijk te blijven lopen. De biologische klok wordt dan ook vaak getypeerd als de dirigent van het enorme orkest aan biologische ritmes in ons lichaam. Aangezien de dirigent de enige is die over de partituur beschikt, dat wil zeggen licht informatie uit de omgeving, zijn de orkestleden afhankelijk van een goede communicatie over en weer met de dirigent. En de SCN communiceert via, u raadt het al, hormonen en zenuwen. Het moge duidelijk zijn “Hormonen zijn inderdaad Hoofdzaken” zoals Eric Fliers het terecht verwoorde in zijn oratie in 2006. De lichaamsklokken blijken echter niet alleen te vertrouwen op de signalen van de dirigent.

Aan het begin van de vorige eeuw viel het de Zwitserse natuuronderzoeker August Forel op dat er steeds meer bijen kwamen mee snoepen toen hij zomer 's buiten op het terras het ontbijt ging nuttigen. Na een paar dagen kwamen er zoveel bijen dat het gezin maar weer binnen ging ontbijten. Kijkend door het raam viel het hem echter op dat de bijen nog een aantal dagen 's morgens vroeg de lege tafel bleven bezoeken. Deze waarneming bracht hem tot de overtuiging dat bijen een zintuig voor tijd moesten hebben. De vraag was echter oriënteren de bijen zich op een uitwendige klok, bijvoorbeeld de zon, of hebben ze een eigen tijdorgaan, een innerlijke klok. 50 jaar later herhaalde een medewerker van Karl von Frisch, inderdaad de man van de bijendans, deze experimenten op een meer systematische manier, onder andere door de bijen mee te nemen in een grot en door ze van Parijs naar New York te vliegen, en bewees zo dat bijen een innerlijke klok hebben waarmee ze weten wanneer uit te vliegen om voedsel te halen. Ook vele andere dieren, inclusief zoogdieren, blijken zo'n voedselklok te hebben. Wanneer ratten alleen toegang tot hun voer hebben gedurende 2 uur in het midden van hun slaap periode, anticiperen ze hierop binnen een paar dagen. Het verbazingwekkende is echter dat deze voedselklok niet gelocaliseerd is in de SCN, ook dieren zonder SCN kunnen zich nl zonder probleem aanpassen aan een dergelijk voedselschema. Het opmerkelijke is verder dat beide voedselklokken, zowel die in de bijen als die in ratten, wel allerlei andere eigenschappen van een endogene klok vertonen. Zoals bijv een ritme van ongeveer 24-uur. Grote vraag in de laatste 40 jaar is dan ook geweest: “Waar zit deze voedselklok?”. Inmiddels weten we meer over waar de voedselklok *niet* zit, dan waar 'ie *wel* zou kunnen zitten.

Eerder vertelde ik u dat het moleculaire mechanisme van de biologische klok bestond uit een terugkoppelings mechanisme van de genen *PER*, *CRY*, *CLOCK* en *BMAL*. Dit was echter maar de helft van het verhaal, er bleek nog



een tweede feedback loop te zijn met hierin genen zoals RevErb-alfa en ROR. De ingewijden onder u herkennen deze genen onmiddellijk als genen die sterk betrokken zijn bij de regulatie van het energie metabolisme. Het moleculaire klokmechanisme lijkt dus ook afhankelijk van metabole informatie. En dit is het 2de grote verschil tussen de centrale klok in de SCN en de perifere klokken: de centrale klok is vooral gevoelig voor licht, de perifere klokken zijn vooral gevoelig voor energie. Het regelmatige zetje dat ze nodig hebben, is dus een energy boost.

De evolutionaire wisselwerking tussen de zon en het energiemetabolisme van een organisme was dus zo sterk dat wij in al onze lichaamscellen een biologische klok meedragen met de ritmes die gevoelig zijn voor licht en energie ingeprent in ons erfelijke materiaal. Het lijkt er echter op dat in dit post-Edison tijdperk (voor de jongeren onder ons, de uitvinder van de gloeilamp) onze klokken aangepast zijn aan een wereld die niet meer bestaat. In de huidige 24-uurs maatschappij is het steeds moeilijker om ons leven in fase te laten lopen met die evolutionaire klok in ons brein. TV en internet maken dat we steeds later naar bed gaan, en in deze wakkere uren tussen avondeten en naar bed gaan worden vaak ook nog behoorlijk wat calorieën genuttigd. Bovendien verschuiven de kantoortijden niet mee met de latere bedtijd, wat betekent dat we steeds meer beknibbelen op onze hoeveelheid slaap. Zo'n 80% van de mensen heeft dan ook inmiddels een wekker nodig om 's morgens op tijd wakker te worden. Om nog wat slaaptijd te winnen schiet het ontbijt er dan vaak weer bij in. Vervolgens zitten de meesten van ons de hele dag binnen op kantoor, met de nadruk op "binnen" en "zitten". De verloren slaap proberen we dan in het weekend weer in te halen, door onze klok als het ware te laten vrijlopen. Maar dit betekent weer dat heel veel mensen op maandagmorgen hun lichaamsklokken enkele uren terug moeten zetten. Alsof ze van Amsterdam naar Moskou vliegen. Elk weekend een sociale jetlag dus. Het moge duidelijk zijn dat de tijden waarin elke dag een dagdeel met zonlicht, activiteit en eten werd afgewisseld met een dagdeel gekenmerkt door donker, rust en vasten, ver achter ons liggen. Dit betekent dus dat de 2 armen van ons biologische klok, de lichtgevoelige en de energiegevoelige, heel vaak niet meer gelijk lopen. En een ieder die wel eens een vliegreis door meerdere tijdzones heeft gemaakt, weet dat dit geen optimale situatie is. Door sommigen wordt een dergelijke verstoorde biologische klok zelfs gekenschetst als een tikkende tijdbom. Ik wil niet suggereren dat al de lichamelijke ongemakken van deze tijd zoals bijv overgewicht, type 2 diabetes, en een te hoge bloeddruk een primair gevolg zijn van deze verwarde klokken, maar het omgekeerde lijkt mij wel duidelijk: verwarde klokken zijn niet het beste uitgangspunt voor een optimale homeostase en gezondheid.

In dit verlichte tijdperk moeten we dus op zoek naar andere bakenen voor onze endogene klokken. De industrie is inmiddels druk op zoek naar een manier om onze klokken met één pil gelijk te kunnen zetten, en voor mensen die in ploegendienst werken of last hebben van jet-lag is dit ongetwijfeld de enige uitweg. Maar toch zou ik niet iedereen die een wekker gebruikt deze pillen willen voorschrijven. Met behulp van een subsidie van STW en een bekende gloeilampen fabriek gaan we kijken hoe we voeding en licht het beste kunnen timen om het signaal van de klok niet te verstoren, en om verwarde klokken weer aan de praat te krijgen. De belangrijkste bakenen voor een gezonde klok zijn echter eigenlijk heel simpel. Hoe voorspelbaar en saai misschien ook, de drie R's van onze grootmoeders zijn een prima start denk ik: rust, reinheid en regelmaat. Zorg voor voldoende slaap, afgewisseld met voldoende beweging en dan dat laatste het liefst in de buitenlucht. Eet gezond en met mate. En doe dit alles met regelmaat en op het juiste moment van de dag.

Aan het eind van deze openbare les wil ik graag nog enkele woorden van dank uitspreken. In de eerste plaats dank ik het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam voor mijn benoeming. De Raad van Bestuur van het AMC, in het bijzonder bestuursvoorzitter en decaan professor Marcel Levi, dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Mijn aanstelling bij het AMC is destijds mogelijk gemaakt dankzij een joint effort van de divisies Laboratoriumspecialismen, Kindergeneeskunde en Inwendige Specialismen, waarvoor mijn grote dank.

Tenslotte wil ik u nog iets vertellen over een lichaamsonderdeel dat niet direct bekend staat om zijn neuro-endocriene activiteit: de schouder. Het moge duidelijk zijn dat het verhaal dat ik u verteld heb slechts het verhaal is van een dwerg die op de schouders van reuzen staat. Een paar van die reuzen wil ik met name noemen. In de eerste plaats professor Fliers, hoogleraar Endocrinologie. Beste Eric voor zover ik mij kan herinneren begon onze samenwerking na mijn terugkeer op het NIH vanuit Straatsburg begin jaren negentig. Vanaf het begin had jij belangstelling voor mijn basale werk aan de circadiane regulatie van hormoonafgifte. In eerste instantie kwam dit vooral tot uitdrukking in een samenwerking en verschillende artikelen op het gebied van de schildklier en leptine. Om uiteindelijk te resulteren in onze eerste gezamenlijke AIO's Lars Klieverik en Chun-Xia Yi. Maar uiteindelijk is niet het juiste woord hier, want ik heb het idee dat onze gezamenlijke reis pas echt is begonnen met jou uitnodiging aan mij om op het AMC te komen werken. Dank daarvoor en ik ben er van overtuigd dat we de komende jaren nog veel interessante projecten zullen starten.

Een groot aantal mensen heeft bijgedragen aan mijn wetenschappelijke vorming. Hoewel de eerste imprinting duidelijk heeft plaats gevonden in Gronin-

gen met de professoren Strubbe, Koolhaas en Luiten, vond de grootste vorming plaats na mijn promotie. En wel bij professor Buijs, hoogleraar Neuroendocrinologie. Beste Ruud, helaas kon je er vandaag niet bij zijn, maar ik herinner mij nog als de dag van gister onze gesprekken in de oude bibliotheek van het NIH op vrijdagmiddag tijdens het wekelijkse doorploegen van de Current Content. Jouw enthousiaste verhalen over de winterslaap experimenten in Straatsburg waren uiteindelijk de start van een avontuur dat ik niet graag had willen missen, dank daarvoor, en wat wat mij betreft is dat avontuur niet geëindigd met je verhuizing naar Mexico.

Professor Pevet, beste Paul, als een echte europeaan versta je dit natuurlijk allemaal prima en hoef ik gelukkig niet over te gaan in het Frans. Uiteindelijk heeft mijn post-doc verblijf in Straatsburg maar 2½ jaar geduurd, maar gelukkig is de afstand tussen Amsterdam en Straatsburg niet zo groot en hebben we onze samenwerking kunnen voortzetten tot op de dag van vandaag. Hoewel je altijd verteld dat ik de SCN naar Straatsburg heb gebracht, heb ik het idee dat mijn vorming tot chronobioloog pas in Straatsburg is begonnen. Dank daarvoor.

Tenslotte professor Romijn, hoogleraar Interne Geneeskunde en divisievoorzitter Inwendige Specialismen. Beste Hans, onze kennismaking startte in het kader van het AIO project van Felix Kreier naar de parasympatische innervatie van vetweefsel. Ondanks de spraakverwarring in onze eerste bijeenkomsten als gevolg van de verschillende interpretaties van het begrip centraal, voor jouw toen nog de lever en voor mij het brein, bleek je een overtuigd supporter van het belang van de interactie tussen centraal zenuwstelsel en hormonen. Je enorme enthousiasme en dadendrang maakte destijds grote indruk op mij. Gelukkig is onze samenwerking niet bij dit ene AIO project gebleven, en is die door je recente terugkeer naar het AMC alleen maar makkelijker geworden.

Naast schouders om op te staan als dwerg zijn er in de huidige multi-disciplinaire manier van wetenschap bedrijven ook schouders nodig om schouder aan schouder mee samen te werken. Dit zijn er natuurlijk veel te veel om op te noemen, daarom heb ik ze voor u op een foto gezet. Maar een paar wil ik er toch bij name noemen. Susanne la Fleur. Susanne ooit begonnen als AIO bij Ruud en mij, en daarna een geheel eigen onderzoekslijn opgebouwd in San Francisco en Utrecht. Ik ben blij dat je een aantal jaren geleden besloot om terug te keren naar Amsterdam, waardoor je mij er regelmatig aan kunt herinneren dat er ook voor wat betreft energie metabolisme nog een hele (limbische) wereld buiten de hypothalamus is. Ik hoop dat we onze complementaire onderzoekslijnen nog lang gezamenlijk kunnen voortzetten. Erik Endert, Anita Boelen en Mariette Ackermans wil ik hartelijk danken voor hun gastvrije ontvangst enkele jaren geleden binnen het laboratorium voor Endocrinologie op

F2. Insgelijks wil ik Peter Bisschop, Maarten Soeters, Mireille Serlie en toen nog Hans Sauwerwein danken voor hun gastvrije ontvangst op F5. Translationeel onderzoek is niet meer weg te denken uit het huidige biomedische onderzoek. Ik denk dat we binnen de afdeling Endocrinologie en Metabolisme een uitstekende manier hebben gevonden om translationeel onderzoek te doen en verbaas mij nog regelmatig dat een dergelijke samenwerking die voor ons zo vanzelfsprekend is op veel andere plekken niet mogelijk of zeer moeizaam is. Ik heb dan ook grote verwachtingen van verdere samenwerkingsverbanden op de AMC campus.

En dan zijn daar nog de vele niet genoemde gouden handen in het lab. In de eerste plaats zijn wij als laboratorium Endocrinologie gezegend met een aantal zeer vaardige en deskundige analisten die er voor zorgen dat al onze hemelbestormende ideeën ook uitgevoerd kunnen worden. En tenslotte zijn daar natuurlijk de vele AIO's en studenten, dank voor jullie enthousiasme en inzet. Ik kijk er naar uit samen met jullie de nieuwe fascinerende onderzoekslijnen op het gebied van de klok, voeding en hypothalamus verder uit te bouwen. Kortom het moge u duidelijk zijn dat ik de toekomst van onze afdeling met veel vertrouwen tegemoet zie.

Tenslotte de ondersteunende schouders van het thuis front. Heit en mem dank voor alle kansen die jullie voor ons gecreëerd hebben in het verleden. Lieve Thea, Janny, Raymond, Feven, Amé, Karel, Martin-Jan, Nathalie en Sya dank voor jullie begrip voor mijn tijd en energie slurpende interesse in klokken, suiker en de hypothalamus.

Dames en heren, uw aller komst en belangstelling heb ik zeer op prijs gesteld.

Ik heb gezegd.

Kom memmen en heiten, oeral yn it lân  
en hâld jimme bern net te lang by de hân,  
jim soannen en dochters ferbrekke de bân,  
âlde paden kinn' net mear bekoarje,  
mar meitsje dochts romte en brûk jim ferstân,  
want de tiden sille feroarje.

**Bob Dylan, 1964**

## Verwijzingen

- Jonathan Weiner (1999) *Time, Love and Memory: A great biologist and his quest for the origins of behavior*. Vintage Books, New York.
- Ruud Buijs (1998) *De hypothalamus: balans van het leven*. Universiteit van Amsterdam.
- Hans Romijn (1999) *Conceptuele (r)evolutie in de endocrinologie*. Universiteit van Leiden.
- Eric Fliers (2006) *Hormonen? Hoofdzaken!* Universiteit van Amsterdam.
- Andries Kalsbeek, Chun-Xia Yi, Susanne La Fleur & Eric Fliers (2001) 'De rol van de biologische klok en het autonome zenuwstelsel bij wakker worden', *Neuropraxis* 6:159-171.
- Ruud Buijs & Andries Kalsbeek (2001) 'The day-night balance of everyday life: Central and peripheral clocks interacting in the hypothalamus', *Nature Neurosci Rev* 2:521-526.
- Ruud Buijs, Joke Wortel, Joop van Heerikhuizen, Mathijs Feenstra, Gert ter Horst, Hans Romijn & Andries Kalsbeek (1999) 'Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway', *Eur J Neurosci* 11:1535-1544.
- Lars Klieverik, Sarah Janssen, Ewout Foppen, Peter Bisschop, Mireille Serlie, Anita Boelen, Mariette Ackermans, Hans Sauerwein, Eric Fliers & Andries Kalsbeek (2009) 'Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver', *PNAS* 106:5966-5971.
- Chun-Xia Yi, Ewout Foppen, William Abplanalp, Yuanqing Gao, Annek Alkemade, Mireille Serlie, Eric Fliers, Ruud Buijs, Matthias Tschop & Andries Kalsbeek (2012) 'Glucocorticoid signaling in the arcuate nucleus modulates hepatic insulin sensitivity', *Diabetes* 61:339-345.
- Eveline Bruinstroop, Lei Pei, Mariette Ackermans, Eric Fliers & Andries Kalsbeek (2012) 'Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) controls hepatic VLDL triglyceride secretion via the sympathetic nervous system', *Diabetes* 61:1043-1050.
- Ji Liu, Peter Bisschop, Leslie Eggels, Ewout Foppen, Mariette Ackermans, Jiang-Ning Zhou, Eric Fliers & Andries Kalsbeek (2012) 'Intrahypothalamic estradiol regulates glucose metabolism via the sympathetic nervous system in female rats', *Diabetes* (In press).