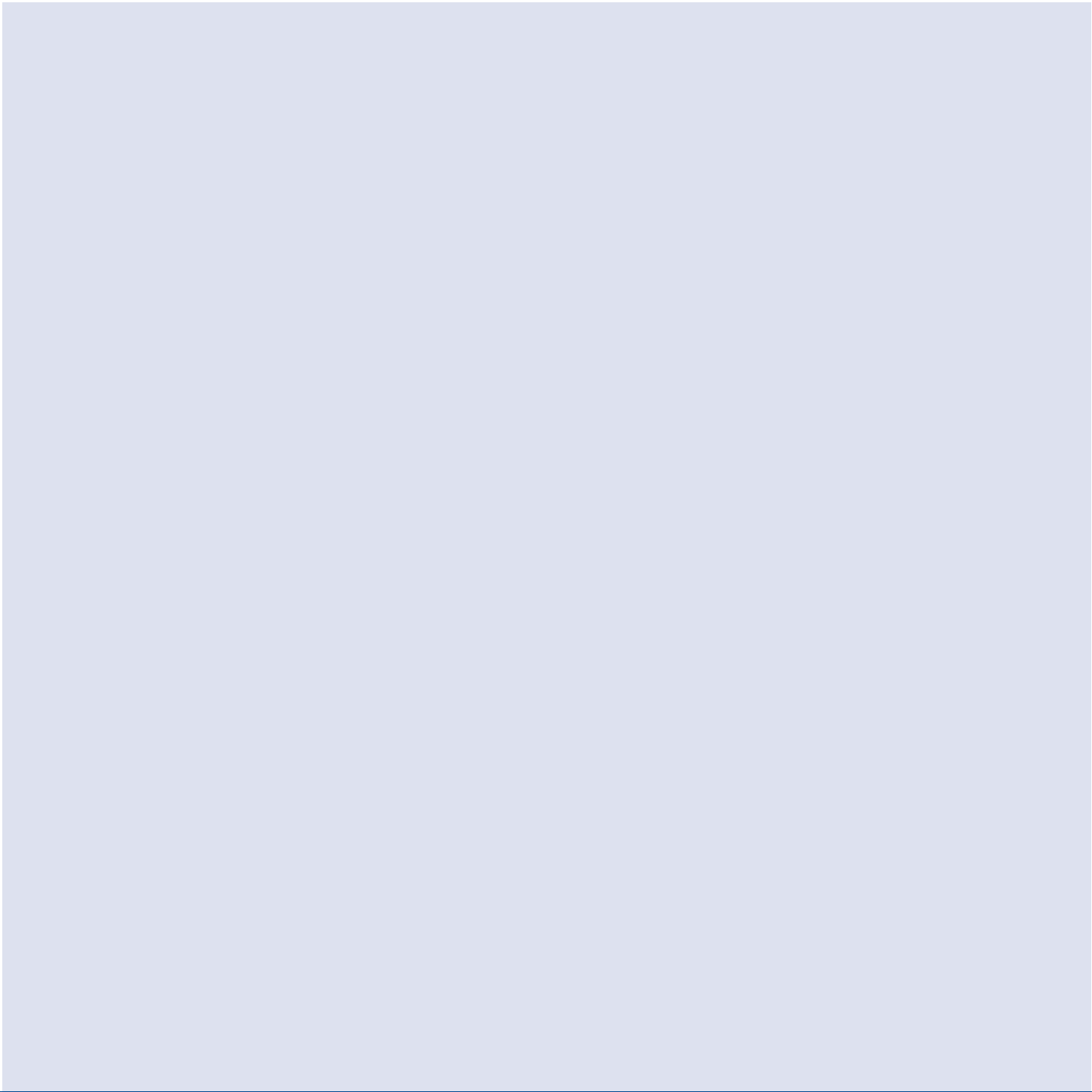


Prof.dr. D.L. Knook

Het Methusalem Mysterie



Universiteit Leiden



Het Methusalem Mysterie

Rede uitgesproken door

Prof.dr. D.L. Knook

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de

gerontologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 21 april 2006



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Eens, nog niet zo lang geleden, in de tijd dat hoogleraren zich nog een particuliere chauffeur konden veroorloven, was er een professor die overal in het land lezingen hield. Op een donkere avond was hij weer op weg naar de volgende lezing en in de beslotenheid van de auto stelde de chauffeur plotseling een vraag. ‘Professor’, zei hij, ‘ik wil u wat voorstellen. Iedere keer als u een lezing houdt, zit ik in de zaal te luisteren. Ik heb uw verhaal nu zo vaak gehoord dat ik ervan overtuigd ben dat ik die lezing ook wel eens kan geven. Wat zou u vinden als we vanavond eens de rollen omdraaien?’. De professor was wel in voor een grap en toen zij bij de zaal aankwamen stelde de chauffeur zich voor als de professor en de professor ging achter in de zaal zitten.

De chauffeur stak van wal en de professor moest bij zichzelf toegeven dat de chauffeur het minstens zo goed deed als hijzelf en - als hij eerlijk was - misschien zelfs nog wel wat beter. Maar dacht hij, wat jaloers, straks komen de vragen en dan gaat het vast goed fout.

Na afloop van de lezing waren er inderdaad vragen, maar de eerste vragen waren al zo vaak bij vorige gelegenheden gesteld, dat de chauffeur daar prima raad mee wist. Toen kwam er echter een vraag waarvan ook de professor vond dat die verre van eenvoudig was. De chauffeur trok wit weg, er verschenen zweedruppeltjes op zijn voorhoofd, maar plotseling klaarde zijn gezicht op en hij antwoordde de vragensteller: ‘Dit is een heel lastige vraag, althans op het eerste gehoor, maar hij is in wezen zo eenvoudig dat zelfs mijn chauffeur die achter in de zaal zit hem kan beantwoorden.’¹

Vandaag wijst alleen al de entourage erop dat u er zeker van kunt zijn dat u niet de chauffeur, maar echt de professor voor

u hebt. Een professor die echter vanmiddag u - en ook zichzelf - een op het eerste gehoor eenvoudige, maar in wezen heel lastige vraag wil stellen:

‘Waarom worden we oud?’.



Detail van het schilderij Der Jungbrunnen van Lucas Cranach de Jongere. Op allerlei manieren worden oude dames naar het verjongende water vervoerd.

De titel van dit afscheidscollege heeft wellicht bij u de verwachting gewekt dat u een spannend verhaal tegemoet mocht zien, gelardeerd met elementen als een raadselachtig schilderij, occulte praktijken, geheime genootschappen en

onverwachte ontknopingen. Omdat mensen zich al duizenden jaren bezig houden met de vraag ‘Waarom worden we oud?’ of beter met de vraag ‘Hoe blijven we jong?’ zijn al die ingrediënten in de geschiedenis ruimschoots aanwezig. Denkt u bijvoorbeeld maar aan het 16^e eeuwse schilderij ‘Der Jungbrunnen’ van Lucas Cranach de Jongere.² Het hangt in Berlijn en het toont op aanschouwelijke wijze hoe, midden in een soort zwembad, oude en gebrekkige dames op een miraculeuze manier in knappe jonge meisjes worden veranderd. Of denk aan de alchemisten die vele eeuwen op zoek waren naar de steen der wijzen of het levenselixer. Immers een stof die in staat zou zijn om alle onzuiverheden uit een lager metaal te verwijderen zodat het zuiver wordt als goud moet ook in staat zijn om de verontreinigingen uit het menselijk lichaam te verwijderen zodat het leven met vele jaren wordt verlengd.³ Hoe groot de invloed van de alchemie ook in Nederland is geweest werd mij laatst duidelijk toen ik las dat de door mij zeer bewonderde, laat 16^e eeuwse graficus Hendrick Goltzius waarschijnlijk een fortuin verloren heeft aan alchemistische praktijken om goud te maken.⁴

Ik zou u meer voorbeelden kunnen geven, maar ben bang dat ik u dan een verhaal zou voorschotelen met veel fictie en weinig wetenschap. In plaats daarvan krijgt u precies het omgekeerde: veel wetenschap en weinig fictie. Toch zal ik u als onverwachte ontknoping tegen het eind een methode onthullen die het mogelijk maakt om het ouder worden op een eenvoudige wijze uit te stellen.

De vraag ‘Waarom worden we oud?’ heeft mij altijd bezig gehouden. Tijdens mijn studie werd ik al gefascineerd door verouderingsprocessen in cellen en moleculen. Een mysterie leek dat. Langzamerhand is die belangstelling opgeschoven in

de richting van de relatie tussen veroudering en ziekten die op hogere leeftijd optreden. De laatste jaren fascineert me vooral de wijze waarop we als maatschappij met veroudering omgaan. Met oude mensen in onze samenleving en met de veroudering, de vergrijzing, van de maatschappij zelf.

Het eerste grote artikel dat ik als jonge, net afgestudeerde biochemicus over veroudering schreef, verscheen bijna 40 jaar geleden in het Chemisch Weekblad van 10 oktober 1969.⁵ Het cellulaire verouderingsproces was toen nog een grotendeels onbegrepen mechanisme en vormde als het ware een soort witte plek op de kaart van de wetenschap. U moet zich realiseren dat pas 16 jaar eerder, in 1953, door Watson en Crick de dubbele helixstructuur van het DNA, de drager van de erfelijke eigenschappen, was beschreven.⁶ En 8 jaar eerder, in 1961, was de genetische tripletcode voor de aminozuren, bouwstenen van de eiwitten, voor het eerst gepostuleerd.⁷

Dat is voor de studenten van vandaag de prehistorie van de biochemie. Dat je daar overigens ongemerkt deel van kan gaan uitmaken, heb ik zelf aan den lijve ondervonden. Enkele jaren geleden was ik op een congres in Kyoto en bekeek de posterpresentaties. Op één van de posters werd een methode voor de isolatie van levercellen genoemd die we jaren geleden, in 1976, hadden gepubliceerd.⁸ Mijn naam stond er keurig bij vermeld. Ik maakte daar tegenover de Japanse promovendus die naast de poster stond een positieve opmerking over. Hij keek me aan, keek op mijn naambordje, maakte vervolgens een diepe buiging en zei: ‘Oh Professor Knook, you are still alive!’

Sinds het artikel uit 1969 is veel bekend geworden over *wat* er tijdens veroudering allemaal verandert in levende organismen, maar *waarom of waardoor* die veranderingen optreden is ook

nu nog vaak onduidelijk. We zullen vanmiddag proberen een deel van dit mysterie te onthullen. Wat gebeurt er nu tijdens het ouder worden in de bouwstenen van ons lichaam, in dat onvoorstelbare aantal van 100.000 miljard cellen? Uitgangspunt is dat we het leven als een systeem beschouwen dat gevoelig is voor fouten. Tijdens ons leven zullen, net zo als bij elk ander organisme, in de cellen fouten ontstaan. Dat zijn toevallige fouten die vaak voortvloeien uit de buitengewoon ingewikkelde manier waarop onze cellen functioneren. Zo kunnen er bij de verwerking van zuurstof, essentieel voor de celfuncties, bepaalde tussenproducten vrij komen, de ook uit de reclame bekende zuurstofradicalen. Die radicalen kunnen beschadigingen veroorzaken aan de celmachinerie. Ook factoren van buitenaf kunnen een negatief effect hebben op de werking van cellen, denk aan radioactieve straling en UV licht die beschadigingen van het DNA veroorzaken.

Het zijn allemaal fouten die al vroeg beginnen, veel verschillende oorzaken kennen en in aantal toenemen naarmate we ouder worden. Verouderen is dus een levenslang proces en begint bij ons echt niet pas na bij voorbeeld 40 jaar. Door de ophoping van defecten gaan cellen minder goed functioneren, delen zij bij voorbeeld slechter en kunnen zelfs afsterven. Door de achteruitgang in celfuncties en door het verlies van cellen gaan de organen, die uit cellen zijn opgebouwd, minder goed functioneren. Zo wordt het organisme kwetsbaarder en gevoeliger voor ziekten. Hierbij spelen ook ontstekingsreacties een belangrijke rol. En dat alles leidt uiteindelijk tot de veroudering en dood van het organisme.

Hoe kunnen onze cellen zich nu verweren tegen al die fouten? Het antwoord ligt enigszins voor de hand. Of door ervoor te zorgen dat er minder fouten in de cellen ontstaan of door de

ontstane fouten te repareren. Het aantal fouten als gevolg van bij voorbeeld zuurstofradicalen zou verminderd kunnen door minder zuurstof te gebruiken, dus door minder te ademen, maar dat is wat lastig. Er is ook een andere strategie. Bepaalde dieren gaan in winterslaap, van vleermuis tot bruine beer, en zetten daarbij hun hele metabolisme op een laag pitje, met als resultaat minder zuurstofgebruik en daardoor minder fouten.

De tweede mogelijkheid is het repareren van de ontstane fouten. De cellen hebben daartoe inderdaad efficiënte reparatiemechanismen tot hun beschikking. Desondanks blijven er toch fouten in het DNA zitten en ik kom daar zo op terug.

We kiezen nu eerst even voor een heel andere invalshoek door de wellicht wat verrassende vraag te stellen: 'waarom zijn we op deze wereld'. U krijgt geen filosofisch, maar een biologisch antwoord. Evolutionair gezien hebben vertegenwoordigers van elke soort slechts één taak in het leven, en dat is om er voor te zorgen dat de soort overleeft. Dat betekent dat het erfelijke materiaal, het DNA, moet worden overgedragen aan de volgende generatie. Maar als in dat overgedragen DNA veel fouten zitten, dan zullen die fouten in aantal toenemen bij elke overdracht van het DNA. En de nakomelingen zullen op den duur steeds minder goed gaan functioneren omdat hun DNA vol fouten zit. Het is dus voor de soort van levensbelang dat het overgedragen erfelijke materiaal weinig of geen essentiële fouten bevat.

De cellen die verantwoordelijk zijn voor de overdracht van het DNA naar de volgende generatie zijn de geslachtscellen. Daarom hebben deze cellen - en de cellen die de geslachtscellen maken - zeer speciale reparatiemechanismen om fouten in het DNA zo perfect mogelijk te repareren. Omdat ook een organisme als het ware zijn geld maar één keer kan uitgeven,

wordt bespaard op de kwaliteit van de reparatiemechanismen in alle andere cellen. Dat zijn de gewone lichaamscellen. Daarin worden de fouten slechts gedeeltelijk gerepareerd, de fouten stapelen zich op en het lichaam veroudert.⁹

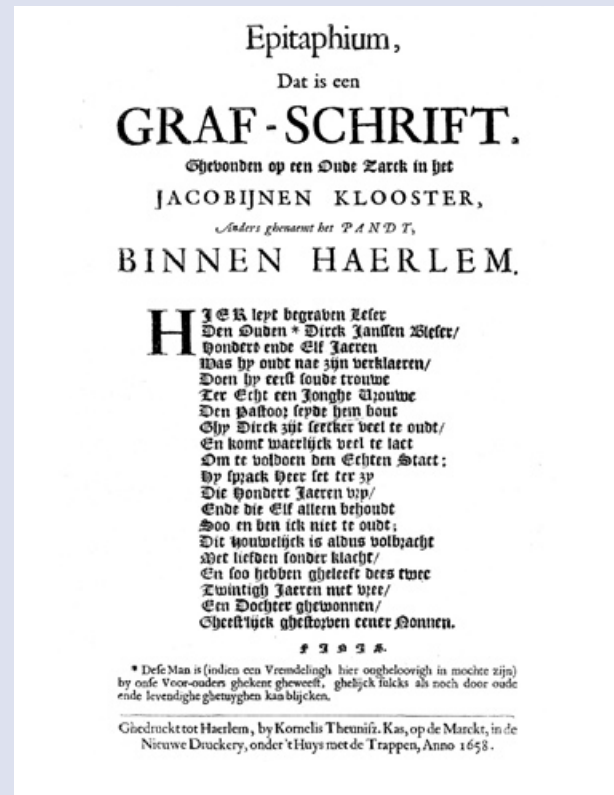
Op deze wijze kunnen we verklaren waarom bij voorbeeld Picasso in staat was om op 67-jarige leeftijd nog een gezonde dochter, Paloma, te verwekken. Hij was een oudere man, zijn lichaamscellen zaten al vol fouten, behalve dan zijn spermacellen. Die bevatten ook op 67-jarige leeftijd nog prima DNA, als we althans afgaan op het gegeven dat Paloma Picasso tegenwoordig met een geschat vermogen van £ 350 miljoen tot de rijkste vrouwen van Engeland behoort.¹⁰

Spermacellen zijn dus als het ware onsterfelijk. Hetzelfde geldt - tot op iets jongere leeftijd - voor de eicellen bij de vrouw. Hoewel tegenwoordig ook vrouwen van ver in de vijftig in Italië met behulp van IVF nog een kind kunnen krijgen. Zoals we hier zitten, zijn we allemaal ontstaan uit twee onsterfelijke geslachtscellen. We zijn zo via een ononderbroken, onafzienbare reeks van onsterfelijke cellen verbonden met onze verre voorouders. En elke baby begint weer aan een nieuw, jong leven zonder verouderingsverschijnselen.

Overigens, wellicht vindt u 67 jaar om vader te worden wat aan de jonge kant. Het sterkste verhaal dat ik ken over een oude man die nog vader werd, betreft Dirck Janssen Bleser. Die trouwde in de 17^e eeuw in Haarlem op 111-jarige leeftijd, voor de éérste keer en met een jonge vrouw. Dat gaf het nodige commentaar en ik citeer uit een in 1658 gedrukt vers:

*'Den Pastoor seyde hem bout
Ghy Dirck sydt seekcer veel te oudt/*

*En komt waerlijck veel te laet
Om te voldoen den Echten Staet:
Hij sprack Heer set ter zy
Die Hondert Jaeren vry/
Ende die Elf alleen behoudt
Soo en ben ick niet te oudt;
Dit Houwelijck is aldus volbracht
Met liefden sonder klacht/*



Grafschrift op de Haarlemmer Dirck Janssen Bleser, gedrukt in 1658 (Collectie Van der Willigen, Teylers Museum, Haarlem).

Het huwelijk duurde nog 20 jaar, Dirk werd inderdaad nog vader en wel van een dochter die in tegenstelling tot Paloma Picasso later non werd.¹¹

Nu verder met de vraag waarom we verouderen. Ons lichaam en de daarbij behorende reparatiesystemen zijn tot ontwikkeling gekomen in een lange periode van honderdduizenden jaren. Al die tijd moesten de vertegenwoordigers van onze soort oud genoeg worden om zich te kunnen voortplanten. Dat is duidelijk gelukt. Maar er is tegelijk maar net genoeg geïnvesteerd in het onderhoud van de lichaamscellen.¹²

Zodra onze kinderen volwassen zijn, zo tussen ons 40^{ste} en 50^{ste}, zijn wij voor de instandhouding van de soort Homo sapiens niet meer nodig. Pas de laatste paar duizend jaar worden er mensen ouder dan 50 jaar. Genetisch gezien zijn we echter nooit 'ontworpen' om zo oud te worden en veroudering is de prijs die we daarvoor moeten betalen.

Het klink hard, maar evolutionair gezien kan de conclusie niet anders luiden dan dat mensen boven de 50 geen biologische functie meer hebben. Of misschien de laatste tijd juist weer wel met al die grootouders die op kleinkinderen passen.¹³

Ik heb u verteld dat als gevolg van de opeenstapeling van fouten in onze cellen we gevoeliger worden voor ziekten. Er is nog een tweede reden waarom op oudere leeftijd allerlei ziekten gaan optreden. Ondanks de goede reparatiemechanismen van de geslachtscellen komen er toch fouten en mutaties in ons erfelijk materiaal terecht die in principe ziekten zouden kunnen veroorzaken. Maar als die fouten pas op oudere leeftijd tot expressie komen, zijn zij in het verleden nooit van invloed geweest op het voortbestaan van onze soort. Niemand werd ooit oud genoeg om daar last

van te krijgen. Die fouten bleven dus rustig in het DNA zitten en werden duizenden jaren lang van generatie op generatie op generatie doorgegeven. Toen de moderne mensen zo'n 40.000 jaar geleden Europa begonnen te koloniseren hadden ze veel problemen aan hun hoofd, maar geen last van Alzheimer. Daarvoor werden ze niet oud genoeg. Ziekten op oudere leeftijd vormen dus een bijproduct van de evolutionaire ontwikkeling die we doorgemaakt hebben.

Tot nu toe heb ik het optreden van veroudering vooral verklaard vanuit evolutionair perspectief en veel nadruk gelegd op de rol van het erfelijke DNA. Echter, bij de mens kent veroudering veel meer aspecten. Ondermeer uit studies met ééneïge tweelingen weten we dat de variatie in de menselijke levensduur maar voor ongeveer 25% genetisch gereguleerd wordt. Er zijn dus andere factoren die een belangrijke rol spelen bij onze veroudering en de daaraan gekoppelde levensverwachting.

Op grond van veel onderzoek tekenen drie belangrijke clusters van factoren zich af die van invloed zijn op veroudering en levensduur. Die clusters zijn: genen, leefwijze en milieu. Terwijl daarnaast een dosis geluk of - wat neutraler - het toeval ook een rol speelt. Bij leefwijze moet u dan denken aan roken, beweging en voedsel zowel in kwalitatieve zin (gezonde voeding) als in kwantitatieve zin (obesitas) en bij milieu aan een factor als leven in een Westers land of een ontwikkelingsland. En al die factoren beïnvloeden elkaar ook weer onderling. Het positieve aspect van dit concept is dat het in principe mogelijk moet zijn om interventies te plegen waardoor het verouderingsproces vertraagd wordt. Ik zal u voor elk van de drie groepen factoren: genen, leefstijl en milieu een kort voorbeeld geven van een mogelijke interventie.¹⁴

Allereerst de genen. Ik heb u verteld dat fouten die tijdens ons leven ontstaan in het erfelijke materiaal heel goed gerepareerd worden in de geslachtscellen, maar veel minder goed in de lichaamscellen. Als nu de reparatie van DNA-beschadigingen in lichaamscellen verbeterd zou kunnen worden, dan zou dat de veroudering van die cellen afremmen.

Dit idee vormt de achtergrond van de recente overname door het Leidse Biotechbedrijf Pharming van het pas 1 jaar oude Rotterdamse bedrijfje DNage. Met die overname was 15 miljoen Euro gemoeid. DNage richt zich in eerste instantie op verbetering van de reparatie van DNA fouten bij patiëntjes met het zeldzame Cockayne-syndroom, waarbij jonge kinderen al vroegtijdig verouderingsverschijnselen vertonen. Door een genetische mutatie werkt een bepaald DNA herstelsysteem bij hen niet goed. Fouten in DNA hopen zich op jonge leeftijd al snel op met dramatische effecten.

DNage wil zich echter ook op een veel bredere toepasbaarheid richten: het vertragen van de ophoping van DNA beschadigingen in gewone lichaamscellen van mensen zoals u en ik. De NRC van 24 maart j.l. besteedde aandacht aan dit onderzoek in een artikel met de kop: 'Leuker leven met een ouderdomspil'.¹⁵ Een futuristische zin geplaatst boven een foto van een microtoom, een soort veredelde vleessnijmachine waar histologen en pathologen al decennia lang weefselcoupes mee snijden om die vervolgens te kleuren en onder de microscoop te bekijken. Misschien is die foto wel symbolisch voor de lange tijd die het duurt voordat dit soort onderzoek toepasbare resultaten oplevert.

Leefstijl is de noemer van de tweede groep factoren die een rol spelen bij veroudering. Een groot deel van de ziektelast op

middelbare en oudere leeftijd is op leefstijl terug te voeren, denkt u maar aan de negatieve gevolgen van roken en de positieve van bewegen.¹⁶

Een zeer interessante leefstijlfactor is voeding. Zo is al 70 jaar bekend dat minder eten, zonder dat dit resulteert in ondervoeding, een duidelijk levensduurverlengend effect heeft. We noemen dit calorische restrictie. Het levensduurverlengende effect wordt gevonden bij allerlei soorten proefdieren, van fruitvlieg tot Rhesusaap.¹⁷ Daarnaast zijn dieren die minder eten ook gezonder. Er komen de laatste tijd steeds meer aanwijzingen dat ook bij de mens een positief effect mogelijk is. Dit is nu de eenvoudige antiverouderingsmethode die ik u als ontknoping beloofde: Calorische restrictie werkt, ofwel 'Minder eten, langer leven!'.

Voeding als leefstijlfactor wordt sterk beïnvloed door omgevingsfactoren, de derde groep van factoren die van invloed zijn op veroudering en levensduur. Ik kan dat mooi illustreren met de situatie op Okinawa, een klein Japans eiland. Japanse vrouwen hebben op dit moment de hoogste levensverwachting ter wereld, 84 jaar bij de geboorte. Dat wordt vooral toegeschreven aan een dieet rijk aan visoliën (met de beroemde omega 3 vetzuren), groenten en sojaproducten. De vrouwen op Okinawa eten nog gezonder, namelijk drie keer zoveel groenten en twee keer zoveel vis, dan de rest van de Japanse bevolking. Zij eten met een gemiddelde calorie-inname van 80% ook minder.¹⁸ Okinawa heeft naar verhouding het hoogste aantal 100-jarigen in de wereld en ook de levensverwachting van vrouwen op het eiland vormt met 86 jaar een wereldrecord.

Echter, terwijl de oude vrouwtjes op Okinawa veel groenten en kruiden uit eigen moestuin eten, zijn de laatste jaren een aantal McDonalds op het eiland geopend. En de kleinkinderen van

die gezonde oma's drinken cola in plaats van groene thee en eten Hamburgers met friet. Het gevolg is dat zij tot de groep van de dikste kinderen van Japan behoren.¹⁹ Die worden zeker nooit zo oud als hun oma's.²⁰ Wellicht is een lange levensduur alleen mogelijk als je alle McDonalds en andere fast food ketens het land uit knikkert.

Deze duidelijk maatschappelijke visie brengt ons bij het laatste onderdeel van dit verhaal: Hoe gaan we om met ouderen in onze samenleving en met de veroudering van de samenleving zelf. Het is voor mij een mysterie waarom we zo slecht zijn voorbereid op de vergrijzing zowel maatschappelijk als individueel. Als ik op de vraag naar mijn vakgebied uitleg dat ik gerontoloog ben, krijg ik vaak als antwoord: 'interessant vak, het vak van de toekomst'. Nee, niet van de toekomst, de vergrijzing is allang begonnen. We worden vrijwel dagelijks geconfronteerd met die vergrijzing. Meestal in de vorm van slecht nieuws berichten. Ik noem u een paar recente krantenkoppen:

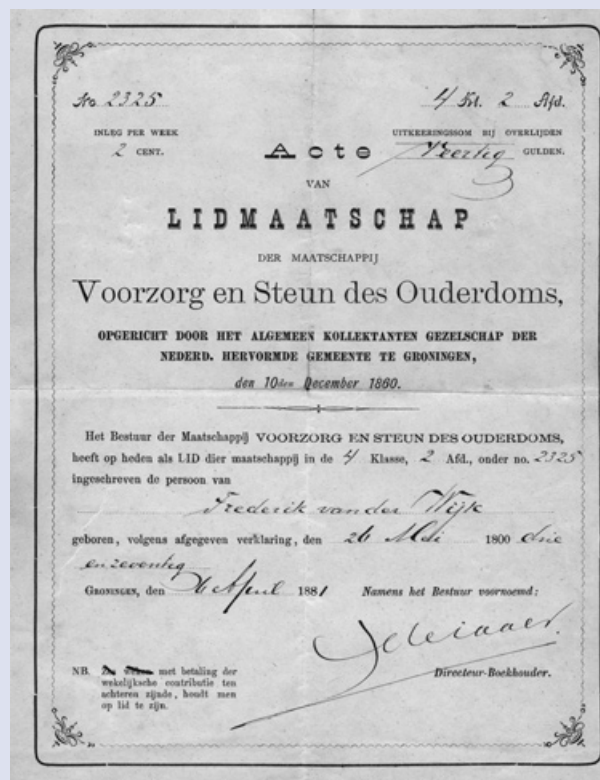
'Vergrijzing is een ijsberg waarvan het grootste deel onder water zit'

'De wereldbol draait straks als een groot bejaardenhuis door de melkweg'

'Grijze druk vergt hard ingrijpen' en

'Ontsnappen aan vergrijzing kan niet meer.'

Vergrijzing is echter geen ramp, geen grijze tsunami, want een ramp komt onverwacht. Vergrijzing werpt al jaren grijze schaduwen vooruit. Het is echt niet zo moeilijk om uit te rekenen hoeveel mensen er over bij voorbeeld 25 jaar 65 plus zijn.²¹ Op een geleidelijk veranderde bevolkingsopbouw kunnen we ons prima voorbereiden, maar niet met de wassen neus van een fictief AOW fonds.²² En we moeten niet als de Titanic dezelfde koers blijven varen recht op de ijsberg van



Op 7-jarige leeftijd werd Frederik al ingeschreven als lid 4^e klasse bij de Maatschappij Voorzorg en Steun des Ouderdoms. Op basis van de wekelijkse inleg zou hij op zijn 65^{ste} ruim 60 gulden bij elkaar gespaard hebben. Gezien de uitkeringsom bij overlijden betreft het hier echter eerder een levensverzekering dan zoals de naam suggereert een voorloper van de AOW (Collectie auteur).

de vergrijzing af. Afgelopen weekend stond in de NRC daar nog een prima stuk over van Marc Chavannes onder de titel: Europa, enkele reis Paaseiland?.²³ Hij hekelde de lauwe reacties op het recente rapport van het Centraal Plan Bureau over

de vergrijzing. Dat rapport is behoorlijk pessimistisch. Zo wordt opnieuw benadrukt dat in 2040 43% van de bevolking afhankelijk is van wat werkenden opbrengen, nu is dat een kwart van de bevolking. De politiek weet met dit soort gegevens geen raad. Ik citeer uit het artikel:

‘VVD, CDA en PvdA kunnen niet beginnen te denken over verhoging van de AOW-leeftijd. De PvdA wil een begin van een oplossing zoeken door rijkere AOW-trekkers premie te laten betalen. En intussen worden nog steeds busladingen ervaren ambtenaren, onderwijzers en verpleegkundigen in de bloei van hun ervaringswijsheid achter de geraniums afgeleverd.’

Einde citaat.

De meeste mensen stoppen inderdaad al ver voor hun 65^{ste} met werken. Ik pleit vanmiddag niet alleen voor een doorwerken tot je 65^{ste}. Ik ga een stap verder. We moeten af van het idee dat je met 65 met pensioen gaat of - beter gezegd - moet. Die leeftijd van 65 wordt altijd terug gevoerd op Von Bismarck die in 1889 als eerste een staatspensioen instelde. Oorspronkelijk koos hij echter voor de pensioenleeftijd van 70 jaar en pas in 1916 werd in Duitsland de pensioenleeftijd verlaagd naar de nu bijna magische grens van 65 jaar. In de jaren ‘70 en ‘80 van de vorige eeuw is in ons land de pensioenleeftijd van 65 jaar geforceerd verlaagd, met als argument om meer jongeren aan het werk te helpen. Nu zijn er binnenkort niet genoeg jongeren meer voor het werk dat er is. Lang niet iedereen realiseert zich dat, maar de vergrijzing is veel meer het gevolg van afgenomen geboortecijfers dan van toegenomen levensverwachting. In de ons omringende landen is de bevolking al sterk aan het dalen. Zo neemt als de geboortecijfers niet veranderen de bevolking in Duitsland tot 2030, dus binnen 25 jaar, met ruim 5 miljoen mensen af en Italië zal aan het eind van deze eeuw nog maar 10 miljoen inwoners hebben.²⁴

Langer werken, minimaal tot je 65^{ste}, is dan een mogelijke oplossing. De hoogleraar met chauffeur ging pas op 70-jarige leeftijd met emeritaat, rechters trouwens nog steeds. En veel mensen met vrije beroepen zoals schrijvers, musici en toneelspelers blijven nog tot op hoge leeftijd actief. Mary Dresselhuis stond op haar 90^{ste} nog op het toneel. Koningin Elisabeth wordt vandaag 80 jaar en onze koningin is 68. Alleen al dit gegeven maakt de veronderstelling dat mensen boven de 65 op intellectueel niveau niet meer de prestaties zouden kunnen leveren die hun beroep verlangt tot pure leeftijdsdiscriminatie.

Gaat u de komende tijd in het kader van de manifestatie ‘De kunst van het oud worden’ maar eens kijken in het bestuursgebouw van de Universiteit naar de fraaie foto’s die Jan den Hengst maakte van actieve ouderen of in museum Boerhaave naar al de onderzoekers en geleerden die tot op hoge leeftijd actief bleven.

U kunt ook dichterbij, hier in dit gebouw, de portretten van de hoogleraren in de Senaatszaal gaan bekijken. Vrijwel allemaal strenge koppen, vaak in de kracht van hun leven, soms op leeftijd, maar nooit stokoud. Vroeger werden professoren kennelijk geacht gevrijwaard te zijn van ouderdomsverschijnselen. Zij werkten gewoon door tot zij er bij neervielen. Zo is in 1811 de gemiddelde leeftijd van de Leidse hoogleraren 57 jaar.²⁵ Tegenwoordig een leeftijd waarop ambtenaren met vroegpensioen gaan zoals dat met een nieuw woord heet.

Overigens is het helemaal niet zo gezond om vroeg met pensioen te gaan. Eind vorig jaar zijn de resultaten gepubliceerd van een grote studie bij Shell werknemers in de VS naar een eventueel verband tussen pensioenleeftijd

en tijdstip van overlijden. Werknemers die op hun 55^{ste} met pensioen gingen bleken tot verrassing van de onderzoekers een veel hoger sterftecijfer te hebben dan mensen die op hun 60^{ste} of 65^{ste} waren gepensioneerd. Dit hogere sterfterisico kwam overeen met 5 jaar korter leven.²⁶

Vervroegde pensionering is een voorbeeld van een typisch micro-macro probleem. Wat op microniveau goed is of goed lijkt voor het individu, denk aan de Shell employé's, is slecht voor de samenleving op macroniveau.²⁷ Maar verander die instelling maar eens. De op twee na grootste demonstratie uit de Nederlandse geschiedenis was die van 2 jaar geleden op het Museumplein, vooral gericht tegen het voornemen van de regering om te komen tot een meer realistische pensioenleeftijd. In die zelfde tijd liepen tijdens een demonstratie in Utrecht jonge politieagenten achter rollators. Hun woordvoerder zei in het NOS journaal op verongelijkte toon: ' Moeten we soms op ons 60^{ste} achter een rollator nog dieven vangen '. Baarlijke nonsens.

Er komen straks op straat meer rollators dan buggy's, zei laatst een staatssecretaris.²⁸ En hoewel dat wat overdreven lijkt, spelen in de discussie over de extra kosten van de vergrijzing altijd twee zaken een belangrijke rol: rollators, ofwel de kosten van de gezondheidszorg en de betaalbaarheid van de AOW. Over de AOW wil ik nu alleen nog één opmerking maken. Toen de AOW in 1956 werd ingevoerd, was de betaalbaarheid ervan geen probleem. Maar in 1956 was slechts 7% van de bevolking 65 plus. Als we nu ook die 7% grens zouden hanteren, dan zouden we pas op ons 72^{ste} AOW horen te krijgen. Dat lijkt me een duidelijke indicatie voor een geleidelijke verhoging van de AOW leeftijd. Maar ik kan dat vandaag op mijn 65^{ste} verjaardag natuurlijk makkelijk zeggen.

Met betrekking tot de betaalbaarheid van de gezondheidszorg wil ik hier alleen herhalen wat ik al een aantal jaren betoog, namelijk dat van de jaarlijkse kostenstijging in de orde van gemiddeld zo'n 5%, maar circa 1% het directe gevolg is van de vergrijzing van de bevolking.²⁹ Toch zullen er ingrijpende veranderingen in de gezondheidszorg nodig zijn. Ik kan u dat met een enkel voorbeeld duidelijk maken. In 2030 zullen er in ons land ongeveer 4 miljoen 65 plussers zijn, een kwart van de bevolking. Gezaghebbende economen hebben recent berekend dat dan ook een kwart van de beroepsbevolking in de zorg werkzaam zal zijn, vooral om afhankelijke ouderen te verzorgen.³⁰

We moeten maar hopen dat er veel positieve uitzonderingen op die afhankelijke ouderen zullen zijn. Wellicht heeft u dat stukje ook gelezen dat recent in de rubriek IK@NRC.NL stond. Ik citeer:

*'Het is onze gewoonte op zondagochtend bij vader een kopje koffie te drinken. Afgelopen zondag trakteerde hij op champagne, want hij heeft een financiële meevaller gehad. Vader heeft van de ziektekostenverzekering over 2005 de no-claim korting van 250 euro terug gekregen. Op zich niet iets om met champagne te vieren, maar vader wordt dit jaar honderd. Als we hem nog vele jaren toewensen, zegt hij: "Ze zeggen dat de eerste honderd de moeilijkste zijn".'*³¹

Ik ga afronden.

Het moet mogelijk zijn om op een kosteneffectieve manier de gezondheidstoestand en de kwaliteit van leven bij oudere mensen te blijven verhogen. Ouderen hebben recht op een optimale geneeskundige zorg ongeacht hun leeftijd. Veel aspecten rond gezondheid en ziekte op latere leeftijd vragen echter nog om het nodige onderzoek en vooral ook om

bevlogen en betrokken onderzoekers. Want al die negentig- en honderdjarigen hebben nog steeds zelfde degeneratieve afwijkingen en ziekten als hun voorouders die veel korter leefden. Dat onderzoek zal gericht moeten zijn niet alleen op de correctie van ziekten en afwijkingen maar ook op de biochemische systemen die verantwoordelijk zijn voor de veroudering van cellen en celstructuren. Niet het bereiken van de legendarische leeftijd van Methusalem van 969 jaar moet hierbij het streven zijn, maar wel het verder oplossen van het mysterie van het verouderingsproces. De doelstelling van het gerontologisch onderzoek is dan ook niet om jaren aan het leven toe te voegen, maar leven aan de jaren. Een slogan die een van de grondleggers van de gerontologie in Engeland, Korenchevsky, al in de vijftiger jaren van de vorige eeuw lanceerde.³²

Recent is er binnen het LUMC een nieuwe afdeling gevormd, de afdeling ouderengeneeskunde. Onderzoek en patiëntenzorg, Gerontologie en Geriatrie, werken daarin integraal samen, een unieke combinatie niet alleen voor ons land maar ook mondiaal gezien. Een opzet die tot stand is gekomen dankzij de visie en de grote medewerking van de Raad van Bestuur van het LUMC. Verdere uitbouw in de vorm van een BehandelAdviesCentrum Ouderengeneeskunde is in voorbereiding, alles gericht op 'het leven aan de jaren toevoegen' voor veel oudere patiënten in de regio.

Tenslotte. Het beste BehandelAdviesCentrum dat ik in de regio ken, bestaat al bijna 40 jaar en wordt geleid door slechts één persoon. Lieve Ineke, het is geen loze kreet als ik zeg dat alles wat ik tot nu toe professioneel en professoraal heb kunnen doen slechts mogelijk is geweest dank zij jouw onovertroffen behandeling, jouw zeer nuttige en altijd praktische adviezen en

bovenal jouw liefde. Ik vind het fijn om je daarvoor vanmiddag in het openbaar te kunnen bedanken en ik weet dat jouw antwoord op het 'Will you still need me, will you still feed me when I am sixty five?' een volmondig 'ja' is.

Geachte toehoorders,

In mijn prentencollectie zit een portret van een Leidse hoogleraar, niet jong maar zeker niet stokoud en uit het fraaie vers onder het portret citeer ik twee regels³³:

'Nog mogt hy hooger streeven.

Toen Hollands Hoogeschool hem quam den Tabberd geeven.'

Het is nog steeds een voorrecht om de tabberd van deze oude universiteit te mogen dragen en het lijkt mij daarom gepast om te eindigen met een strofe uit een oud, maar vandaag zeer toepasselijk studentenlied, het Gaudeamus, 'Laten we ons verheugen', en wel met de woorden:

'Vivat Academia!'

en wat mij betreft mag u daaraan zachtjes toevoegen:

'Vivant Professores!'

Ik heb gezegd.

Noten

- 1 Enkele weken na het uitspreken van dit afscheidscollege deed zich in werkelijkheid een enigszins vergelijkbare situatie voor: 'London, zondag 13 mei. Een Britse taxichauffeur heeft minutenlang voor de camera lastige juridische vragen moeten beantwoorden omdat medewerkers van de omroep BBC hem hadden aangezien voor de deskundige die zij hadden uitgenodigd (ANP)'.
- 2 Het schilderij dateert uit 1546, is gesigneerd met het werkplaatsteken van Lukas Cranach en wordt op stilistische gronden meestal toegeschreven aan zijn zoon, Lukas der Jüngere. Het bevindt zich thans in de Gemäldegalerie in Berlijn.
- 3 Ontleend aan: Roger Bacon, *Opus majus*, Robert Belle Burke, transl. (2 v., Philadelphia and London, 1928) 2: p. 627.
- 4 Zie Huigen Leeftang en Ger Luyten, *Hendrick Goltzius*, p. 20. Catalogus bij de tentoonstelling Hendrick Goltzius, Waanders Uitgevers, Zwolle, 2000.
- 5 Knook D.L. (1969) Oud worden, zijn en blijven. Chem. Weekblad 65, 13-20.
- 6 Watson J. en F. Crick (1953) Molecular Structure of Nucleic Acids. Nature, 171, 737-738.
- 7 Jacob F. en J. Monod (1961) Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. J. Mol. Biol. 3, 318-356.
- 8 Knook D.L. en E.C. Sleyster (1976) Separation of Kupfer and endothelial cells of the rat liver by centrifugal elutriation. Exp. Cell Res. 99, 444-449.
- 9 Deze gedachtegang ligt mede ten grondslag aan de 'disposable soma theory' ('de theorie van het wegwerplichaam') van Tom Kirkwood, professor of biological gerontology aan de Universiteit van Newcastle, UK, uiteengezet in onder meer zijn boek 'Time of our lives'. Oxford University Press, New York, 1999 en in Kirkwood, T.B.L. (2005) Understanding the odd science of ageing. Cell 120, 437-447.
- 10 Volgens Wikipedia.
- 11 Ontleend aan: B.C. Sliggers en A.G. van der Steur, *Portretten van Nederlandse 'honderdjarigen'*. Catalogus tentoonstelling Teylers Museum Haarlem, 9 december 1989 - 8 februari 1990.
- 12 Zie noot 9.
- 13 Uit onderzoek van Koen Breedveld e.a. blijkt dat in oktober 2000 28% van de 60-69-jarigen mede de zorg voor de kleinkinderen op zich hadden genomen. Breedveld, Koen e.a. Ouderen en maatschappelijke inzet, p. 103-192 in *Mogen ouderen ook meedoen?*. RMO (Advies 33), Den Haag, 2004.
- 14 Uitgebreide informatie over de mogelijkheden om door middel van leefstijl het verouderingsproces in positieve zin te beïnvloeden is onder meer te vinden in Dick Knook en Hans Ulrich, *De kracht van je leven. Gezondheid en geldzaken voorbij de vijftig*. Prometheus/NRC Handelsblad, Amsterdam 2004.
- 15 Schouten, Elske. Leuker leven met een ouderdomspil. NRC Handelsblad 24 maart 2006.
- 16 Zie noot 14.
- 17 Zie voor een overzichtartikel Wanagat J. en R. Weindruch. Caloric restriction and aging: Studies in rodents and primates, pp 153-165 in Morley JE e.a. *The Science of Geriatrics*. Serdi Publishers, Paris and Springer Publishing Company, New York, 2000.
- 18 Kirkwood, Tom (1999), p. 175 in *Time of our lives*. Voor bibliografische gegevens zie noot 9.
- 19 Buettner D. (2005) New Wrinkles on Aging. National Geographic 208 (5), 2-27.
- 20 Zeer veel gegevens van verzekeringsmaatschappijen laten zien dat de mortaliteit van mannen en vrouwen met overgewicht aanzienlijk groter is dan die van personen met een zogenaamd 'normaal' lichaamsgewicht. In de leeftijdscategorie 20-64 jaar verhoogt deze 'overgewicht verzekeringsfactor' de sterftekans met 50%. Ontleend aan: Dennis Bellamy, p. 54, in *Ageing: A Biomedical Perspective*, John Wiley & Sons, Chisester, 1995.
- 21 Het aantal 65-plussers groeit tussen 2005 en 2030 van 2,3 naar 4 miljoen personen.
- 22 Een magische verdwijntruc kwam enkele jaren geleden van Jan van Zijl. Veel mensen is toen een rad voor ogen gedraaid met een niet-bestaand AOW-spaarfonds waaruit de olopende kosten van de AOW zouden worden betaald. Het enige wat de overheid heeft gedaan is wat naambordjes verhangen in de overheidsbegroting. Tot op de dag van vandaag gaat het kabinet door met het opvoeren van het AOW-spaarfonds in de overheidsbegroting. Citaat ontleend aan Bas Jacobs, De politieke economie van de vergrijzing

- en het conflict tussen de generaties, pp. 13-46 in Dolf van den Brink en Frank Heemskerk (red.) *De vergrijzing leeft. Kansen en keuzen in een verouderende samenleving*. Uitgeverij Bert Bakker, Amsterdam, 2006.
- 23 Chavannes, Marc, Europa, enkele reis Paaseiland. NRC Handelsblad 15-16 april 2006.
- 24 Schirmacher, Frank, Das Methusalem-Komplott, Karl Blessing Verlag GmbH, München, 2004. Het Duitse geboortecijfer bedraagt thans 1,3 kind per vrouw.
- 25 Zie Willem Frijhoff, Oud en lelijk vroegmodern, een plaatsbepaling, p. 101, in Harald Hendrix en Riet Schenkeveld-van der Dussen (red.) *Oud en Lelijk*. Utrecht. Renaissance Studies III. Amsterdam University Press, Amsterdam, 1996.
- 26 Jong, Geert de. Werken is gezond. Shell Venster januari/februari 2006. Dit artikel is gebaseerd op: Tsai S.P., J.K. Wendt, R.P. Donnelly, G. de Jong en F.S. Ahmed (2005) Age at retirement and long term survival of an industrial population: prospective cohort study. *BMJ* 331, 995.
- 27 Deze uitspraak is afkomstig van Kees Schuyt, zie noot 30.
- 28 Henk van Hoof, staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid tijdens de presentatie van het boek *De vergrijzing leeft* (redactie Dolf van den Brink en Frank Heemskerk) op 21 februari 2006 in Den Haag. Zie voor de bibliografische gegevens noot 22.
- 29 Knook, D.L. Europe's ageing population and consequences for health care, pp. 18-27 in *Ageing in Europe*. Clingendael Corporate Publications, No. 1, The Hague, 2001.
- 30 De economen W. de Groot en H. Maassen van den Brink hebben uitgerekend dat in 2030 ongeveer een kwart van de beroepsbevolking in de zorgsector zou moeten werken om een ander kwart, de afhankelijke ouderen, te verzorgen. Deze gegevens zijn geciteerd uit: Kees Schuyt, Een frisse kijk op de vergrijzing, pp. 289-298 in het boek *De vergrijzing leeft*. Zie voor bibliografische gegevens noot 22.
- 31 Sprengers, Lucy. No-claim. NRC Handelsblad 7 maart 2006.
- 32 Zie Dennis Bellamy, *Ageing: A Biomedical Perspective*, p. 47 and p. 51. John Wiley & Sons Ltd. Chichester, 1995.
- 33 Portret van Joannes Esgers, Amstellaedamensis, s.s.Theologiae

Doctor et Professor in Academia Lugduno Batava. Aet. XLV.
Gedicht van P. de la Ruë onder een gravure uit 1741 door P. Tanjé naar een schilderij van J.M. Quinkhard. Uitgegeven door Johannes Hasebroek.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF.DR. D.L. KNOOK



- 1972-1990 Onderdirecteur en directeur van het TNO Instituut voor Experimentele Gerontologie te Rijswijk
- 1978-1992 Projectleider EC Concerted Action on Cellular Ageing and Diseases (EURAGE)
- 1983-1991 Gasthoogleraar Biomedische Gerontologie Vrije Universiteit van Brussel
- 1988-2006 Hoogleraar (deeltijd) Gerontologie Universiteit Leiden/Leids Universitair Medisch Centrum
- 1990-1994 Algemeen Directeur van het TNO Instituut voor Verouderings- en Vaatziekten Onderzoek te Leiden
- 1991-heden Lid van de Koninklijke Hollandse Maatschappij der Wetenschappen
- 1994-2004 Directeur TNO Verouderingsonderzoek te Leiden
- 1996-2001 Lid van de Commissie Geneeskunde van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

'Je kunt alleen vooruitgaan door achterom te kijken.'

Dit had een motto kunnen zijn voor mijn afscheidscollege. Daarin heb ik achteromkijkend geprobeerd om mijn fascinatie te schetsen voor zowel de wetenschappelijke aspecten van het biomedische verouderingsproces als de maatschappelijke aspecten van vergrijzing. Al tijdens mijn studie boeide mij het verouderingsproces op moleculair niveau. Vervolgens dienden geruïme verschillende soorten geïsoleerde levercellen als model voor de studie van celveroudering. Naast de vraag naar de oorzaken van veroudering, is minstens zo interessant de vraag op welke wijze veroudering is tegen te gaan. En hoe omgegaan moet worden met de gevolgen van een vergrijzende maatschappij. Als ik voor dit laatste onderwerp in het verleden de publieke aandacht vroeg, voelde ik mij vaak als een roepende in de woestijn. Pas de laatste paar jaar begint men zich te realiseren hoe groot de implicaties van de vergrijzing en ontgroening voor de samenleving zijn. 'Ontsnappen aan vergrijzing kan niet meer' kopte NRC.Handelsblad op 12 april j.l. terecht. Vooruitkijkend betekent dit dat een andere manier van denken over ouderen en oud worden zeer noodzakelijk is. Als bestuurslid van verschillende (buitenlandse) wetenschappelijke organisaties, organisator van congressen en schrijver van artikelen en boeken heb ik getracht bij te dragen aan de verspreiding van kennis over uiteenlopende aspecten van 'het ouder worden van mens en maatschappij'. Een aantal van deze activiteiten hoop ik in de toekomst nog geruïme tijd te kunnen continueren.



Universiteit Leiden