



GEKEND TALENT

PROF. DR. IR. AXEL P.N. THEM MEN

GEKEND TALENT

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0664-4

© Prof. dr. ir. Axel P.N. Themmen, oratiereeks Erasmus MC
11 mei 2009

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

GEKEND TALENT

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden van het ambt
van bijzonder hoogleraar met als leeropdracht
Experimentele endocrinologie en medisch onderwijs
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 11 mei 2009

door

PROF. DR. IR. AXEL P.N. THEMME

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan van het Erasmus MC,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Zeer gewaardeerde familie, vrienden, collegae, studenten en andere toehoorders,*

Inleiding

Wat gaat u leren vandaag in mijn eerste openbare les als hoogleraar? Ik hoop dat u na afloop van dit academische uur anders zult denken over talent van studenten. Het lijkt misschien wel vanzelf te komen dat talent of die aanleg, maar herkenning en koestering van die studenten is belangrijk. De tweede boodschap die u zich zult herinneren is op welke manier een heel ander soort talenten, zeg maar eigenschappen, gemeten kunnen worden, en wel die van de endocriene, dus hormoonproducerende organen.

Maar laten we beginnen met een detail van deze dag dat weinigen ontgaan zal zijn, dat is de datum: 11 september. 11 september 2001, ofwel in de Amerikaanse notatie 9/11, nine-eleven, was de dag dat de twee torens van het World Trade Center in New York City en het Pentagon in Washington DC werden aangevallen door terroristen. Ik zal daar verder niets over zeggen, behalve dat de aanval werd gedaan met gekaapte vliegtuigen. Vooral dat laatste viel bijzonder slecht bij mij en mijn familie. U moet namelijk weten dat vliegen en vliegtuigen tijdens mijn jeugd altijd een belangrijke rol hebben gespeeld. Dat kwam natuurlijk doordat mijn vader een piloot was, zowel van jachtvliegtuigen als van verkeersvliegtuigen. Hij was daar zeer succesvol in en was een groot deel van zijn carrière testpiloot bij de vliegtuigfabriek Fokker. Dat het vliegen en vliegtuigen een indruk op mijn maakten in mijn jeugd mag uit het volgende blijken. Het kan nog steeds voorkomen dat ik een straaljager horend, snel naar buiten loop om te kijken of mijn gehoor me niet bedriegt: is het een F16, een F14, een Mirage...? En vaak heb ik

gelijk. Als je oppervlakkig naar deze vaardigheid van mij zou kijken dan ben je snel geneigd om te denken dat ik een speciaal talent heb: mijn gehoor is zo goed ontwikkeld dat ik zo maar aan het geluid van een vliegtuig kan horen welk type het is. En ik bedoel dan talent in de zin van natuurlijke begaafdheid. Dat is natuurlijk onzin – het heeft veel meer te maken met de aandacht die in mijn jeugd is besteed aan vliegtuigen, straaljagers en hun geluid – we woonden tijdens mijn jeugd lange tijd in het verlengde van de startbaan van een militair vliegveld – je kunt zeggen dat de geluiden me met de paplepel zijn ingegoten. Blootstelling aan straaljagergeluiden, verklaring van het geluid en positieve feedback – daar zal je vader wel inzitten – verklaren veel beter mijn talent dan een term als natuurlijke begaafdheid.

Wat ik met dit verhaal wil aangeven is niet zo zeer dat u mij bewondert om mijn kunde om straaljagers herkennen (ik ben er trouwens niet zo goed meer in, je moet het wel bijhouden), maar dat een combinatie van training en positieve feedback een hoop kan bereiken. Ik word in deze uitspraak ook ondersteund door prof. dr. Remy Rikers, die niet zo lang geleden in deze zaal zijn oratie heeft uitgesproken¹. Hij liet met een aantal fraaie voorbeelden zien dat het succes van sporters en musici op wereldniveau goed verklaard kan worden door grote inspanning gepaard met goede begeleiding en feedback, en, volgens mij zeer belangrijk, de wil om zich grote opofferingen te getroosten om hun doel te bereiken. Deze methode die succesvolle sporters, musici en ook schakers gebruiken werd door de onderzoeker Ericsson “deliberate practice” genoemd in een zeer lezenswaardig artikel in *Psychological Review* uit 1993².

Talent en het medisch onderwijs

In het onderwijs is talent een belangrijk gespreksonderwerp. Als ik me beperk tot het medisch onderwijs, dan zou ik me eigenlijk niet zo'n zorgen moeten maken over talent, wat talent dan ook mag zijn. Historisch gezien kiezen de beste en meest gemotiveerde studenten voor de studie geneeskunde, dus wat moeten we daar dan nog aan doen: we krijgen ze toch wel? Dat we de meest gemotiveerde studenten krijgen lijkt wel te kloppen: het rendement van de geneeskunde opleiding is hoog vergeleken bij de meeste andere opleidingen, 85%. Bij een instroom van zo'n 400 studenten per jaar, vallen dus in totaal ongeveer 60 studenten af. Dat is nog steeds een behoorlijk aantal. Deze studenten zijn blijkbaar niet op de goede plaats, vinden bij geneeskunde niet wat ze verwachtten, of kunnen de opleiding niet aan. In de komende jaren zal ik samen met drs. Karen Stegers onderzoeken welke redenen er zijn dat sommige studenten onvoldoende presteren in de studie geneeskunde in Rotterdam. We zullen daarbij speciaal kijken naar aspecten als leerstrategie, aanpassing aan de verandering van leeromgeving, zich thuis voelen in de academische omgeving en taalproblemen. Op dit moment wordt ook gewerkt aan een methode die kan worden ingezet om studenten die het risico lopen uit te vallen studievaardigheden bij te brengen die nodig zijn om het geneeskunde curriculum in Rotterdam met succes af te ronden.

Decentrale Selectie

Naast deze inspanningen probeert het Erasmus MC al een aantal jaren de uitval van studenten te beperken door studenten te selecteren die bij het Erasmus MC passen, de Decentrale Selectie.

Om u te laten begrijpen wat de Decentrale Selectie nu precies is moet ik eerst wat achtergrond geven. De opleiding Geneeskunde kent al sinds jaren een numerus fixus, een jaarlijks door de minister vastgesteld aantal studenten dat geneeskunde mag gaan studeren. Tot 1999 betekende dit dat kandidaten die geneeskunde wilden studeren geplaatst werden via een gewogen loting (maximaal drie kansen), dus nauwelijks op basis van hun kwaliteiten of cijfers. Aan het einde van de jaren 90 gaf het driemaal uitloten van een VWO scholiere met zeer hoge cijfers zoveel commotie in de media dat de wet werd aangepast. Een kandidaat met een VWO-gemiddelde boven een 8, werd voortaan direct geplaatst. De gewogen loting werd gehandhaafd; gewogen in de zin dat een hoger gemiddeld VWO cijfer een hogere kans geeft op plaatsing.

Naast deze maatregelen werd een experiment gestart: de Decentrale Selectie. Opleidingen met een numerus fixus mogen een deel van de studenten (maximaal 50%) zelf selecteren. Het Erasmus MC doet dit sinds het Academisch jaar 2001-2002. Een belangrijke beperking bij de Decentrale Selectie is dat er niet geselecteerd mag worden op basis van VWO-cijfers, dat gebeurt al tijdens de gewogen loting is de redenering. De vraag is dus waarop dan wel te selecteren: op talent? Ja, als dat mogelijk zou zijn, dan zou de Decentrale Selectie een enorme kans zijn voor het Erasmus MC om studenten te selecteren die we graag zouden willen hebben. Dit is precies wat er sinds 2001 is gedaan. Samen met prof. dr. Ted Splinter en drs. Louise Urlings heb ik een selectieprocedure ontwikkeld die kortweg als volgt te beschrijven is (Figuur 1).

Criteria Decentrale Selectie

Eerste fase

- Affiniteit met hulpverlening
- Bestuurlijke en organisatorische ervaring
- Brede oriëntatie
- Uitzonderlijke prestaties
- *Kwantitatief: inzet in tijd wordt gemeten*

Tweede fase

- Toetsen studievaardigheden

Figuur 1

Kandidaten wordt gevraagd in een sollicitatieformulier aan te geven welke extracurriculaire activiteiten ze hebben ontplooid op de volgende gebieden: affiniteit met hulpverlening, bestuurlijke en organisatorische ervaring, brede oriëntatie en andere uitzonderlijke prestaties. De sollicitaties worden kwantitatief beoordeeld en een selectie van de kandidaten wordt vervolgens onderworpen aan een set toetsen die hun studievoordigheden meet. Ieder jaar laten we op deze manier ongeveer 150 studenten toe, meer dan 1/3 van het eerste jaar. In het Erasmus MC verkeren we nu dus in de unieke situatie dat we over twee groepen studenten beschikken: decentraal geselecteerde studenten en centraal ingelote studenten die als controle groep kunnen functioneren – we kunnen dus bekijken of de decentrale selectie zin heeft gehad. Louise Urlings heeft dit onderzocht bij de studenten die van 2001 tot en met 2004 hebben deelgenomen aan de Decentrale Selectie³. Haar resultaten laten zien dat de Decentrale Selectie zeker zin heeft (Figuur 2).

Decentraal geselecteerden

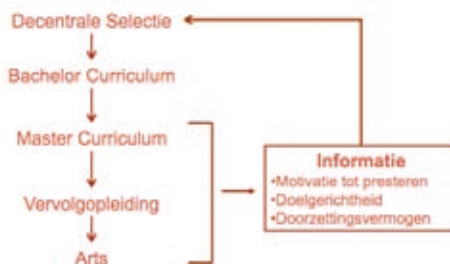
- Bijna 3x minder uitval
- Geen verschil in cijfers in preklinische fase
- Actiever
- Meer deelname aan MSc's
- Hogere cijfers in klinische fase

Figuur 2

De studenten vallen bijna driemaal minder uit, er is geen verschil in cijfers met de ingelote studenten. De Decentraal Geselecteerden zijn actiever. Zij doen bijvoorbeeld vaker mee aan de Research Master opleidingen. Recent heeft Louise gevonden, en dat is zeer interessant, dat de Decentraal Geselecteerde studenten hogere cijfers halen in de klinische fase van de studie. Dit is dus een mooi resultaat en het geeft ook voor de eerste keer een onderbouwing aan het experiment van de Decentrale Selectie. Het is dus mogelijk om studenten te identificeren die succesvoller studeren door te kijken naar wat ze hebben gedaan.

Begrijpen we het succes van de Decentrale Selectie zoals die in het Erasmus MC wordt toegepast? Aan de ene kant hebben we harde, meetbare selectiecriteria genomen en aan de andere kant meten we een aantal parameters die met studiesucces te maken hebben, maar is het mogelijk om een causaal verband te leggen tussen beide? Hebben

Parameters Succes als Arts



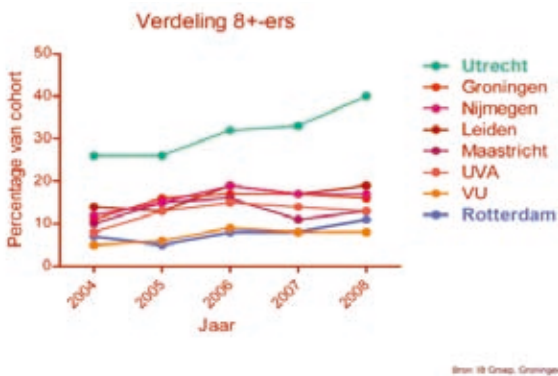
Figuur 3

de decentraal geselecteerden misschien onderliggende eigenschappen die leiden tot zowel selectie op basis van de criteria als succes tijdens de studie geneeskunde. Dit onderzoek zal worden uitgevoerd door drs. Marije Offringa in samenwerking met prof. Remy Rikers van de afdeling Psychologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Marije zal eigenschappen gaan bestuderen, zoals motivatie tot presteren, doelgerichtheid en doorzettingsvermogen, en die vervolgens koppelen aan de studiesucces-gegevens van de decentraal geselecteerden. Juist deze eigenschappen zijn gekozen omdat zij componenten zijn van het *deliberate practice* concept van Ericsson, dat ik al noemde. Een belangrijke vraag is of de Decentrale Selectie nu uiteindelijk ook betere dokters oplevert? Want als dat niet zo is, waarom dan al deze inspanningen? Er zijn natuurlijk morele overwegingen. Het is toch beter als kandidaten zelf hun toekomst kunnen beïnvloeden door te laten zien wat ze waard zijn in plaats van afhankelijk te zijn van een ordinaire loting? Maar als dat dan geen betere dokters oplevert, dan moet het Erasmus MC zich afvragen of dit dan wel de juiste stap is. De vraag of de selectie ook betere artsen oplevert valt nog niet te beantwoorden. We zullen wel stappen gaan zetten die gaan leiden tot de beantwoording van die vraag (Figuur 3). Dezelfde eigenschappen, motivatie tot presteren, doelgerichtheid en doorzettingsvermogen zullen ook worden onderzocht bij succesvolle studenten in hun co-schappen, bij succesvolle AIOS, artsen in opleiding tot specialist, en bij succesvolle artsen. Zo worden eigenschappen gemeten van studenten en artsen, die volgens hun docenten en collega's goede artsen zijn of worden. Vervolgens kunnen die gegevens gekoppeld worden aan de Decentrale Selectie procedure. Uiteindelijk zal op deze manier een betere en rationelere onderbouwing gegeven kunnen worden aan de selectie van geneeskunde studenten.

Junior Med School

Ik wil met u nog even terugkomen op de instroom voor geneeskunde. Ik vertelde dat in het algemeen de beste studenten bij geneeskunde terecht komen, maar komen ze dan ook bij het Erasmus MC terecht? Als we het gemiddeld VWO-examencijfer van meer dan een 8 aan houden als een maat voor kwaliteit, dan zien we in deze dia dat dit zeker niet het geval is. In Figuur 4 ziet u het percentage 8+ers dat instroomt bij de verschillende geneeskunde opleidingen. Utrecht scoort hoog wat betreft de aantrekkingskracht voor de beste VWOers en Rotterdam bungelt onderaan samen met de VU in Amsterdam. Het probleem is natuurlijk dat de 8+ers zelf kiezen waar ze willen gaan studeren en dat doen ze natuurlijk ook op gronden die wij als Erasmus MC niet allemaal in de hand hebben. Zo denken veel aankomende studenten en hun ouders dat Rotterdam geen leuke studentenstad zou zijn, terwijl wij en onze studenten dat natuurlijk wel beter weten! Het zou dus een goede zaak zijn als we een manier konden vinden het Erasmus MC zo te profileren dat 8+ers graag bij ons geneeskunde komen studeren. Een ander punt komt uit ons onderzoek aan de Decentrale Selectie. Het Erasmus MC wil een duidelijk wetenschappelijke profiel aan zijn geneeskunde opleiding geven. Echter, als we kijken bij de aanmeldingen voor de decentrale selectie zien we weinig kandidaten die zich onderscheiden door activiteiten in de wetenschap. Het is blijkbaar moeilijk voor een VWOer om zich te bekwamen in de wetenschap.

Deze overwegingen, meer 8+ers en meer wetenschap, hebben geleid tot de ontwikkeling van de Junior Med School, kortweg de JMS. De JMS is bedoeld voor de beste VWO5 en VWO6 leerlingen en bestaat uit 160 uur onderwijs en 160 uur onderzoek op het Erasmus MC. In Figuur 5 is het programma van de Junior Med School weergegeven. In het kort: 2 weken Summer School in de zomervakantie na VWO4, 10 onderwijsdagen



Figuur 4

gedurende VWO5, gevolgd door 4 weken onderzoek in de zomer, een verslag en een presentatie op het Erasmus MC. De onderwerpen die worden aangeboden zijn bijvoorbeeld: wat is onderzoek, het hart, hormonen, kanker etc. De selectie van de leerlingen gebeurt aan het einde van VWO4, in eerste instantie door de scholen zelf, gevolgd door een sollicitatiegesprek met docenten van het Erasmus MC. Het gaat hier in het algemeen om leerlingen die een goede kans hebben om een gemiddeld VWO-eindexamencijfer boven de 8 te behalen.

Programma Junior Med School

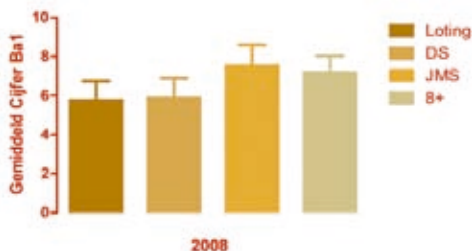
- Summer School - 2 weken - zomer na VWO4
- 10 onderwijsdagen - gedurende VWO5
- 4 weken onderzoekstage - zomer na VWO5
- Verslag - profielwerkstuk - VWO6
- Presentatie - VWO6

Figuur 5

In de JMS wordt de ideale situatie geschapen om het mogelijk te maken dat deze leerlingen zich volledig kunnen ontwikkelen: een interesse van de leerlingen in de combinatie van geneeskunde en wetenschap, verdiepend onderwijs aan de universiteit, kennismaken met onderzoek in een 4-weekse stage, positieve feedback van experts in het veld en een grote inzet van de leerlingen zelf, elementen uit het *deliberate practice* principe. De JMS is gestart in 2006 en de eerste resultaten zijn goed. De kwaliteit die door de JMSers wordt behaald bij hun onderzoek is hoog en alle JMSers (op een na) hebben gekozen om hun geneeskunde studie in Rotterdam te doen. Ook met de cijfers van de JMSers zit het wel snor. In Figuur 6 ziet u de gemiddelde cijfers in 2008 van de verschillende groepen studenten in het eerste bachelorjaar. De JMSers doen het net zo goed als de 8+ers. De JMS kost wel een aanzienlijke inspanning van het Erasmus MC en zijn docenten. Dit type onderwijs kan eigenlijk alleen succesvol zijn door zijn kleinschaligheid, juist dan kan de aandacht gegeven worden die nodig is voor het succes.

De JMS past goed bij de andere initiatieven die door het Erasmus MC zijn genomen om onze beste studenten de mogelijkheden te geven zich verder te ontwikkelen, zoals de Honours Class, die wordt gecoördineerd door prof. dr. Maarten Frens, de Research M.Sc. opleidingen en de Ph.D. opleidingen in de Graduate School. Ook geven deze initiatieven vorm aan onze wens om een geneeskunde opleiding aan te bieden met een sterk wetenschappelijk profiel.

JMS vs andere groepen in Ba1



Figuur 6

De leeropdracht die hoort bij mijn leerstoel is de experimentele endocrinologie en het medisch onderwijs. Over het medisch onderwijs kan ik nog veel zeggen, maar ik wil ook vooral mijn daden laten spreken. De komende jaren zal, onder leiding van mij in mijn functie van Opleidingsdirecteur Bachelor Geneeskunde samen met prof. dr. Johan Lange, de Opleidingsdirecteur Master Geneeskunde en dr. Peter Klootwijk, de nieuwe Onderwijsdecaan, het nieuwe ErasmusArts curriculum worden ingevoerd. Dit curriculum is vormgegeven volgens de bachelor-master structuur en de invoering is gestart in het academische jaar 2008-2009. Het tweede bachelor jaar is dus net begonnen. Het bachelor-master curriculum kent een aantal grote verbeteringen vergeleken met het ErasmusArts 2007 curriculum.

De belangrijkste zijn: meer aandacht voor de basisvakken door de invoering van een nieuw thema “De gezonde mens” aan het begin van het eerste bachelor jaar. Dit thema legt een solide basis voor het onderwijs dat daarna komt. Eén van de gevaren die het curriculum geneeskunde in zich heeft is de ont-academisering van deze academische beroepsopleiding. De artsen die opgeleid worden moeten ook en vooral academici zijn. Om die reden wordt een speciaal traject “Academische Vorming” ingevoerd onder leiding van dr. Ed van Beeck. In dit traject komen allerlei aspecten aan de orde die met academische scholing te maken hebben: ethiek, geschiedenis van de geneeskunde, de wetenschappelijke methode, het leren lezen en interpreteren van wetenschappelijke artikelen in zogenaamde Journal Clubs, en academisch schrijven. Als laatste grote verandering, een groot thema ‘De Patiënt’ in het begin van het eerste Master jaar waar de bachelorkennis wordt herhaald en op een klinisch relevante manier wordt verdiept. Ik heb er een groot vertrouwen in dat er over 5 jaar uitstekende basisartsen zullen afstuderen als ErasmusArts Master.

Gekend talent in de Endocrinologie

In het tweede deel van deze openbare les zal ik mij richten op de Experimentele Endocrinologie. De Endocrinologie is een breed vakgebied dat zich met alle aspecten van hormoonwerking bezighoudt. Ik kan niet al deze aspecten behandelen, maar zal een tweetal onderwerpen waar ik mij al een aantal jaren mee bezig heb gehouden uitdiepen.

De endocrinologie houdt zich, zoals gezegd, bezig met alle aspecten van hormoonwerking. Een enorm breed vakgebied dus, omdat hormonen bij de regulatie van alle organen betrokken zijn. Het is belangrijk dat een dier of een mens er voor zorgt dat alle organen samenwerken, dat gezien de omstandigheden buiten het organisme, de organen de juiste activiteiten ontplooiën.

Een mooi voorbeeld van de dominante rol van hormonen is de puberteit bij jongens (Figuur 7). Vóór de puberteit maken de testikels van deze jongetjes nog geen testosteron, het mannelijk geslachtshormoon. Het begin van de puberteit wordt bepaald door de hypofyse, een belangrijk endocrien kliertje, ongeveer zo groot als een flinke doperwt, dat onder de hersenen hangt, recht achter uw neus ter hoogte van de oren. De hypofyse geeft een hormoon, luteïniserend hormoon, LH, af aan het bloed. LH zet de testikels aan tot het maken van testosteron. En dat testosteron heeft een enorm effect: het zorgt voor de groei van de penis en het scrotum, baardgroei, verandering van de stem, de baard in de keel, en zorgt ook voor gedragsveranderingen, zoals in Figuur 7 goed te zien. Een deel van mijn onderzoek heeft zich gericht op de manier waarop de productie van testosteron wordt geregeld en ook hoe het komt als dat fout gaat, bijvoorbeeld bij jongetjes die veel te vroeg in de puberteit gaan, of waarbij de puberteit geheel of gedeeltelijk uitblijft. Ik zou graag dieper op dit onderzoek in gaan, maar daarvoor ontbreekt de tijd bij deze oratie. Ik zou dan een écht uur nodig hebben in plaats van een academisch uur van 45 minuten.

Puberteit – het effect van testosteron

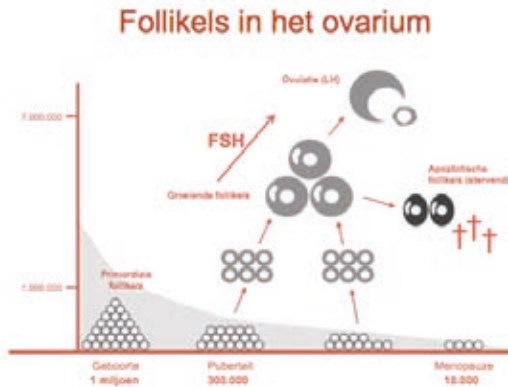


Figuur 7

Gekend talent in de eierstokken

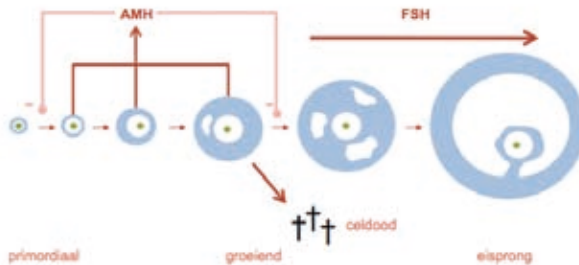
Soms hebben hormonen hun effecten op een zeer lokaal niveau, binnen de organen waar ze worden gemaakt. Groepen cellen in het orgaan maken hormonen, soms ook wel groeifactoren genoemd, die dan op hun beurt andere groepen cellen in het orgaan vertellen wat ze moeten doen. Zo houden organen, bijvoorbeeld de bijniere of de eierstokken hun eigen functioneren op peil.

Ik zal u een voorbeeld geven uit de experimentele endocrinologie van een hormoon dat lokaal zijn werking heeft, en waarvan metingen in het laboratorium iets kunnen vertellen over hoe talentvol een orgaan functioneert. Het orgaan waar het hier om gaat zijn de eierstokken of ovaria, de pendant van de mannelijke testikels. De ovaria zijn de plaats waar naast de vrouwelijke geslachtshormonen ook de eicellen worden geproduceerd. De eicellen worden al heel vroeg gemaakt – al in de eerste drie maanden van de zwangerschap worden in de foetus die zich zal ontwikkelen tot een babydochter alle eicellen geproduceerd, daarna komt er geen eicel meer bij. Het aantal eicellen kent een enorme afname na deze productie. Er zijn ongeveer 7 miljoen eicellen aanwezig na het eerste trimester van de zwangerschap, 1 miljoen bij de geboorte, 300.000 bij het begin van de menstruatie en ongeveer 10.000 bij de menopauze wanneer de menstruatie stopt. Waar blijven al die eicellen? Een snelle berekening leert ons dat een vrouw vanaf de puberteit tot de menopauze ongeveer 450 keer een menstruele cyclus heeft met halverwege een eisprong waar meestal één eicel is voorbereid om bevrucht te worden. In dezelfde tijd zijn er bijna 300.000 eicellen uit het ovarium verdwenen; een behoorlijk verspillend proces. Hoe dit in zijn werk gaat kunt u in Figuur 8 zien. De eicellen in het ovarium liggen niet zo maar los, maar zijn netjes omringd door een



Figuur 8

AMH & de Groei van de Follikels



Figuur 9

laag van platte cellen: de pre-granulosa cellen. De combinatie van een eicel met de pre-granulosa cellen wordt een primordiale follikel genoemd. De primordiale follikels zijn inactief, ze slapen. Soms wordt er een wakker en gaat groeien – dit lijkt een spontaan proces, we weten wel welke factoren bij dit ontwaken betrokken zijn, maar we weten niet wat de trigger is. Dit ontwaken gebeurt continue, er is geen duidelijk patroon en het is niet geregeld gedurende de menstruele cyclus door hormonen.

De follikels groeien ook door, de eicel wordt groter, de platte cellen worden hoger en worden nu granulosa cellen genoemd, er komen meer lagen cellen rond de eicel en er wordt een holte gevormd. Dit proces duurt ongeveer drie maanden totdat er een belangrijke verandering optreedt in de follikels: ze worden voor hun groei afhankelijk van een hormoon uit de hypofyse, follikel-stimulerend hormoon, kortweg FSH. Een paar follikels worden gered en uiteindelijk blijft er nog maar één over die de eisprong kan wagen. Die eisprong wordt overigens geregeld door LH, hetzelfde hypofyse hormoon dat bij mannen de productie van testosteron regelt. Alle andere, duizenden follikels gaan dood en worden opgeruimd via een celdood-proces dat apoptose wordt genoemd.

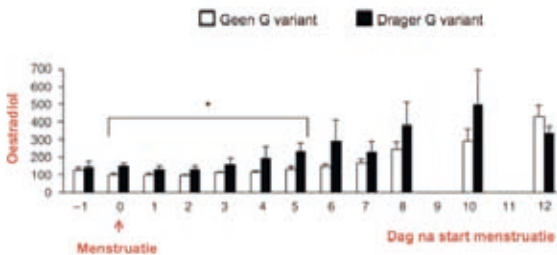
Er worden dus continue primordiale follikels wakker en FSH uit de hypofyse is het hormoon dat aan het einde van dit proces de groei stimuleert en regelt dat slechts een klein aantal overleeft en uiteindelijk één follikel zal ovuleren. Maar wat zorgt er voor dat niet alle primordiale follikels gaan groeien zodat de voorraad aan follikels te snel leeg raakt en de menopauze te vroeg intreedt? Samen met prof. dr. Anton Grootegoed, dr. Willy Baarends en dr. Jan Uilenbroek toen nog bij de afdeling Endocrinologie & Voortplanting heb ik een aantal jaren geleden laten zien dat het hormoon dat daar verantwoordelijk voor is door de groeiende follikels zelf wordt geproduceerd, het anti-Müllers hormoon, afgekort als AMH (Figuur 9)⁴. Het AMH werkt als een negatieve

feedback factor, het laat de slapende follikels weten: we zijn met genoeg – er hoeft niets meer bij. Wij hebben dit op verschillende manieren kunnen bewijzen.

Zo heeft Dr. Sandra Durlinger in muizen bekeken wat er gebeurt als AMH niet meer wordt gemaakt, in een zogenaamde AMH knockout muis^{5,6}. Bij deze muizen bleek er een veel groter aantal groeiende follikels te zijn en nam de voorraad primordiale follikels snel af – na een jaar waren er eigenlijk geen follikels meer over. Een andere interessante waarneming was dat follikels die veel AMH maken ongevoeliger zijn voor FSH. Die follikels vertellen dus aan FSH: ik ben nog niet zo ver, ik wil nog niet verder groeien, met als gevolg dat deze follikels misschien in de volgende menstruele cyclus aan de beurt komen of dat ze uiteindelijk verdwijnen via de apoptotische celdood.

Dr. Marlies Kevenaar heeft samen met dr. ir. Jenny Visser aannemelijk gemaakt dat AMH deze rol ook bij mensen speelt. Ze heeft daartoe DNA polymorfismes onderzocht⁷⁻⁹. Polymorfismes zijn DNA variaties die samen met andere factoren er voor zorgen dat wij er niet allemaal hetzelfde uit zien. Ook de AMH receptor, een eiwit in de follikels dat belangrijk is voor het doorgeven van het signaal van AMH, komt in polymorfe varianten voor die een verschillende activiteit hebben: een A en een G variant. In Figuur 10 ziet u het vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol gemeten in de eerste helft van de menstruele cyclus bij vrouwen die de G variant wel of niet hebben. Het oestradiol is gemeten omdat dit een maat is voor de activiteit van de follikels, hoe goed ze reageren op FSH. Bij de G variant is het oestradiol hoger; deze ovaria zijn dus gevoeliger voor FSH, want dat is niet veranderd. Marlies Kevenaar heeft ook gekeken naar het effect van de G variant van de AMH receptor op de leeftijd van menopauze. Ook daar vond ze een relatie, maar de conclusies uit die studie zijn gecompliceerder, omdat het effect bleek af te hangen van

AMH receptor polymorfisme: oestradiol



Kevenaar et al. Human Reprod. 22, 1541-1554 (2007)

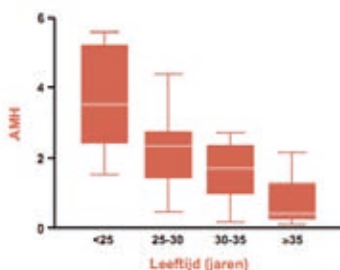
Figuur 10

het aantal kinderen. Alleen vrouwen met de G variant en zonder kinderen bleken eerder in de menopauze te gaan. Beide waarnemingen wijzen er op dat de G variant van de AMH receptor iets minder actief is. De groeiende follikels worden daardoor gevoeliger voor FSH en maken meer oestradiol. De primordiale follikels worden minder gevoelig voor de negatieve feedback van AMH; er gaan er meer groeien en de voorraad raakt sneller op. We kunnen dus concluderen dat het aannemelijk is dat AMH ook bij mensen de rol van negatieve feedback factor in het ovarium heeft.

AMH kan ook in het bloed worden gemeten en gebruikt worden als marker voor het aantal groeiende follikels. De techniek om AMH te meten is ontwikkeld samen met prof. dr. Nigel Groome van Oxford Brookes University. Jenny Visser en Marlies Kevenaar hebben onderzocht wat er met AMH in het bloed van vrouwtjes muizen gedurende het leven gebeurt¹⁰. Zij vonden dat na ongeveer 8 maanden het aantal groeiende follikels sterk begint af te nemen en dat AMH dat aantal mooi volgt. In muizen is AMH dus bruikbaar als een maat voor de voorraad follikels die nog aanwezig is.

Samen met een aantal gynaecologen uit Rotterdam en Utrecht, dr. Joop Laven, prof. dr. Egbert te Velde en prof. dr. Bart Fauser heb ik onderzocht of AMH bij vrouwen kan worden gebruikt om de voorraad aan eicellen te meten. Dat blijkt inderdaad zo te zijn¹¹. In Figuur 11 is de concentratie van AMH op de verticale as en de leeftijd van de vrouw op de horizontale as weergegeven. Met het toenemen van de leeftijd neemt AMH af, en we weten dat ook het aantal groeiende follikels in het ovarium afneemt met de leeftijd.

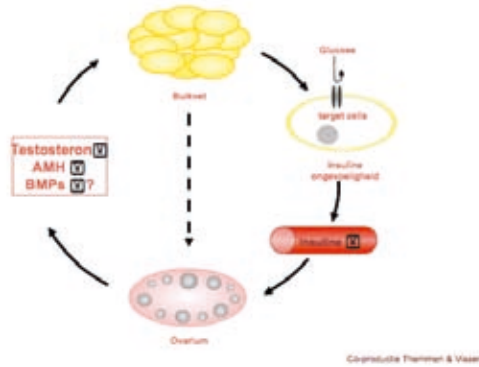
AMH daalt met de leeftijd



de Vet et al. Fertil Steril 77, 267-262 (2002)

Figuur 11

Obesitas en PCOS



Figuur 12

In sommige klinieken van het Erasmus MC wordt de AMH meting nu gebruikt bij onderzoek bij vrouwen met een probleem met de vruchtbaarheid. Het meten van AMH kan helpen bij de diagnose: als AMH erg laag is dan is er misschien een probleem met de follikelvoorraad in het ovarium, is AMH normaal, dan zal er iets anders aan de hand kunnen zijn. Ook wordt onderzocht of AMH een goede maat kan zijn voor de follikelvoorraad in de ovaria van vrouwen die op jonge leeftijd zijn behandeld met chemotherapie, of zijn bestraald.

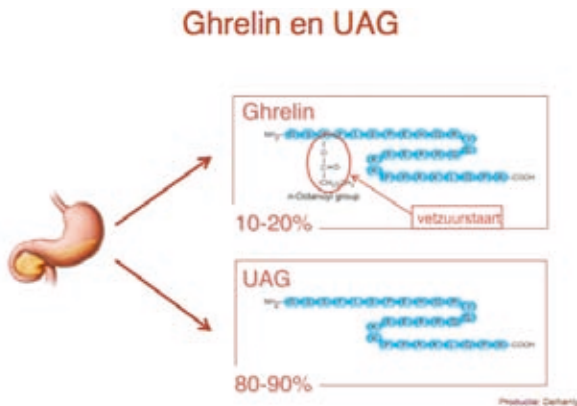
Bij een subgroep van patiënten met vruchtbaarheidsproblemen wordt juist een heel hoge concentratie AMH in het bloed gevonden. Het betreft hier patiënten met het polycysteus ovarium syndroom, afgekort als PCOS. PCOS is de meest voorkomende endocriene aandoening bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en is de belangrijkste oorzaak van onvruchtbaarheid bij vrouwen. PCOS patiënten hebben een onregelmatige of vaak lang uitblijvende menstruatie en op een echoscopisch beeld laten de ovaria vaak een hele rij grote follikels zien, cystes, vandaar de naam polycysteus ovarium syndroom. Deze follikels zorgen ook voor het hoge AMH. Het is niet precies bekend waardoor PCOS wordt veroorzaakt, maar blootstelling aan hoge concentraties van testosteron heeft er zeker iets mee te maken. Veel PCOS vrouwen (60-80%) zijn ook te dik en hun vetverdeling laat meer een mannelijk patroon zien: meer buikvet dan billenvet om het zo maar eens te zeggen. Waarschijnlijk spelen de hoge concentraties testosteron in het bloed hierbij een rol. Veel buikvet is gerelateerd aan een hoger risico op allerlei ziektes die met een verstoorde vethuishouding te maken hebben, zoals hart- en vaatziekten en suikerziekte (type 2 diabetes mellitus).

Er lijkt een vicieuze cirkel ten grondslag te liggen aan de combinatie PCOS en het te dik zijn (Figuur 12). Het PCOS ovarium produceert te veel testosteron, dat op zijn beurt het vetweefsel en ook andere weefsels minder gevoelig maakt voor insuline. Dit zorgt dan weer voor een verhoging van de insuline concentratie, die op zijn beurt het ovarium nog verder ontregelt, zodat het ovarium nog meer testosteron gaat produceren. Het bestaan van dit verband tussen ovarium functie en metabolisme wordt heel mooi geïllustreerd door het succes van de behandeling van PCOS patiënten met metformine, een medicijn dat de gevoeligheid voor insuline verbetert. Bij sommige PCOS vrouwen die met metformine worden behandeld, treedt weer een regelmatige cyclus op en de vrouwen kunnen weer zwanger worden. Deze relatie tussen ovarium en vetweefsel zal ik samen met drs. Leonie van Houten en Jenny Visser verder gaan onderzoeken. AMH en andere groeifactoren die op AMH lijken, zoals BMPs, worden door het ovarium geproduceerd en kunnen effecten hebben op vetcellen. Om dit te onderzoeken zal een diermodel voor PCOS worden ontwikkeld en zullen vetcellen in het laboratorium worden gekweekt en met ovariumfactoren worden behandeld.

Onverwacht Talent

Mijn tweede voorbeeld uit de experimentele endocrinologie heeft ook met vet te maken. In de afgelopen jaren is onze groep zich ook bezig gaan houden met onderzoek aan het metabolisme, meer in het bijzonder onderzoek aan vet. Samen met prof. dr. Aart Jan van der Lelij en dr. Patric Delhanty wordt de werking onderzocht van een hormoon dat door de maag wordt gemaakt en, dat zal u misschien niet verbazen, iets met de opname van voedsel te maken heeft. Dit hormoon dat ghrelin wordt genoemd, is een van de factoren die in de hersenen het gevoel van verzadiging regelt: hebben we zin of geen zin in eten. Daarnaast heeft ghrelin invloed op de manier waarop we het opgenomen voedsel verdelen over ons lichaam: gebruiken we het snel, slaan we het op als suikers of als vet etc.

Ghrelin is een apart hormoon, het heeft namelijk een staart, die er bij de productie direct aan gekoppeld wordt, een vetzuur (Figuur 13). Lange tijd werd gedacht dat als ghrelin wordt gemaakt zonder staart, of als die staart er weer afgehaald wordt, het hormoon dan inactief zou zijn. Ghrelin zonder vetzuurstaart wordt unacylated ghrelin genoemd, UAG. Aart Jan van der Lelij ontdekte samen met dr. Carlotta Gauna echter een onverwacht talent van UAG: zij behandelden een groep patiënten met ghrelin en met UAG¹². Wat bleek bij deze behandeling? UAG was niet inactief, sterker nog, het ging de activiteit van ghrelin tegen en het had goede effecten op de patiënten. Het verbeterde de gevoeligheid van de patiënten voor insuline. Bij suikerziekte-patiënten is de gevoeligheid van insuline verslechterd en een medicijn dat de insuline-gevoeligheid verbeterd kan goed worden gebruikt in de kliniek. Carlotta Gauna en Patric Delhanty



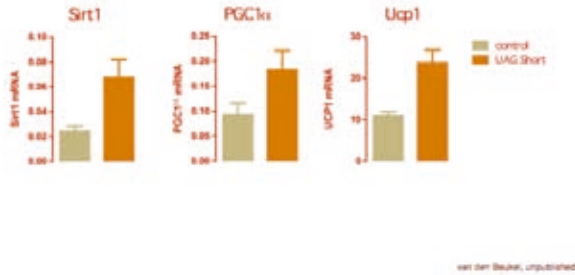
Figuur 13

hebben de werking van UAG onderzocht in ratten en in muizen en daarbij gekeken naar de belangrijke insuline-gevoelige weefsels. Hun belangrijkste bevindingen waren dat UAG de insuline-gevoeligheid van de lever verbetert en dat UAG duidelijke positieve effecten heeft op vet^{13,14}.

Nu moet ik even een korte zijstap maken. De term vet lijkt eenduidig. Vetweefsel zit onderhuids en rond de organen in het lichaam en wordt gebruikt voor isolatie tegen kou en voor de opslag van energie voor slechtere tijden. Teveel vet, obesitas, is een groot probleem in onze moderne westerse maatschappij. Maar naast dit witte vet, zoals we dat kennen van een speklapje bij de slager, is er ook een ander soort vet, het zogenaamde bruine vet. Bruin vet is belangrijk bij de warmteproductie. Het wordt gevonden bij dieren die in de winter in de winterslaap gaan, zoals egels. Het vet in bruin vet wordt verbrand en zorgt voor de temperatuurregulatie in de winterslaap. Maar ook bij baby's, die slecht kunnen zorgen voor hun eigen temperatuurregulatie wordt bruin vet gevonden. Lang werd aangenomen dat volwassenen geen bruin vet hebben, maar dat is niet zo. Met een scan techniek die opname van glucose kan meten, de zogenaamde PET scan, is aangetoond dat volwassenen wel degelijk bruin vet hebben: in de hals, bij de sleutelbenen en rond de ruggenwervels¹⁵. Bij proefpersonen die aan koude worden blootgesteld wordt het bruine vet acuut actiever en het bleek ook dat mensen die in een koude omgeving wonen, bijvoorbeeld Siberië, meer en actiever bruin vet hebben. Omdat het bruine vet actief vet verbrandt, zou men zich kunnen voorstellen dat mensen die actiever bruin vet hebben misschien een lager gewicht hebben. Dat blijkt inderdaad zo te zijn. Recent onderzoek door een Amerikaanse onderzoeksgroep onder leiding van Ronald Kahn heeft laten zien dat mensen met actief bruin vet een lager BMI, een maat voor overgewicht, hebben¹⁶. Ook in muizen werden bruin vet experimenten gedaan: muizen waarin het bruin vet werd uitgeschakeld worden zeer dik¹⁷. Blijkbaar is de verbrandingsactiviteit van het bruine vet een belangrijke manier om er voor te zorgen dat het lichaamsgewicht goed wordt geregeld. Omgekeerd betekent dit dus ook dat het misschien mogelijk is om de BMI te beïnvloeden door medicijnen te ontwikkelen die het bruine vet actiever maken.

Nu komen we weer terug bij het ghrelin. Ik noemde net dat we gevonden hebben dat ongeacyleerd ghrelin (UAG) positieve effecten heeft op vet. We hebben dus verdere experimenten gedaan om uit te zoeken of de effecten van UAG nu op wit vet of op bruin vet konden worden waargenomen. Drs. Anneke van den Beukel, een master student in het lab heeft onder leiding van Patric Delhanty en Jenny Visser deze experimenten uitgevoerd (Figuur 14). Ze vond veelbelovende zaken. In kweekbakjes en in muizen heeft UAG een specifiek effect op bruin vet. Deze effecten wijzen op een hogere activiteit van het bruine vet en op een betere differentiatiestatus: het bruine vet wordt door de behandeling met UAG beter in staat om zijn specifieke taken uit te voeren. Muizen werden 4 weken behandeld met een korte vorm van UAG. Na de behandeling werd het bruine vet geïsoleerd en werd de expressie van de genen Sirt1, PGC1 α en UCP1

Genactiviteit in bruin vet



Figuur 14

bepaald. Sirt1 is een factor die betrokken is bij de vertaling van de voedingsstatus van de weefsels naar de activiteit van de cel. PGC1 α is een belangrijke sleutelfactor die de differentiatie van bruin vet cellen regelt en UCP1 is de factor die er voor zorgt dat de verbranding van vet in bruine vetcellen warmte oplevert. UAG stimuleert de expressie van al deze factoren in bruin vet van behandelde muizen. De waarnemingen konden ook *in vitro*, in gekweekte cellen, worden bevestigd.

In de komende tijd zullen we onze onderzoeksinspanningen richten op het verder ontwikkelen van UAG als een potentieel anti-obesitas medicijn. U zult begrijpen dat er nog heel wat moet gebeuren voordat het zo ver is, maar deze resultaten en die van andere experimenten die ik u helaas niet heb kunnen laten zien geven mij vertrouwen in het positieve resultaat.

De endocrinologie in Rotterdam

Ik heb u in het tweede deel van mijn oratie laten zien dat het onderzoek in de Experimentele Endocrinologie duidelijke verbanden heeft met de kliniek. Natuurlijk binnen de afdeling Inwendige Geneeskunde zelf, maar ook met afdelingen daarbuiten zoals de Kindergeneeskunde en de Gynaecologie. Naar mijn idee zijn er goede mogelijkheden om de verbanden tussen groepen, zowel klinisch als laboratorium, die zich bezig houden met metabole problemen te versterken. Ik zal mij de komende jaren blijven inzetten om bestaande verbanden te onderhouden en uit te breiden, en nieuwe verbanden te initiëren. Ik heb u bijvoorbeeld laten zien dat een belangrijke oorzaak van onvruchtbaarheid bij vrouwen, het polycysteus ovarium syndroom, in feite een hormonale ontregeling is die niet alleen maar op het niveau van het ovarium moet worden aangepakt. Deze vrouwen lopen ook gevaar op metabolisme gebied en zouden daarvoor ook moeten worden behandeld. Dus ook klinisch zouden de Gynaecologie en de Inwendige Geneeskunde moeten samenwerken bij de behandeling van deze vrouwen. Ik weet dat er gesprekken worden gevoerd om deze klinische samenwerking verder vorm te geven. Ook binnen de afdeling Inwendige Geneeskunde kunnen verbanden worden geïntensiveerd, zoals bijvoorbeeld tussen de secties Endocrinologie en Metabolisme. Een dergelijke bundeling van wetenschappelijke en klinische expertise zal zeer vruchtbaar kunnen zijn.

Het onderwijs aan het Erasmus MC

Een academisch medisch centrum, zoals het Erasmus MC, is een unieke instelling waar onderwijs, onderzoek en zorg in een grote organisatie hun plaats hebben. Het samenzijn van deze drie taken heeft een enorme meerwaarde. Het onderzoek levert de kennis die kan worden toegepast in de zorg en garandeert dat de kennis en kunde die moet worden doorgegeven aan de nieuwe generaties artsen up-to-date blijft en altijd kritisch tegen het licht wordt gehouden. De zorg levert de mogelijkheid om artsen op te leiden en om de ontwikkelde kennis uit het onderzoek te testen in de klinische omgeving; we noemen dit ook wel de functie van de academische werkplaats van het academisch ziekenhuis. En, last but not least, het onderwijs geeft de combinatie recht van bestaan. Zonder onderwijs wordt de kennis en kunde niet doorgegeven, en verdort. Natuurlijk heeft elk van deze sectoren zijn eigen dynamiek en eisen, maar ik vind dat binnen het Erasmus MC het onderwijs vaak als laatste aan de beurt is en soms achter het net vist. Dat is helemaal niet nodig!

Laten we eens bekijken wat de aantrekkelijke kanten van het onderwijs zijn. Voor de afdelingen zijn de studenten een belangrijke bron van toekomstige werknemers. In de klinische fase kunnen studenten die co-schappen lopen in de werkomgeving worden geobserveerd en kandidaten voor staffuncties worden geïdentificeerd. Een zelfde situatie doet zich voor bij het Keuzeonderwijs, het Keuzeonderzoek en de Research Master opleidingen, waar geneeskunde studenten hun onderzoeksinteresse kunnen laten zien. Om in het thema van deze oratie te blijven: Ken uw talent! Een andere aantrekkelijke kant van onderwijs is dat het ook gewoon heel plezierig is om te doen!

Als laatste nog een punt over de inzet van de academische staf bij het onderwijs. Aan het Erasmus MC werken ongeveer 1500 personen die men tot de academische staf, zeg maar de *faculty* om een Angelsaksische term te gebruiken, kan rekenen. Stel nou eens dat ieder stafflid zo'n 15% van zijn of haar tijd aan onderwijs zou besteden. Om dit getal in perspectief te zetten: de staf van de andere faculteiten van de Erasmus Universiteit hebben vaak een onderwijstaak van 50%. Als we deze 15% nemen, dan levert dat 225 fulltime docenten op ongeveer 2500 studenten; dus iets meer dan 9 studenten per docent. Moet u zich eens voorstellen: een groepje van 9 studenten dat het hele jaar onderwijs krijgt van 1 docent. Het doet mij denken aan de situatie in de Colleges van Oxford en Cambridge waar een hoogleraar gesprekken heeft met een groepje studenten, hun papers bekritiseert, en ook een rolmodel voor de studenten is. Natuurlijk is dit niet de werkelijkheid van een Universitair Medisch Centrum als het onze. Maar mijn rekensom laat wel zien dat het helemaal geen grote inspanning hoeft te kosten om de studenten beter te bedienen in het onderwijs. De oplossing ligt bijvoorbeeld in een goede planning, maar vooral in het herkennen van het belang het onderwijs en van het plezier dat doceren geeft.

Slot en Dankwoord

Ik kom nu aan het einde van deze openbare les. Ik heb u een inzicht gegeven in de zaken die ik aandacht zal geven bij het vervullen van de leerstoel Experimentele Endocrinologie en Medisch Onderwijs. Ik heb aangegeven dat het belangrijk is om het Talent te kennen van studenten en kandidaat-studenten. Ook heb ik laten zien op welke manier ik zal proberen om Talenten van endocriene organen te meten en die kennis te vertalen naar de oplossing van klinische vraagstukken.

Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam en de leden van de benoemingscommissie van mijn leerstoel voor het in mij gestelde vertrouwen. Alle betrokkenen bij het Medisch Onderwijs: studenten, coördinatoren, docenten, tutoren, collega's van de Erasmus MC Desiderius School en alle betrokkenen bij het onderzoek aan het Medisch Onderwijs.

Geen onderzoek in de Experimentele Endocrinologie zonder lab. Alle huidige en vroegere leden van mijn laboratorium wil ik graag danken voor hun essentiële bijdrage aan het onderzoek in de Experimentele Endocrinologie. "Mijn" studenten, promovendi en postdocs in het LH receptor onderzoek, waar ik tot mijn spijt niets over heb kunnen zeggen omdat mijn tijd beperkt is: veel dank voor jullie bijdrage. Hetzelfde geldt voor alle betrokkenen bij het AMH en het ghrelin onderzoek. Ik wil speciaal Jenny Visser speciaal noemen voor de belangrijke rol die zij heeft bij het reilen en zeilen van het lab die het mij mogelijkheid maakt mijn ambities bij het onderwijs waar te maken. Ook Miriam Verhoef-Post, die het laboratorium kortgeleden heeft verlaten: zonder haar komst in 1990 waren we niet zo succesvol geweest!

Mijn ouders, voor de opvoeding en de kansen die zij mij hebben geboden. Ik ben bijzonder blij dat zij beiden hier aanwezig kunnen zijn!

Mijn Els, mijn liefste, mijn levensgezel, en mijn collega wetenschappelijk onderzoeker en docent: zonder jouw input, discussies, gevraagde en ongevraagde kritiek was het nooit zo ver gekomen met deze man!

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Rikers R Van dubbeltje tot kwartje. Oratie, 27 februari 2009
- ² Ericsson KA, Krampe RT, Tesch-Roemer C 1993 The Role of Deliberate Practice in the Acquisition of Expert Performance. *Psychological review* 100:363-406
- ³ Uurlings-Strop LC, Stijnen T, Themmen AP, Splinter TA 2009 Selection of medical students: a controlled experiment. *Medical education* 43:175-183
- ⁴ Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP 2006 Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction (Cambridge, England)* 131:1-9
- ⁵ Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP 2002 Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 143:1076-1084
- ⁶ Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Themmen AP 2001 Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 142:4891-4899
- ⁷ Kevenaar ME, Laven JS, Fong SL, Uitterlinden AG, de Jong FH, Themmen AP, Visser JA 2008 A functional anti-mullerian hormone gene polymorphism is associated with follicle number and androgen levels in polycystic ovary syndrome patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93:1310-1316
- ⁸ Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, Sonntag B, Fong SL, Uitterlinden AG, de Jong FH, Pols HA, Simoni M, Visser JA 2007 Anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Human reproduction (Oxford, England)* 22:1547-1554
- ⁹ Kevenaar ME, Themmen AP, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Laven JS, van Schoor NM, Lips P, Pols HA, Visser JA 2007 A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity. *Human reproduction (Oxford, England)* 22:2382-2388
- ¹⁰ Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BM, de Jong FH, Groome NP, Themmen AP, Visser JA 2006 Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology* 147:3228-3234
- ¹¹ de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM 2002 Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and sterility* 77:357-362
- ¹² Gauna C, Meyler FM, Janssen JA, Delhanty PJ, Aribat T, van Koetsveld P, Hofland LJ, Broglio F, Ghigo E, van der Lely AJ 2004 Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89:5035-5042
- ¹³ Gauna C, Kiewiet RM, Janssen JA, van de Zande B, Delhanty PJ, Ghigo E, Hofland LJ, Themmen AP, van der Lely AJ 2007 Unacylated ghrelin acts as a potent insulin secretagogue in glucose-stimulated conditions. *American journal of physiology* 293:E697-704
- ¹⁴ Delhanty PD unpublished observations.
- ¹⁵ Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B 2007 Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American journal of physiology* 293:E444-452

- ¹⁶ Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng Y-H, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR 2009 Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine* 360:1509-1517
- ¹⁷ Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J 2009 UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell metabolism* 9:203-209

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0664-4

