

Het tikken van de klok

Rede uitgesproken door

Prof. dr. W.J. Rietveld

bij het afscheid als hoogleraar op het
vakgebied van de fysiologie, aan de
Universiteit van Leiden op vrijdag 29 november 2002

Dames en heren,

Fysiologie is de leer van de levensverrichtingen.

4-5 miljard jaar geleden werd ons zonnestelsel geboren. In het heelal vormden gas en stof zich samen tot een roterende bal die afplatte en na verloop van tijd uitgroeide tot een schijfvormige nevel. In het centrum van de schijf ontstond een zon. Zo'n 30 miljoen jaar later werden uit het nevelmateriaal planeten gevormd, waaronder de aarde.

Vier tot vijf miljard, 30 miljoen, zulke getallen zeggen je over het algemeen weinig. Ze zijn te groot om je er een voorstelling van te kunnen maken. Het helpt wanneer je probeert om de tijd te comprimeren tot meer bevatbare dimensies.

De geoloog James Rettie deed dat eens met zijn *Film van de aarde*. Stel je voor dat je met een camera per jaar één filmbeeldje opneemt. Bij het afdraaien op een normale snelheid van 24 beeldjes per seconde, worden dus 24 jaar aardse geschiedenis tot één seconde gecomprimeerde. Je maakt een film die alles bij elkaar van begin tot eind één vol jaar duurt. Je moet je daarna voorstellen dat je er 365 dagen lang, dag en nacht, aan één stuk door naar zou moeten kijken. Je kunt dan in die tijd de laatste eenzesde van de aardse geschiedenis weergeven, zo'n 750 miljoen jaar.

De film begint middernacht op nieuwjaarsdag. In de eerste drie maanden zien wij weinig. De grauwsluiers die voorbij trekken zijn wolken van kooldioxide, ammonia, stikstof, methaangas en waterdamp. Geen spoor van enig zichtbaar leven.

Maar er gebeurt wel wat. Onder invloed van ultraviolette en andere straling van de zon ontstaan eenvoudige organische verbindingen. Vanuit de verzadigde atmosfeer condenseert het water inclusief die organische moleculen op de afkoelende aarde en vormt een soort oersoep.

Die eerste kleine moleculen worden langere ketens waar omheen membranen worden gevormd en geleidelijk ontstaat een RNA wereld, een opstapje naar de DNA/eiwit wereld zoals wij die nu kennen.

Als wij spreken over leven en levensverrichtingen dan bedoelen wij dat een structuur in staat is zichzelf te handhaven. Wanneer en hoe ontstond dat voor de eerste maal. Het blijft speculeren over het *wanneer* want in de fossielen is het niet terug te vinden. Ook het *hoe* is onduidelijk. Was leven een "generatio spontanea", een toevalstreffer, zoals de vroege Griekse filosofen uit de Ionische school als Thales en Anaximenes aanhingen, of werd het leven als het ware in de materie "geblazen", de opvatting van Plato en Aristoteles. Laten wij bij het kijken naar onze film, afzien van een filosofische discussie tussen de materialistische school en de idealistische school en ons beperken tot waarnemen.

Omstreeks begin april zien wij in het water van onmetelijke oceanen, de eerste eencelligen, een soort amoeben. Al vrij snel, midden april, komen de meercelligen als korallen en sponzen, maar het duurt nog wel een maand voordat wij organismen tegenkomen waarin wij iets dat lijkt op een zenuwstelsel kunnen ontdekken. De differentiatie gaat door en er komen nu meer en meer verschillende levensvormen. Wij zitten op 540 mil-

joen jaar geleden, de Cambrium explosie van het leven vindt plaats. Maar er gebeurt nog iets anders.

Was de wereld eerst uitsluitend bedekt met water, geleidelijk zien wij steeds meer stukken land opdoemen die begroeid gaan raken met planten, eerst een soort algen maar dan al snel een grotere diversiteit. Het duurt nog tot augustus voordat de eerste gewervelde dieren de kust op kruipen. Af en toe gaan ze weer even het water in omdat het leven op het land kennelijk nog moet wennen. Half september zijn er op het land voor het eerst reptielen, die zich er helemaal thuis lijken te voelen. Wat later in september ontwikkelen zich de reuzenreptielen, waaronder de bekende dinosauriërs. Opmerkelijk lang, tot eind november spelen zij een overheersende rol op het toneel van onze aarde. Wij zien dat uit kleine dinosauriërs de eerste vogels ontstaan. En als wij goed kijken zien wij zelfs al een enkel klein zoogdier. Maar dan, het zal ongeveer eind november zijn, zien wij de aarde sterk in beweging. Uit plooïingen in het oppervlak verrijzen bergen, waarin wij met wat fantasie onze Alpen en Pyreneeën herkennen. De reuzen-dinosauriërs zijn nergens meer te zien. Zijn ze weggevaagd? Zo ja, waardoor? Een meteoriet? Als de aarde weer tot rust is gekomen, wordt langzaam een nieuw scenario zichtbaar, waarin de zoogdieren de heerschappij lijken overgenomen te hebben. Maar ook nu, wij zitten al in de maand december, is er nog steeds geen mens te bekennen. Het jaar is bijna rond. De laatste dag breekt aan, oudejaarsdag. Eindelijk, in de vroege ochtenduren is het dan zo ver. De eerste mensen komen in beeld.

Rond de middag verschijnen er geweldige ijsmassa's, die in een soort eb enloedbeweging een aantal malen naar het zuiden oprukken en zich weer terugtrekken. Laat op de avond zien wij de mens in de weer met stenen werktuigen, zijn eerste gereedschap. Rond tien voor twaalf breekt wat wij noemen de dageraad van de beschaving aan. Om drie minuten voor 12 zien wij de piramides in Egypte verrijzen. Nu gaat alles versnellen. In een flits trekt de hele geschiedenis van de mensheid voorbij. Iets meer dan een minuut voor middernacht begint onze jaartelling. Twee seconden vóór 12 breekt de tweede wereldoorlog uit.

De klok slaat, de film is afgelopen en wij zijn in het heden. De film ging over het laatste 1/6 deel van de bestaansgeschiedenis van de aarde. De natuur heeft er wel heel lang overgedaan om de mens te produceren.

We leven nu in een wereld van een onvoorstelbare ordening en complexiteit. In een soort metabole dans creëren moleculen cellen. Cellen werken samen met andere cellen en vormen organismen, organismen vormen ecosystemen, ecosystemen vormen gemeenschappen. Hoe komt dat? Wat is de drijfveer van de natuur voor die al maar complexere ordening? Heel lang heeft de evolutietheorie ons voorgehouden dat ordening deel uit zou maken van de natuurlijke selectie. Ordening verhoogt namelijk de kans op overleving. Modernere theorieën stellen dat als een systeem complexer wordt die ordening ontstaat door zelforganisatie. Met andere woorden, het ontstaan van het leven uit de oersoep van moleculen zou geen toeval zijn geweest maar het logisch gevolg van de wetmatigheden van complexe systemen.

Wij hebben het probleem van het ontstaan van het leven even terzijde geschoven. In de fysiologie proberen wij de levensverrichtingen, de processen die ons in leven houden te beschrijven en te begrijpen. In leven blijven is een probleem want er is een voortdurend conflict met de wetten van de thermodynamica. Die stellen dat een systeem streeft naar het energetisch meest gunstige evenwicht en dat is structuurloosheid, maximale entropie. Een levend organisme kan dus alleen maar in leven blijven wanneer er voortdurend energie wordt in gepompt om de structuur te kunnen handhaven. Wanneer het zich voortdurend aanpast, optimaliseert aan de condities van het omringende milieu.

Begin april in de film van Rettie, was zo'n 500 miljoen jaar geleden. Vanaf die tijd ontwikkelen de primitieve eencelligen zich tot complexe meercelligen, van ongewervelden naar gewervelden, van nachtdieren tot dagdieren, tot zoogdieren, tot primaten, tot de mens.

En al die tijd draaide de maan om de aarde, de aarde om haar as en maan en aarde tezamen om de zon. De wereld was onderhevig aan periodieke veranderingen van de omgeving, ritmen van getijden, ritmen van dag en nacht, van zomer en winter. Dergelijke ritmen veroorzaakten een aanpassing van de levende materie. Het leven ging zich 's nachts voorbereiden op wat overdag zou komen, ging zich in de zomer voorbereiden op de schaarste aan energie in de winter.

Maar om zo'n aanpassing voor elkaar te kunnen krijgen zal je een klok moeten hebben die je vertelt welke tijd van de dag en welke tijd van het jaar het is. En dat is nu exact wat ook gebeurde, in de evolutie werden levende organismen toegerust met timers, met biologische klokken, die gesynchroniseerd werden aan de ritmen van de aarde. En die timers werden vervolgens vastgelegd in de genetische structuur.

Hoe werkt zo'n timer. Wat is bijvoorbeeld het mechanisme van een dag en nachtklok. Als alle levende organismen een dergelijke klok hebben, ligt het voor de hand om eerst eens te kijken naar een eenvoudige eencellige. Ooit zijn die in de evolutie het uitgangspunt geweest voor verdere opbouw.

Gonyaulax, (nu bekend als *Lingulodinium polyedrum*) is zo'n eencellige, in de praktijk vooral bekend als het organisme dat verantwoordelijk is voor het lichten van de zee op een warme zomeravond.

Het mechanisme blijkt betrekkelijk eenvoudig. In het DNA van de cel liggen zogenaamde klokgenen die worden aangezet door kleine moleculen, promotoren genaamd. Actieve klokgenen vormen boodschapper RNA dat op haar beurt in het cytoplasma kleine eiwitten aanmaakt die nu de promotor gaan remmen. Het klokgen wordt uitgezet en stopt. Na een aantal uren wordt het eiwit onwerkzaam gemaakt en afgebroken, en dus verdwijnt de remming van de promotor, waarna het klokgen opnieuw wordt aangezet tot actie. Het gehele proces duurt circa 24 uur.

Door parallel aan dit cyclische proces andere genen te activeren gaan de verschillende

celfuncties schommelen in een ritme van ongeveer 24 uur. Om de motor exact te synchroniseren aan de omloopsnelheid van de aarde worden prikkels uit de omgeving gebruikt, waarbij met name de lichtdonker afwisseling een belangrijke rol speelt. Ingewikkelder wordt het wanneer wij naar een timer voor meercellige levensvormen gaan. Wij krijgen nu bijvoorbeeld al snel te maken met gedifferentieerde vormen van gedrag zoals lopen, eten, drinken en slapen. Elke individuele cel heeft een timer. Maar cellen moeten wel samenwerken in weefsels en organen en dus hun timers synchroniseren. Gedrag wordt aangestuurd vanuit controle centra, eerst lagere en daarna hogere die in een hiërarchische opbouw aan elkaar worden geschakeld, en zo gaat al snel de noodzaak ontstaan van een centrale timer, een gangmaker, die de synchronisatiesignalen opvangt, integreert en vervolgens het geheel doorstuurt naar systemen van een lagere orde. Naarmate men meer inzicht kreeg in het timingmechanisme bij cellen van hogere dieren, bleek iets opmerkelijks. In de evolutie was er niet veel veranderd aan de klokgenen. Er waren wat verfijningen aangebracht. Wat meer terugkoppellusjes, maar het basisprincipe bleek sterk geconserveerd. Overigens niet zo verwonderlijk want of wij nu een plant of dier zijn of wij een eencellige, een insect of een zoogdier zijn, een timing mechanisme, de noodzaak van het hebben van een eigen klok, blijft dezelfde.

De centrale timer, de gangmaker bij hogere levensvormen maakte in de evolutie wel een ontwikkeling door. Bij organismen met een wat meer gedifferentieerd zenuwstelsel (vissen, amfibieën, reptielen, vogels), zien wij daarin een klier verschijnen, de pijnappelklier. Deze klier ligt in de hersenen en kan onder bepaalde omstandigheden een hormoon, het melatonine, produceren en uitscheiden in het bloed, waardoor alle cellen elders in het lichaam die daar gevoelig voor zijn, die melatoninereceptoren bezitten, kunnen worden bereikt.

Daglicht kan de pijnappelklier, die lichtgevoelige cellen bezit, hetzij direct via de schedel, zoals bij vogels gebeurt, hetzij indirect via een apart orgaan (het 3e oog bij reptielen) of via de oogzenuw zelf bereiken, zoals dat bij ons mensen gaat.

Zolang het donker is gaat de klier door met het produceren van melatonine. Op het moment waarop het licht wordt, stopt dat abrupt. Melatonine wordt zeer snel afgebroken zodat wij nu in het bloed als het ware een hormoonspiegel hebben, die een afspiegeling is van de donkerperiode uit de omgeving.

Wij kunnen op deze wijze het begin en eind van de nacht, en dus de lengte, meten. En zo hebben wij nu naast informatie over het tijdstip van de ochtend- en avondschemering ook informatie over de tijd van het jaar. In de winter zijn de nachten immers lang, in de zomer kort.

Nog verder in de evolutie (bijvoorbeeld bij de zoogdieren) zien wij dat een bepaald hersengebied, de hypothalamus, een belangrijke rol krijgt. In dat gebied liggen de controlecentra voor de regeling van wat wordt genoemd, onze homeostase. De regeling van de lichaamstemperatuur, van het water en zoutgehalte, van het energiegebruik. In de hypothalamus liggen ook de stuurcentra voor gedrag dat bij de homeostase een ondersteunende rol speelt, lopen, eten, drinken. Je zou kunnen zeggen dat de hypothalamus

er voor zorgt dat wij als individu in leven blijven. En omdat tenslotte ook de aansturing van het voortplantingsgedrag in het gebied is gelokaliseerd, zorgt het er ook voor dat onze soort in stand wordt gehouden.

Op een bepaalde plek in de hypothalamus, vlak boven de kruising van de oogzenuwen, ontstaat nu een kleine kern, de suprachiasmatische kern, de SCN.

Deze kern neemt de gangmakerfunctie van de pijnappelklier over.

Om zijn rol als centraal controleorgaan goed te kunnen uitvoeren, moet de hypothalamus informatie krijgen over de toestand waarin ons lichaam verkeert alsook over de toestand van de buitenwereld om op dreigende veranderingen te kunnen anticiperen. Als het buiten koud is, zit er een grote kans in dat ons lichaam zal afkoelen, en het is dan ook verstandig tevoren maatregelen te nemen.

Zo zien wij ook dat de SCN meer informatiekkanalen gaat krijgen dan de pijnappelklier had. Die was alleen gevoelig voor licht en donker veranderingen. De SCN blijkt gevoelig voor een aantal andere prikkels. De afwisseling van rust en activiteit kan bij de rat als synchronisatiesignaal dienen. Verkenninggedrag in een nieuwe omgeving kan de klok bijstellen. Bij de mens gaat het nog verder en kan sociale interactie of de regelmaat van maaltijden en het slaappatroon als synchroniserend signaal fungeren. En hier duiken wij dan meteen in de problemen, want als er zoveel signalen mogelijk zijn, kunnen die ook tegenstrijdige informatie naar de timer sturen. Een werknemer die 's nachts werkt en overdag probeert te slapen stelt het klokmechanisme voor een lastige keus. Een deel van de informatie wijst er op dat het dag/nachtpatroon is omgekeerd, denk maar aan het werk/rust en het slaap/waakritme. Maar de omgeving staat nog gewoon op de dagtijd. De problematiek van de nacht- en ploegendienst doemt op.

Er blijven wel verbindingen bestaan tussen de pijnappelklier en de SCN. De SCN stuurt zenuwbanen naar de pijnappelklier, de pijnappelklier produceert melatonine, waar de SCN op haar beurt weer gevoelig voor is. Door op het juiste tijdstip aan iemand melatonine toe te dienen zouden wij diens klok dus kunnen beïnvloeden.

Het beeld dat ik u zojuist heb geschetst over het mechanisme van onze 24 uursklok, is een samenvatting van vele jaren onderzoek door vele onderzoekers.

Bij het doen van onderzoek is het belangrijk eerst vast te stellen, *waaraan* je *wat* wilt onderzoeken. (Of daar ook de vraag "*waarom*" bij hoort, lopen de meningen uiteen) Stel je wilt het mechanisme van de biologische klok analyseren. Dan kies je eerst een model, bijvoorbeeld de zenuwcellen in de SCN.

De SCN is een oscillator, die moet worden gesynchroniseerd en dat signaal moet worden overgebracht op andere regelsystemen van het organisme.

Als wij van dat model uitgaan is er een drietal kernvragen waarop wij een antwoord moeten zien te vinden.

Wat de klok betreft is dat de vraag welk moleculair biologisch mechanisme ten grondslag ligt aan de oscillator. Zijn er, zoals in elke cel, in de SCN ook klokgenen aanwezig en hoe werken die. Hebben alle cellen van de SCN dezelfde eigenschappen of moeten

zij een netwerk vormen. En als er een netwerk is, leggen dan een paar cellen hun ritme op aan de rest van het netwerk, of zijn alle cellen actief gebleven?

Als wij daar iets meer over weten is de volgende vraag, hoe kunnen wij de activiteit van die klokgenen synchroniseren aan de werkelijke buitenwereld. Lichtprikkels geven actiestromen in zenuwvezels die naar de cellen van de SCN gaan, hoe kunnen die de processen van de klok versnellen of vertragen. De derde en laatste vraag tenslotte is, waar ontstaat een uitvoersignaal en waar gaat dat naartoe. Zijn het zenuwverbindingen tussen de klok en andere regelcentra of maakt de klok gebruik van humorale verbindingen, en stuurt via het bloed of de liquor, het hersenvocht, signaalstoffen naar die andere centra.

Op dit soort vragen hebben wij de afgelopen jaren geprobeerd een antwoord te vinden. Hoe ging dat, wat voor problemen kwamen daarbij kijken.

In 1959, na mijn kandidaatsexamen, werd ik door de toenmalige hoogleraar Fysiologie, Duyff, uitgenodigd om student-assistent te worden. Naast het daadwerkelijk assisteren bij de practica raakte ik al vrij snel betrokken bij een onderzoek van een van de aanwezige stafleden naar de wijze waarop lichtbeelden in de hersenen van mensen worden verwerkt, wat voor ons zenuwstelsel de belangrijkste kenmerken zijn van een beeldpatroon. Door de beperking die het doen van experimenten bij mensen met zich mee brengt, moest al snel uitgeweken worden naar een proefdier, het konijn.

In 1962 verscheen een verslag van het eerste grote congres over biologische ritmen, het Gold Spring Harbour Symposium. Bij ons kwam de vraag op in hoeverre onze resultaten bij het konijn ook zouden gelden voor de mens, want waren konijnen wel dagdieren? En het eerste experiment naar het 24-uursritme van konijnen uit 1963 zou het begin worden van bijna 40 jaar onderzoek naar de biologische klok.

Het project kwam pas goed van de grond in de 70er jaren. Na mijn artsexamen in 1969, was ik gevraagd om op de vrouwenkliniek onderzoek te doen naar het optreden en signaleren van problemen in de uitwisseling tussen moeder en kind rond de geboorte en had ik de Fysiologie verlaten. De combinatie van dierexperimenteel werk en patiëntenzorg fascineerde mij. Toch deden, 2 jaar na mijn vertrek, een verzoek van Tammeling, die na de dood van Duyff benoemd was als nieuwe hoogleraar Fysiologie en mijn benoeming als buitengewoon hoogleraar in de Fysiologische Psychologie bij de faculteit Sociale Wetenschappen, mij na veel wikken en wegen besluiten om terug te keren naar de Fysiologie en het onderzoek naar de dag-nachtritmie op te zetten

Al in de 60er jaren was uit beschadigingsexperimenten van de Amerikaan Richter duidelijk geworden dat ergens in de hypothalamus een centraal controlegebied voor de dag-nachtritmie moest liggen, maar de exacte lokalisatie was nog onbekend. In de 70er jaren identificeerde een andere Amerikaan Bob Moore als eerste de suprachiasmatische kern, afgekort de SCN als de pacemaker.

Door een soort herverdeling van medewerkers binnen de Fysiologie kon een groep worden geformeerd en ontstonden al snel deelprojecten. Dolf Bobbert pakte het vroegere konijnenproject op. Gerard Groos ontwikkelde elektrofyysiologische meetmetho-

dieken en probeerde om in de SCN van de rat de activiteit van zenuwcellen te registreren, een project waar al heel snel Joke Meijer bij aansloot. Gerard Kerkhof koos voor de humane kant, een richting die zou uitgroeien naar individuele verschillen in de klok van mensen en de impact daarvan op hun slaap waakgedrag. Zelf nam ik de wijze waarop de klok te beïnvloeden was voor mijn rekening. Hoe kunnen ontwikkelingsstoornissen de werking van de klok verstoren, hoe kunnen geneesmiddelen de klok beïnvloeden en wat gebeurt er als wij ouder worden.

De behoefte aan specifieke neuroanatomische know how groeide. Overleg met de anatomie werd het begin van een langdurige en hechte samenwerking met Enrico Marani. Inmiddels waren elders in de wereld verschillende groepen actief waarin vergelijkbaar onderzoek werd gedaan. Pioniers als Aschoff, Pittendrigh en Halberg zorgden voor meer en meer organisatie in het zich ontwikkelende terrein van wat nu wordt genoemd "de chronobiologie". Maar helaas, zoals dat zo vaak gaat, was de onderlinge verstandhouding tussen de heren niet al te best.

Om met onze groep internationale aansluiting te krijgen ontstond het plan een symposium te organiseren. Op een chronobiologiecongres in Pavia in 1977 konden, mede op advies van Aschoff, een aantal van die toponderzoekers worden uitgenodigd en in 1978 werd onder de vlag van de Boerhaavecursussen een internationale bijeenkomst georganiseerd. Dat was overigens ook mijn eerste kennismaking met een andere onderzoeker van de klok in Nederland, de Groninger Serge Daan. Het doet mij veel deugd dat hij na 25 jaar vanmiddag hier op het voor mij georganiseerde symposium was.

Zo groeiden wij geleidelijk op het internationale vlak. In 1985 gunde de International Society for Chronobiology ons de eer om twee jaar later, in 1987, in Leiden het 22^{ste} internationale chronobiologie congres te organiseren met meer dan 300 deelnemers. Terzijde valt te vermelden dat wij er in slaagden om tijdens het officiële congresdiner al die pioniers van weleer zonder ruzie aan één tafel te krijgen.

Het eigen onderzoek dijde uit, wij gingen zelfs de ruimte in. Samen met onderzoekers uit Moskou werd gekeken hoe de klok van Turkmenische woestijnkevers functioneert in gewichtsloosheid. Eerst met korte vluchten van 14 dagen, de Bion en Foton experimenten en later aan boord van het ruimtestation de MIR.

Toch bleef, ook internationaal, het onderzoeksterrein zich afspelen in een kleine niche. In de eerste helft van de jaren 90 kwam een doorbraak. Onderzoekers op het terrein van de moleculaire genetica identificeerden in 1993 bij de fruitvlieg *Drosophila* de klokgenen die de welluidende namen van *per* en *tim* kregen en plotseling steeg de chronobiologie mee in het succes van de moleculaire biologie. Waren tot die tijd publicaties beperkt tot gespecialiseerde tijdschriften, die met hun kleine lezerskring niet echt konden bijdragen aan hoge impact factors, nu stonden er regelmatig artikelen in *Science* en *Nature*. Voor de ontwikkeling en de internationale waardering is dit van grote waarde geweest.

Wat wij ons wel moeten realiseren is dat de genetica maar op een beperkt aantal vragen een antwoord kan geven.

Wij kennen nu de structuur van de klokgenen, niet alleen van de fruitvlieg, maar ook van de muis en zelfs van de mens. Slaapstoornissen blijken gerelateerd te zijn aan mutaties. Maar de stap naar volledig inzicht in de functionerende klok van een organisme is toch nog ver. Vragen naar de verschillen tussen dagdieren en nachtdieren zijn met de moleculaire biologie niet op te lossen. Hoe komt het dat wij een klok kunnen “overrulen”, bijvoorbeeld door een nacht wakker te blijven, een fenomeen dat wij maskering noemen. Daarvoor is integratie van kennis nodig naar hogere niveaus. Van de moleculaire gegevens naar het niveau van de eiwitsynthese een niveau waarvan nu al duidelijk is dat het aanzienlijk ingewikkelder is dan wij dachten. Eiwitten bepalen de celfunctie, cellen vormen netwerken, waardoor weer nieuwe eigenschappen worden geïntroduceerd die de individuele cellen niet hebben. Netwerken zijn onderdelen van ons zenuwstelsel, van waaruit ons gedrag wordt gestuurd, gedrag dat op haar beurt weer door de omgeving wordt beïnvloed. Het bekende principe van nature-nurture. Kortom elk niveau voegt nieuwe eigenschappen toe en daarbij is 1 plus 1 meestal meer dan 2. En uiteindelijk komen wij dan weer terecht bij de complexe systemen en de wetmatigheden daarvan.

In het tijdschrift Science van een paar weken geleden stond een opvallend artikel waarin toename van complexiteit werd geschetst als een piramide. Hoe hoger het organisatie niveau hoe algemener de principes. Het maakt uiteindelijk niet uit of wij kijken naar het zenuwstelsel, naar een ecosysteem of naar het world wide web. De wetmatigheden zijn dezelfde. Voor de verschillende niveaus zal een onderzoeker dus andere vaardigheden en instrumenten moeten hebben, anders moeten denken.

Waar staan wij nu anno 2002, in Leiden. Van de oorspronkelijke Chronobiologie groep zijn Dolf Bobbert en Gerard Groos helaas overleden, Gerard Kerkhof werd hoogleraar in Amsterdam. Op de schouders van Joke Meijer rust nu de taak het chronobiologisch onderzoek voort te zetten. Het sterke punt hierin is dat gelijktijdig op moleculair, cellulair en organismaal niveau wordt gewerkt. De toekomst ziet er veel belovend uit, subsidies zorgen voor voortdurende expansie en de kwaliteit van de publicaties oogst internationale erkenning en bewondering. Met de andere in Nederland actieve groepen in Groningen, Amsterdam en Rotterdam wordt nauw samengewerkt.

Waarom doe je nu al dat onderzoek, ik heb u even geleden ook al met die vraag geconfronteerd. Wat is het algemeen belang, meer dan het bevredigen van je eigen nieuwsgierigheid. Zeker binnen een medische faculteit is dat een legitieme vraag. Welke directe gevolgen heeft meer kennis van de klok in het brein voor de kliniek, voor de patiëntenzorg. “From bench to bedside”. 40 jaar geleden werd de 24 uursritmiek beschouwd als storende ruis op de meetgegevens. Dat is veranderd. De medische chronobiologie heeft zich ontworsteld aan haar oorspronkelijke negatieve imago, deels vanuit de maatschappij zelf door grotere bekendheid, deels vanuit de op evidentie gebaseerde geneeskunde. Enkele voorbeelden. Hormoonspiegels in het bloed vertonen een 24-uursritme, dus is het van belang te weten op welk tijdstip het bloed is afgenomen om te kunnen

bepalen of de waarde afwijkend is en therapie nodig is. Onze bloeddruk is 's nachts lager dan overdag. Dat ritme mag niet worden verstoord als wij mensen met hoge bloeddruk, bloeddruk verlagende medicijnen geven. In de vroege ochtend komen meer hartinfarcten en hersenbloedingen voor. Geneesmiddelen hebben bijwerkingen waarvan de ernst fluctueert over de dag. Nacht en ploegendienst veroorzaken niet alleen korte termijn-effecten, als slaapproblemen, maar hebben ook op langere termijn grote gevolgen. Bij vrouwen die gedurende 10 jaar of meer twee maal per maand in een nachtdienst werkten, komt 10% meer borstkanker voor dan een vergelijkbare groep die regulier werk had verricht. Herfstdepressie is te verhelpen met lichttherapie. Het al eerder genoemde hormoon, melatonine is in de laatste jaren meer en meer in de belangstelling komen te staan. Melatonine bestrijdt niet alleen jetlag maar reguleert ook andere slaapproblemen. De bescherming die de stof op langere termijn geeft tegen het effect van vrije radicalen, lijkt realiteitswaarde te hebben. De komende tijd hoop ik, in een andere setting, mij te kunnen blijven wijden aan de toepassing van deze fascinerende signaalstof. Kortom de studie van de biologische ritmiek lijkt geaccepteerd te zijn binnen het geneeskundig bolwerk.

Ik heb mij, dames en heren vanmiddag beperkt tot onderzoek waarin ik daadwerkelijk heb geparticipeerd. Dat waren natuurlijk niet de enige projecten van de Fysiologie. Uit de tijd van Duyff stamt de analyse van de regeling van de ademhaling, later onder Tammeling voortgezet door Quanjier. Verveen bracht de systeemleer in en met hem kwam ook het ionenkanaalwerk. Met Laird en Spaan gingen wij de richting van de circulatie op. In de loop van de jaren is er een wisselend palet van onderwerpen geweest en thans staat de afdeling opnieuw voor een herstructurering, maar wel op een veel smallere basis, die van het zenuwstelsel. Ik ben blij dat Ron de Kloet bereid was deze moeilijke taak op zich te nemen.

Een universiteit houdt zich niet alleen bezig met onderzoek maar ook met onderwijs. Toen 427 jaar geleden onze Alma Mater werd opgericht waren er drie faculteiten, rechtsgeleerdheid, godgeleerdheid en geneeskunde, die als taak hadden juristen, dominees en dokters op te leiden. Onderwijs domineerde.

Wanneer ik terugkijk kan ik alleen maar zeggen mij altijd aangetrokken gevoeld te hebben tot het onderwijs. Eerst als student-assistent en later als het nu uitgestorven beroep van repetitor, heb ik gemerkt hoe verhelderend het voor jezelf is om iemand iets uit te leggen. Hoe belangrijk het is om iemand de structuur van iets te laten zien, geen details maar hoe het als systeem werkt. De regeling van onze bloeddruk is volledig vergelijkbaar met de centrale verwarming van ons huis.

In de loop van de tijd heb ik tal van veranderingen in het fysiologieonderwijs zien passeren. Het systeem van een jaar lang één onderwerp diepgaand behandelen op een vast tijdstip van de week, maakte in de zeventiger jaren plaats voor een meer systematische aanpak. In het eerste jaar lag de nadruk op de algemene fysiologie van prikkelbaarheid en energievoorziening, het tweede jaar concentreerde zich op wat toen heette de vege-

tatieve fysiologie, ademhaling, hart en bloedsomloop, darmwerking, terwijl in het derde jaar de zintuigen en het zenuwstelsel uitputtend werden behandeld. Het geheel werd na drie jaar, met een toen nog mondeling kandidaatsexamen afgesloten. Ook het praktisch onderwijs veranderde. De experimenten op levende dieren als kikkers en honden werden in de 70er jaren vervangen door metingen van hart en longfunctie bij de mens. Gezichtsscherpte, gehoordrempel en reflexonderzoek werden ingevoerd. Studenten moesten dokter worden, geen fysioloog.

De poging van Verveen en Huson om in de 80er jaren een nieuw curriculum op te zetten mislukte. Hun uitgangspunt was prekliniek en kliniek in een wigmodel samen te brengen. In de eerste jaren veel basisstof en weinig kliniek, in de latere jaren het omgekeerde. Het initiatief strandde echter door gebrek aan draagvlak binnen de faculteit. In plaats daarvan kwam een blokmodel waarbij het kandidaats verviel en de student na een propedeuse, na drie jaar en 168 studiepunten rijker, zijn doctoraaldiploma behaalde. De rol van de fysiologie ging zich beperken tot een aantal ondersteunende colleges in enkele blokken. Hoewel de opzet goed was, verstarde het systeem na verloop van jaren. Toen in 1997 een landelijke visitatiecommissie niet echt gelukkig bleek te zijn met het vigerende curriculum, werd besloten tot de meest majeure operatie die ik heb meege maakt, de bouw en invoering van een nieuw curriculum, met kleinschalig onderwijs, doelstellingen gericht en veel zelfstudie. De eerste 4 jaar zitten er nu bijna op. Majeur, omdat niet alleen vorm en inhoud veranderen, maar ook zaken als instroom en uitstroom in beweging zijn. De Europese invoering van het bachelors-masterssysteem wordt merkbaar. Voor studenten met een niet medisch bachelors diploma moet een zijinstroom worden gecreëerd. De totale duur van de opleiding is naar het oordeel van de minister te lang. De basisopleiding van zes jaar verkorten naar vijf, kan niet vanwege het feit dat alle landen om ons heen ook die zes jaar hanteren. Verkorting moet dus gezocht worden in de vervolgoopleidingen die al in het zesde jaar van de initiële opleiding zouden moeten beginnen. De arts van straks moet flexibel kunnen inspelen op de maatschappelijke ontwikkelingen en de eisen die aan haar of hem gesteld worden. De rol van de patiënt is veranderd. Er is een omwenteling van aanbodgestuurde naar vraaggestuurde zorg, er is een taakverschuiving van medische en niet-medische taken, en toenemende behoefte van artsen om in deeltijd te werken. Dat maakt het bouwen van dit nieuwe curriculum zo ingrijpend, ingrijpender dan ooit tevoren. Een direct gevolg is dat in de huidige opzet de afzonderlijke disciplines, en dus ook de fysiologie, niet meer herkenbaar zijn. Op zich geen ramp.

Helaas heeft vergaande specialisatie er toe geleid dat er vrijwel geen algemeen fysiologen meer zijn die op elk terrein van het geneeskundeonderwijs inzetbaar zijn. Mede ook door de overwaardering van de moleculaire benadering loopt de fysiologie nu het risico als discipline overleefd beschouwd te worden en wij straks in de discussie terechtkomen of chirurgen de anatomie kunnen onderwijzen en internisten de fysiologie. De fysiologie moet nu de weg terug in, van het reductionisme naar het geïntegreerd begrijpen. Van de gen-functie naar het niveau van de cellen, de organen en het gehele organisme. Terugkijkend naar de ontwikkelingen van het onderwijs ben ik er van overtuigd dat de

periodieke opleving van de belangstelling van de medische staf voor het onderwijs bij elke curriculumherziening, minstens zo belangrijk is geweest, als de actuele verbetering. Wel is het belangrijk te leren van de verstarring van het vorige curriculum. Een centrale aansturing van het onderwijs is op dit moment niet of nauwelijks aanwezig. Dat kan tot gevolg kan hebben dat een blokcoördinator zich vrij zal gaan voelen om vorm en inhoud van zijn blok te bepalen en is de kans op een vergelijkbaar lot als het vorige curriculum niet ondenkbaar.

Het nieuwe Leidse Curriculum verkeert nu nog in een opbouwfase. Op verzoek van de Raad van Bestuur zal ik ook na mijn pensionering hieraan aandacht blijven besteden.

Wanneer je lang aan de universiteit verbonden bent ontkom je niet aan andere taken dan wetenschap en onderwijs. Zo zijn er de aspecten van bestuur en beheer. In loop van de tijd heb ik de organisatie op tal van plaatsen leren kennen en begrijpen. Als vakgroepvoorzitter en later afdelingshoofd, als lid van faculteitsraad, als lid van het faculteitsbestuur, als waarnemend decaan, ervaar je dat er aan problemen vele bestuurlijke kanten zitten en dat je soms voor beslissingen komt te staan die je op de werkvloer niet in dank worden afgenomen.

De universiteit is geen ivoren toren. De Leidse geschiedschrijver Otterspeer laat in zijn boeken zien hoe vanaf het prille begin de Universiteit gezocht heeft naar een relatie met de maatschappij. Door mijn voorzitterschap van de Commissie Contacten Bedrijfsleven, heb ik ervaren hoe via het transferpunt en het Academisch Bedrijven Centrum de Universiteit en het bedrijfsleven wederzijds van elkaar hebben kunnen profiteren.

Een Universiteit heeft de plicht de maatschappij te wijzen op ontwikkelingen in de wetenschap die voor die maatschappij van groot belang kunnen worden. Vanuit de door wijlen Prins Claus opgerichte Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, heb ik door het uitgeven van Cahiers, daaraan kunnen bijdragen.

Anno 2002, maken wij deel uit van het LUMC. De hoogleraren hebben nog een nulaanstelling bij de universiteit, de anderen niet meer. Bij alles wat in de afgelopen jaren heeft plaatsgevonden, is dit wel het meest ingrijpend. Het is wennen, er zijn zoals altijd goede en minder goede kanten, maar het is wel een uitdaging.

Dames en heren, in 1866 nam Z.M. Koning Willem III het besluit om in Leiden een afzonderlijke leerstoel Fysiologie in te stellen. Van de sindsdien verstreken 136 jaar heb ik er 40 van mogen meemaken. Dat lijkt niet alleen lang, het is ook lang. Ik heb in de afgelopen periode drie generaties fysiologie ervaren, de periode Duyff, de periode Tammeling en mijn eigen tijd. Elk was verschillend, elk was uitdagend. Maar het is een doelbewuste keus geweest. De nieuwsgierigheid naar het nieuwe, het voortdurende verkennen van de toekomst, is bepalend geweest voor de keus die ik heb gemaakt binnen de geneeskunde. Geen klinisch specialisme, geen perifere praktijk, maar de universiteit in al haar geledingen en mogelijkheden.

Het is mijn uitdrukkelijke wens geweest om hier op deze plaats, waar ik ooit ben begonnen, mijn afscheidsverhaal te mogen houden. In de afgelopen tijd heb ik met velen mogen samenwerken.

Wanneer ik allen persoonlijk zou bedanken ben ik ofwel te lang bezig, ofwel vergeet ik namen. Daarom dank ik collectief allen die mij mijn werk in Leiden al die jaren zo plezierig hebben gemaakt.

28 jaar geleden heb ik in mijn oratie een zin geciteerd uit de oratie van Duyff waarin hij filosofeert over de problematiek van de studie van het leven, van de Fysiologie. *“Alsof het levende stilstaat in de stroom die het niet levende naar ongeordendheid voert”*

Vandaag wil ik besluiten met een ander citaat uit die oratie, uit het laatste deel waarin hij de studenten toespreekt. *“De Fysiologie is een prachtig vak, een vak dat men niet kan beoefenen zonder het steeds meer lief te krijgen.”*

Ik heb gezegd

