

Beter worden en beter maken

REDE

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de kindergeneeskunde,
in het bijzonder de kindergastro-enterologie,
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op dinsdag 3 oktober 2006

door

Dr. H.J. Verkade

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,

Inleiding

In de voorbereiding op deze oratie stuitte ik op het wapen van de Rijksuniversiteit Groningen, zoals u dat kunt zien hier, boven dit spreekgestoelte. Dit wapen van de Universiteit is op 28 februari 1615 door de Staten van Stad en Lande vastgesteld. Centraal in dit wapen een opengeslagen boek, met daarin “Verbum Dni Lucerna”, dit is een Groningse afkorting van “Verbum Domini Lucerna”. De goede verstaander onder u begrijpt deze verwijzing, namelijk een Bijbeltekst (Psalm 119:105) “Uw woord (of het woord des Heeren) is een lamp voor mijn voet, een licht op mijn pad.” Mensen die mij kennen zullen beseffen dat ik deze oratie, en ook mijn andere activiteiten binnen of buiten deze Universiteit, met genoegen onder deze wapenspreuk wil scharen.

Kindergeneeskunde beoogt zieke kinderen te behandelen tot genezing of tot een zo compleet mogelijk leven met zo min mogelijk negatieve invloed van aandoening of handicap. Wij weten echter nog steeds tamelijk weinig over de mechanismen van ziek worden en beter worden. We weten vaak niet eens in detail de fysiologie, dat wil zeggen hoe lichamelijke processen onder niet-zieke omstandigheden werken. Desondanks is veel bereikt in de kindergeneeskunde. Ik heb geen behoefte aan een uitputtende opsomming van verbetering van de prognoses van kinderen en van kinderen met specifieke ziekten. Met enige fantasie kunt u vast zelf wel een rijtje verzinnen. De prognoseverbetering is wereldwijd niet gelijk verdeeld. Ter illustratie: gedurende het tijdsbestek van deze rede zullen wereldwijd naar schatting 500 kinderen overlijden aan aandoeningen waar goede preventie- of behandelingsmogelijkheden voor bestaan (Unicef 2005). Dit afschuwelijke gegeven neemt niet weg dat veel is bereikt in de kindergeneeskunde.

Je zou kunnen tegenwerpen, dat gebrek aan inzicht blijkbaar niet zo ernstig is. Inderdaad kun je als kinderarts goed werk verrichten zonder gedetailleerd inzicht in onderliggende mechanismen. Om een vergelijking van hoogleraar celbiologie Gerald de Haan te citeren: “je hoeft niet in detail te weten hoe een auto werkt om erin te kunnen rijden.” Kortom: moeten wij wel alles willen weten, kan het niet een beetje pragmatischer: als het werkt, dan verder niet zeuren? Ik wil vanmiddag niet zeuren, maar stilstaan bij het willen weten hoe het werkt en hoe het niet werkt. Bij beter worden en beter maken. Ik wil dat graag doen in twee gedeelten, deel 1 “Vet en de kunst van motoronderhoud”, en deel 2 “Kindergeneeskunde en de kunst van motoronderhoud”.

Vet en de kunst van motoronderhoud

In 1987 solliciteerde ik in Groningen bij Professor Fernandes naar een opleidingsplaats in de kindergeneeskunde. Ik had in mijn brief aangegeven dat ik een voorkeur had om dit vooraf te laten gaan door een periode wetenschappelijk onderzoek. Tevoren had ik Geneeskunde gestudeerd aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam, alwaar ik een half jaar actief kennis had gemaakt met een onderzoek op het gebied van de endocrinologie. Professor Fernandes stuurde mij op de dag van de sollicitatie door naar Roel Vonk en Folkert Kuipers. Deze ontvingen mij stijlvol in de catacomben van het oude Laboratorium Kindergeneeskunde op Bloemsingel 10. Van dit drietal was ik de enige in kostuum en met stropdas, de enige arts, en de enige die niet binnen een straal van 25 km rond de stad Groningen was geboren en getogen. Kortom, alle ingrediënten voor succes waren volop aanwezig. Ik werd aangenomen op een 2-jarig project over vetabsorptie bij pasgeborenen. Vet dus.

Wat is een vet? Allereerst de definitie: een stof wordt een “vet” of een “olie” genoemd indien het niet in water oplosbaar is, maar wel in zogenaamde organische oplosmiddelen, zoals bijvoorbeeld hexaan of chloroform.

Wat heeft vet met motoronderhoud te maken? Ik wil vanmiddag de metafoer uitwerken van ons lichaam als een auto. Een vervoermiddel dat je naar je eigen gekozen bestemming kunt brengen, mits je met wijsheid en gedoseerd de juiste vetten gebruikt. Het meest in het oog springt dan waarschijnlijk benzine of diesel. Verreweg de meeste brandstoffen (anno 2006) zijn olieproducten, een “vetproduct” dus. Benzine bijvoorbeeld is een mengsel van koolwaterstofketens met 4 tot 9 koolstofatomen per molecuul. Om op weg te kunnen blijven gaan naar je bestemming heb je behalve brandstof ook nog allerlei andere vetten nodig, zoals motorolie voor het scheidingsvlak tussen de zuigers en het motorblok. Je hoeft deze vetten niet zo vaak te gebruiken als brandstof (althans, dit geldt voor de meeste auto's), maar je kunt hun belang evenmin langdurig negeren. Zo heeft ons menselijk lichaam ook vetten nodig, deels als brandstof en deels voor allerlei functies die minder direct in het oog springen. Als er iets mis is met de capaciteit om de verschillende vetten te kunnen opnemen kan dit bij uitstek kinderen bedreigen in het bereiken van hun bestemming. Het vergelijken van het menselijk lichaam met een auto is een beetje plat. Ik hoop echter dat de vergelijking u kan helpen om een beeld te vormen van de verschillende functies van vetten in het menselijk lichaam.

De opname van vet uit de darm is een zeer efficiënt proces. Vanaf de leeftijd van ~2 maanden na de geboorte wordt normaliter minimaal 95% van de vetten uit de voeding door het lichaam opgenomen. In de Kindergeneeskunde zijn er vier patiëntencategorieën waarbij de efficiëntie van vetopname lager is dan gebruikelijk, te vroeggeboren zuigelingen, kinderen met aandoeningen van de pancreas (alvleesklier), zoals cystische fibrose, kinderen met leverziekte, en kinderen met darmziekten. Wat is het probleem als je niet al je voedingsvetten absorbeert? Voor de beantwoording van deze vraag is het nodig om de functies van de verschillende voedingsvetten voor ons lichaam te bespreken. Ik wil met u drie typen vet in ons voedsel bespreken, triglyceriden, fosfolipiden en essentiële vetzuren. Ons voedsel bevat ook nog andere vetten zoals cholesterol en vetoplosbare

vitamines A, D, E en K. Ik veronderstel echter dat u warme bitterballen prefereert boven koude, en daarom beperk ik mij tot bespreking van de eerstgenoemde drie typen vet.

De kwantitatief belangrijkste component van ons voedingsvet zijn de triglyceriden. Om het plastisch voor te stellen: triglyceriden kun je het beste vergelijken met de letter m, drie waterafstotende pootjes wijzen alledrie een kant op, aan de bovenkant een klein verbindingsstukje. Het voorbeeld is niet helemaal willekeurig gekozen: als je iets heel lekker vindt zeggen wij in Nederland wel “mmmmmm, wat lekker”. Inderdaad, als vuistregel kunt u stellen dat voedingsproducten in de Westerse samenleving grosso modo meer gewaardeerd worden als ze meer vet (triglyceriden) bevatten. Als het goed is begrijpt u nu inmiddels ook de toepasselijkheid van het logo van McDonalds, te weten een grote M. Dat slaat dus op de triglyceriden. Meer dan 90% van het voedingsvet dat wij eten bestaat uit triglyceriden, met dus elk drie staarten. Deze staarten zijn vetzuren, lange ketens van koolstof-atomen en waterstofatomen. Vetzuren verschillen van elkaar in lengte (groveweg tussen de 8 en 22 koolstofatomen) en in verzadiging, d.i. de hoeveelheid waterstofatomen per koolstofatoom. In een verzadigd vetzuur zijn alle koolstofatomen maximaal verbonden met waterstofatomen, en dit vormt dan een lange rechte keten. Onverzadigde vetzuren hebben geknikte ketens, met een of meer bochten. Als je vrijwel alleen maar verzadigde vetzuren hebt in de triglyceriden past het allemaal prachtig in elkaar, en deze hebben bij kamertemperatuur een vaste consistentie. Een huis-tuin- en -keukenvoorbeeld is roomboter dat vrijwel alleen uit verzadigde vetzuren bestaat. Triglyceriden met veel onverzadigde vetzuren passen door de knikken in hun moleculen niet zo goed in elkaar en zijn vloeibaar bij kamertemperatuur, zoals bij olijfolie of maïsolie. Triglyceriden en hun vetzuren zijn een belangrijke brandstof voor het lichaam: bij pasgeborenen leveren voedingsvetten meer dan 50 procent van het dagelijkse energieverbruik. Niet-verbrande vetten kunnen worden opgeslagen in het lichaam, grotendeels opnieuw in de vorm van triglyceriden (de “m”/emmetjes). Deze vetopslag heeft de functies van een buffer, zowel een isolatie-buffer, een metabole energiebuffer, in tijden van lichamelijke energiecrisis, maar ook tijdens de zwangerschap ten behoeve van de vorming van borstvoeding na de zwangerschap. Tenslotte kan opgeslagen vet ook een stootbuffer zijn, een stootkussen tegen uitwendig geweld (al overdrijven sommigen deze functie tegenwoordig wel een beetje). De grote hoeveelheid triglyceriden in ons dieet kunnen het beste geassocieerd worden met hun functie als brandstof voor het lichaam, als het ware benzine voor de motor. De benzinetank kunt u vergelijken met de “metabole bufferfunctie” voor tijden dat u geen benzinepomp tegenkomt. De laatste jaren is de gemiddelde tankinhoud van auto's en van mensen toegenomen.

De vergelijking menselijk lichaam en auto gaat niet helemaal op. Het lichaam is namelijk niet erg kieskeurig betreffende zijn brandstoffen. Als er door te weinig eten of door te weinig vetabsorptie onvoldoende brandstof aangeboden wordt, gebruikt het lichaam de opgeslagen voorraden van vet en koolhydraten, maar vervolgens ook de eiwitten. Ik ken weinig auto's die hun eigen achterbank gaan verstoken bij een lege benzinetank, maar daarom is een auto ook maar een auto, zou ik zeggen.

Een tweede belangrijk type vet in ons voedsel en in ons lichaam wordt gevormd door de fosfolipiden. De hoeveelheid in ons voedsel is veel lager dan die van de triglyceriden

(<5% van het voedingsvet). De fosfolipiden wil ik koppelen aan een andere functie van voedingsvetten, namelijk het bevorderen van groei en ontwikkeling. Fosfolipiden zijn te vergelijken met de kleine letter h, twee waterafstotende poten naar beneden en daartegenover een juist waterminnend (hydrofiel) pootje naar boven. De twee pootjes naar beneden zijn weer vetzuurstaarten, terwijl het pootje naar boven een kopgroep heet. Als je nu een verzameling h'tjes naast elkaar zet (een "ha-ha Erlebnis") krijg je een fosfolipide monolaag. Een enkele laag h'tjes is bij uitstek geschikt om water aan de kant van de kopgroepen te houden, de bovenkant van de letter, en vetten aan de andere kant, ter hoogte van de vetzuurstaarten, de voetjes van de h. Dit is wat er ook daadwerkelijk in het lichaam gebeurt. In het lichaam vinden wij fosfolipiden altijd op scheidingsvlakken tussen vet en water. Fosfolipiden kunnen triglyceride-vetbolletjes van water scheiden door een enkel laagje fosfolipiden eromheen te vormen. Een omsluitend laagje met fosfolipiden om een triglyceride-vetbolletje functioneert als een jasje dat aan de buitenkant ook wel tegen water kan. Om een idee te vormen kunt u zich dit voorstellen aan de hand van het ronde rooster boven dit spreekgestoelte het rooster zelf de triglyceriden, omsloten door een witte rand van fosfolipiden. Met zo'n jasje aan kan het vetbolletje toch op pad gaan in een waterige oplossing. Dit proces heet emulgering. Een huistuin- en keukenvoorbeeld: een afwasmiddel is een emulgator en zorgt er voor dat vet van vuile borden of pannen met het water mee door de gootsteen kan spoelen. Deze emulgering gebeurt ook met voedingsvetten in de holte van het maagdarmkanaal, en na vetabsorptie ook in het bloed, dan heet het een lipoproteïne.

Fosfolipiden kunnen niet alleen vetbolletjes van water scheiden, zij kunnen ook dubbellagen vormen waarbij de h'tjes steeds met hun voetjes tegenover elkaar gaan staan en met hun hydrofiële pootjes (kopgroepen) naar de buitenkant. Deze fosfolipiden-dubbellagen zijn de basis van alle wanden ("membranen") tussen cellen en celcompartimenten in het lichaam. Omdat het water er niet of nauwelijks door kan dringen ontstaat de mogelijkheid voor aparte waterige milieus aan beide kanten van deze membranen met elk een eigen functie. In werkelijkheid bevatten deze membranen nog veel andere componenten, zoals andere vetten (cholesterol) en eiwitten die op allerlei manieren in deze membranen kunnen worden ingebouwd.

Zoals gezegd, het lichaam kan bij een tekort aan vet vrijwel alles gebruiken als brandstof. Het lichaam kan veel minder goed de functie van vetten voor groei en differentiatie vervangen. Hiervoor heeft het menselijk lichaam namelijk ook vetten nodig die het niet zelf kan maken, zogenaamde "essentiële vetzuren", de derde groep. "Essentieel" heeft betrekking op hun noodzakelijkheid voor adequate groei en ontwikkeling, en op de afhankelijkheid van het lichaam van externe aanvoer, d.w.z. via voedsel. Voorbeelden van deze essentiële vetzuren zijn linolzuur (veel voorkomend in maïsolie) en linoleenzuur (voorkomend in visvet). Bij een tekort of "deficiëntie" aan essentiële vetzuren ontstaan symptomen, variërend van huidafwijkingen, leververvetting, gestoorde darmfunctie, stoornissen in de afweer en verminderd gezichtsvermogen. Inmiddels is veel inzicht verkregen in de functies van deze vetzuren, bijvoorbeeld signaaloverdracht, productie van ontstekingsmediatoren, en regulatie van gen-expressie door binding aan specifieke transcriptiefactoren. Wij hebben inmiddels geleerd dat de essentiële vetzuren en hun afgeleide familieleden, de lange keten meervoudig onverzadigde vetzuren of LCPUFA's,

verschillende functies in het lichaam meestal uitoefenen vanuit een reservoir in fosfolipidenmembranen. Onder specifieke omstandigheden kunnen zij worden vrijgemaakt om bovengenoemde processen in gang te zetten.

Vet en de kunst van het motoronderhoud. U kunt “groei en ontwikkeling” vergelijken met “rijden op weg naar de bestemming”. Om te kunnen rijden (of blijven rijden) op weg naar je bestemming heb je behalve brandstof ook nog allerlei andere vetten nodig. Vetten die hun functie uitoefenen op scheidingsvlakken, vergelijkbaar met de fosfolipidenmembranen en de hierin opgenomen essentiële vetzuren in het lichaam. Scheidingsvlakken in de motor tref je bij voorbeeld aan tussen de zuigers en het motorblok (motorolie), en tussen krukas en wielaandrijving. Zonder de verschillende oliën en –vetten gaat het systeem piepen en kraken, kunnen functies uitvallen en kan, als je echt pech hebt, de motor vastlopen. De bestemming wordt dan niet bereikt. Dit is bij een kind niet anders.

Op grond van bovenstaande hoop ik dat u de gevolgen kunt voorspellen van onvoldoende vetopname bij kinderen: verminderde hoeveelheid brandstof, met als gevolg groei-vertraging en/of het verbranden van eiwitten en koolhydraten ter compensatie hiervan; minder bouwstoffen, bedreigde ontwikkeling ten aanzien van specifieke functies, en tekorten aan essentiële vetzuren. Een motor die al dan niet loopt, maar in elk geval je niet op de plaats van bestemming brengt.

Kun je onvoldoende vetabsorptie bij patiënten niet behandelen door simpel meer vetten toe te dienen? Ik vertaal: helpt meer benzine meer motorolie, meer wiellagervet, enzovoorts. Het is bijna een retorische vraag: dat hangt er namelijk vanaf waar het probleem zit. Wij hebben ons de laatste jaren geconcentreerd op het identificeren van het mechanisme van de vetmalabsorptie bij tevroeggeborenen, bij cystische fibrose en bij leverziekten. De achtergrond hiervan is geweest dat nauwkeurige identificatie van het probleem ons kan helpen om het vervolgens gericht te proberen te behandelen. Wij hebben dit bestudeerd in proefdiermodellen en in geselecteerde patiëntengroepen in het kader van verschillende projecten, gesubsidieerd door onder andere Stichting Technische Wetenschappen, NWO / Zon-MW en KNAW. We gebruiken hiervoor vaak stabiele isotoop methodologie in samenwerking met Frans Stellaard, Henk Elzinga en Theo Boer in ons laboratorium. Het was al bekend dat triglyceriden en fosfolipiden in de darm eerst in stukjes worden geknipt (“vetsplitsing”), waarna zij met behulp van galcomponenten naar de darmcellen kunnen worden getransporteerd, die ze vervolgens opnemen (de “vetzuurabsorptie”). De processen vetsplitsing en vetzuurabsorptie kunnen elkaar niet goed vervangen: als een van beide verstoord is ontstaat vetmalabsorptie.

Is dit type onderzoek eigenlijk relevant? In dit verband eerst een kleine anekdote: toen ik in 1989 twee jaar bezig was op het laboratorium bij Folkert Kuipers en Roel Vonk werd mijn eerste abstract geaccepteerd voor een posterpresentatie op het grootste Amerikaanse congres voor gastro-enterologie. Het betrof onderzoek in hoeverre vetzuren van fosfolipiden die je in het bloed toedient vervolgens in de gal worden uitgescheiden. Door acceptatie van ons abstract had ik een beetje de indruk gekregen dat de wetenschappelijke wereld had zitten wachten tot deze vraagstelling zou worden opgehelderd. Ruim 15 jaar

later kan ik er inmiddels weer met droge ogen over praten. Ik kan u meedelen dat de wetenschappelijke belangstelling voor dit specifieke onderzoek erg bleek mee te vallen, en bovendien verdund werd in een zaal ter grootte van een voetbalveld met zo'n 1200 andere posters. Het betreffende artikel hierover is in 15 jaar tijd slechts 12 keer geciteerd, waarvan ook nog 6 keer door ons zelf. Een ontvullende ervaring. Desondanks is deze eerste expositie aan het internationale wetenschappelijke podium toch erg belangrijk gebleken: het heeft geleid tot internationale samenwerkingen, tot een scherper oog voor relevante vraagstellingen, tot studies en resultaten waar wel veel belangstelling voor is; kortom, het is een stimulans gebleken voor kwaliteit. Het heeft mij ook overtuigd dat het jezelf vragen stellen en vervolgens deze met de juiste aanpak trachten te beantwoorden de manier is om verder te komen in de wetenschap en dus ook in de kindergeneeskunde. Op deze manier is het "verder komen in kennis" te garanderen, maar doelmatigheid of economische utiliteit op korte-termijn ligt soms wat lastiger. Ik vind de vraag "Wat heeft wetenschappelijk onderzoek naar vetabsorptie voor de patiënten opgeleverd?" echter wel degelijk terecht. Ik zal proberen dit kort te schetsen.

Allereerst de tevroeggeboren zuigelingen. In onderzoek uitgevoerd door Edmond Rings en Willem Fetter, toen zij beiden nog in Zwolle werkten, hebben we vastgesteld dat ook deze vorm van vetmalabsorptie berust op een tijdelijk nog lage vetzuurabsorptiecapaciteit. Oudere studies hebben geleerd dat vet uit borstvoeding beter werd opgenomen dan uit kunstmatige (fles-) voeding. In vervolgonderzoek met Hannah Bouter en Henk Woltil in het Martini Ziekenhuis te Groningen, hebben wij vastgesteld dat vetabsorptie van kinderen gevoed met de huidige generatie flesvoedingen inmiddels nagenoeg vergelijkbaar is met borstvoeding. De laatste jaren zijn de samenstellingen van flesvoedingen meer gelijk gemaakt aan die van borstvoeding. We kunnen het vergelijken met het nieuwe inzicht in motoronderhoud: vroeger moest je nieuwe, pasgeboren auto's de eerste ~ 1000 km "inrijden", tegenwoordig hoeft dat niet meer.

De situatie is anders voor cystische fibrose. De ziekte wordt gekenmerkt doordat het zogenaamde CFTR eiwit niet goed aangemaakt wordt en/of niet goed werkt. Dit komt vaak tot uiting o.a. in gestoorde functie van longen, darm en pancreas. De prognose van patiënten met cystische fibrose is de laatste twee decennia met sprongen vooruit gegaan, onder andere door veel betere behandeling van de vetmalabsorptie met enzym-supplement. Vetmalabsorptie bij cystische fibrose berust ten dele op een verminderde vetsplitsing, het afknippen van de vetzuren van de triglyceriden en fosfolipiden, door een verminderde werking van de pancreas. Uit studies in patiënten en in muizen met cystische fibrose hebben wij geleerd dat de vetmalabsorptie niet alleen berust op verminderde vetsplitsing maar ook op een gestoorde vetzuurabsorptie. Het spreekt voor zich dat het toedienen van meer pancreasenzymen dan geen soelaas zal bieden: daar ligt namelijk niet het probleem. Wij weten inmiddels dus in welke hoek we het moeten zoeken, maar we zijn er nog niet helemaal. Wij zullen onze zoektocht naar het mechanisme en mogelijk therapie voortzetten in verdere samenwerking met de groep van Hugo de Jonge in Rotterdam.

De derde categorie patiënten met verminderde vetabsorptie wordt gevormd door kinderen met leverziekte. Vooral cholestatische leverziekten, waarbij de vorming van gal door de

lever is verminderd, gaan gepaard met een verminderde opname van de voedingsvetten. Wij zien veel van deze patiënten door het kinderlevertransplantatie programma in Groningen. Een oplossing voor de vetmalabsorptie bij de patiënt met leverziekte is zeer gewenst: verbetering van de voedingstoestand verbetert de prognose van leverpatiënten en kan tijdswinst geven ten aanzien van de noodzaak tot levertransplantatie. De recente toename in wachtlijst voor levertransplantatie maakt de wenselijkheid van adequate behandeling alleen nog maar groter. Hoe zit het nu met gal en vatabsorptie. Gal bevat verschillende componenten die helpen om de gesplitste vetten in de darm te transporteren naar de darmwand. De laatste jaren hebben wij binnen het Research Laboratorium Kindergeneeskunde de effecten van gestoorde galvorming op de vetabsorptie bestudeerd. Een deel van de proefdierstudies heeft informatie opgeleverd die inmiddels al in patiëntenstudies is of zal worden toegepast. Een recent voorbeeld: op basis van het promotieonderzoek van Anniek Werner hebben wij geleerd dat de essentiële vetzuren uit de voeding bij deze leverziekten veel beter beschikbaar komen als je ze in de vorm van fosfolipiden aanbiedt en niet als triglyceriden. Fosfolipiden staan sowieso erg in de belangstelling anno 2006. gal- en leverfosfolipiden blijken betrokken bij het ontstaan van specifieke leverziekten. Bovendien, fosfolipiden in de voeding lijken therapeutisch te kunnen zijn, overigens via een nog volstrekt onduidelijk mechanisme. U begrijpt dat u zich geen zorgen over ons hoeft te maken, wij gaan ons vast niet vervelen, en ik voorzie verdere klinische consequenties in de nabije toekomst.

Onze concentratie op de vetabsorptie heeft ons ook blootgesteld aan serendipiteit, m.a.w. je vindt iets of belandt ergens waar je niet primair naar op zoek was. Dat is zo iets als: ik studeer geneeskunde, wil kinderarts worden en onderzoek gaan doen, en op een dag realiseerde ik me dat ik de ontlasting van je eigen pasgeboren dochter in het laboratorium stond te analyseren omdat ik op een of andere manier in vetabsorptie-onderzoek was beland. Ter geruststelling van iedereen die onze Esther hier op de voorste rij ziet zitten: deze gebeurtenis speelt ~10 jaar geleden. Bovendien, het is het enige materiaal dat zij ooit heeft hoeven inleveren voor de wetenschap. De analyse van Esther's ontlastingsluier leerde ons iets waar we helemaal niet naar op zoek waren en dat uiteindelijk geleid heeft tot een heel nieuwe onderzoekslijn in ons laboratorium. Een compleet onverwachte bevinding bij analyse van de luier leidde tot een nieuwe hypothese, namelijk dat het verlagen van vetabsorptie een therapie kan zijn bij stapeling in het lichaam van vetoplosbare stoffen zoals ongeconjugerd bilirubine. Ongeconjugerd bilirubine is verantwoordelijk voor de gele verkleuring van pasgeborenen, waardoor zij soms tijdelijk behandeld moeten worden met blauw licht, oftewel fotherapie. In patiënten met de zeldzame ziekte van Crigler Najjar is sprake van een blijvende stapeling van deze stof, waardoor patiënten levenslang afhankelijk blijven van therapie. Wij hebben inmiddels vastgesteld dat het remmen van vetabsorptie, dus het "maken van vetmalabsorptie" inderdaad een manier kan zijn om dergelijke vetoplosbare stoffen uit het lichaam kwijt te raken. Vorige week is het eerste proefschrift in dit onderzoek verdedigd door Anja Hafkamp op basis van een projectsubsidie van het Najjar Fonds. Het vervolg hiervan is gaande in het promotie-onderzoek van Frans Cuperus, in samenwerking met onderzoeksgroepen in Praag, Triëst en Seattle. Het illustreert dat op weg gaan naar je bestemming je heel mooie, onverwachte routes en vergezichten kan opleveren. Tot zover vet en de kunst van motoronderhoud in het kader van beter worden en beter maken. Dan nu deel 2.

Kindergeneeskunde en de kunst van motoronderhoud.

Wat hebben deze wetenschappelijke activiteiten op vetabsorptie nu met de klinische praktijk van of het onderwijs in de kindergastro-enterologie en de kindergeneeskunde te maken? Ik wil de algemene kindergeneeskunde vergelijken met de triglyceriden in ons voedsel en met de brandstof voor de motor: zij zijn kwantitatief het belangrijkste type vet in onze voeding, niemand kan zonder. Een goede kok kan met triglyceriden smakelijke maaltijden bereiden. Eerste kooklessen bestaan vaak uit het leren bakken van een ei (bij sommigen blijft het hierbij), en daar zijn triglyceriden in de vorm van olie of boter vaak erg handig voor een smakelijk resultaat. Parallel hieraan: vanuit de algemene kindergeneeskunde kan het vak ook goed worden aangeleerd aan studenten en aan kinderartsen in opleiding.

In het gebruikelijke voedingspatroon bevinden zich de vetoplosbare vitamines ook grotendeels in associatie met triglyceriden. Binnen de metafoor: bijzondere, op zichzelf relatief zeldzame aandoeningen presenteren zich primair binnen de algemene kindergeneeskunde. Het maakt de algemene kindergeneeskunde daarom ook tot een breed en uitdagend vak. Het is de brandstof om de motor te laten draaien.

De subspecialisaties en aandachtsgebieden binnen de Kindergeneeskunde vergelijk ik met fosfolipiden en met de andere typen vet in een motor. Fosfolipiden zijn nodig voor differentiatie, voor ontwikkeling. Net zoals er inmiddels vele subspecialismen zijn binnen de Kindergeneeskunde zijn er ook vele soorten fosfolipiden, elk met een eigen vetzuurprofiel en kopgroep, en afzonderlijke vetten voor verschillende posities in de motor. Zoals gezegd, fosfolipiden zijn ook vaak de “dragere” van essentiële vetzuren, zodat deze hun gespecialiseerde functies kunnen uitoefenen. Ik heb nog een rol over, namelijk die van kinderarts-onderzoeker. Laten we die aan de essentiële vetzuren koppelen. Als we teveel essentiële vetzuren hebben in ons dieet worden ze opgestookt, c.q. afgebrand, zij functioneren dan alleen maar als brandstof. Naar mijn mening is het gevaar van een deficiëntie echter reëler, een tekort aan essentiële vetzuren en met name aan arts-onderzoekers. Zoals gezegd, het kenmerk van essentiële vetzuren is dat zij niet door het lichaam zelf gemaakt kunnen worden. Parallel hieraan, wetenschappelijke expertise ontstaat niet spontaan, zij moet van extern gehaald worden, er moet opgeleid en aangeleerd worden. Ik ben van mening dat het wetenschappelijk leren denken en zelf verrichten van wetenschappelijk onderzoek een andere opleiding vergt dan de huidige (standaard) geneeskunde- of kindergeneeskundeopleiding. Doorgaande groei en differentiatie binnen de kindergeneeskunde, het rijden op weg naar de bestemming, vergt een actief opleidingsbeleid, met de blik naar buiten gericht. Net zo min als bij essentiële vetzuren hoeft het hele dieet hieruit te bestaan, niet alle kinderartsen moeten zo nodig wetenschapper worden. Als we het motoronderhoud van de kindergeneeskunde echter alleen maar zouden beperken tot benzine tanken worden we vroeg of laat geconfronteerd met stilstand, letterlijk en figuurlijk. Als uw dashbordlampje van motoroliepeil begint te branden zal benzine tanken u niet helpen. U heeft niet alleen wat anders nodig dan benzine, ook de vulopening zit op een andere plek.

Binnen de kindergeneeskunde is de laatste jaren het concept van “metabolic programming” populair geworden, d.w.z. expositie aan een omgevingsfactor tijdens een vroege, kritische fase in de ontwikkeling heeft verregaande consequenties voor het functioneren en kunnen adapteren van een individu op latere leeftijd. Ik leen dit concept even. Mijn hypothese is dat het blootstellen van artsen aan en aanleren van wetenschappelijke vaardigheden ook een vergelijkbare kritische periode kent, in goed Nederlands een “window of opportunity”. Een kritische periode met als kenmerk: des te vroeger des te beter. In dit kader ben ik een groot voorstander van het gedachtegoed van de Junior Scientific Masterclass binnen onze Faculteit, destijds geïnitieerd door Prof. Hauw The en recent verder geprofessionaliseerd door Prof. Hanneke Kluin-Nelemans. Mijn advies aan studenten geneeskunde is dan ook: stel jezelf bloot aan wetenschappelijk onderzoek binnen een goede onderzoeksgroep, zoek training om goede vragen te leren stellen en aan te pakken. Naar mijn mening neemt het rendement van initiële wetenschapstraining af naarmate iemand al meer opgeleid is binnen de geneeskunde. Vergelijk het voor het gemak met skiën: hoe hoger de leeftijd waarop met skiën begonnen wordt, hoe lager de kans is dat de techniek tot in de puntjes beheerst gaat worden. In dit kader bepleit ik dan ook een gedegen wetenschappelijke training afgerond met een promotie (een wetenschappelijk “rijbewijs”), idealiter voordat begonnen wordt met klinische activiteiten in het kader van een specialistische vervolgopleiding. Als je eenmaal benzine bent geworden, zit een carrière als motorolie er niet meer in. In een vroegere fase, tijdens de olieraffinage, is echter nog sturing mogelijk.

Hoogdravende woorden, maar nu even praktisch. De medische en specialistische opleidingen in Nederland behoren tot de langste ter wereld. Een trend van de laatste 2 decennia is volgens mij een verdere klinische sub- en subspecialisatie, met als gevolg nog langere opleidingstermijnen. Hoe nuttig ook, sub- en subspecialismen lopen het risico te vervallen tot kleine ministaatjes van expertise met een eigen taal en cultuur, en soms zelfs met een eigen Vreemdelingenbeleid. We kunnen dit volgens mij niet goed uitleggen, niet altijd aan elkaar binnen de geneeskunde, maar al helemaal niet aan zieke kinderen met hun ouders.

Ik bepleit een andere differentiatie binnen de geneeskunde, namelijk differentiatie tot artsen met patiëntenzorgexpertise, onderwijsexpertise of onderzoeksexpertise. Ik zou dit willen noemen een “trans-differentiatie”, dwars door alle specialismen van de geneeskunde heen. Andere landen gaan ons hierin voor. Een dergelijke transdifferentiatie staat hopelijk ook toe om ieders specifieke kwaliteiten en wensen, al dan niet door levensfase bepaald, beter te herkennen en erkennen. Ik heb zojuist stilgestaan bij kinderartsonderzoekers, maar ik zie ook uitdagingen voor kinderartsen met een specialisatie “patiëntenzorg”, bijvoorbeeld bij transitie van patiënten van de kindergeneeskunde naar specialisten voor volwassenen, en in het bruggen slaan tussen de academische en niet-academische geneeskunde. Het geneeskundige klimaat is wellicht nog niet rijp voor een dergelijke transdisciplinaire differentiatie in de geneeskunde. Ik verwacht echter dat de feminisering van de geneeskunde dit op korte termijn zal doen veranderen, waarschijnlijk als eerste binnen de kindergeneeskunde, op grond van de huidige vrouw/man verhouding onder kinderartsen in opleiding. Uiteraard is dit een spannende uitdaging, zeker in het huidige krachtenveld van economisering van zorg, van doelmatigheid, en van het dualisme

waarmee de maatschappij momenteel tegen de geneeskunde en haar beoefenaars aankijkt. In het kader van “beter worden en beter maken” van geneeskunde en/of kindergeneeskunde zie ik echter veel mogelijkheden voor transdifferentiatie. Ik ga er vanuit dat dit ook juist voor patiënten en hun ouders beter kan worden, en dat het ons een transparantie toestaat naar partijen die direct of indirect bij de gezondheidszorg zijn betrokken.

Gezonde voeding vereist een goede balans tussen triglyceriden, fosfolipiden, en essentiële vetzuren. Zo is het ook in de geneeskunde en in de kindergeneeskunde: zonder een goede balans tussen algemene en subspecialistische kindergeneeskunde, en tussen patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek raakt de bestemming makkelijk uit zicht. Laten wij zoeken naar de balans, juist als de omstandigheden steeds wijzigen. Dan kunnen wij beter worden en beter maken.

Dankwoord.

Tenslotte enige woorden van dank. Volgens de instructies voor het houden van een oratie dient de oratie (citaat) “beperkt te worden tot “de wetenschap”. Aan het eind mogen geen dankzinnen worden uitgesproken “(einde citaat). U begrijpt dat ik een dergelijke aansporing niet naast mij neer kan leggen.

Ik wil het College van Bestuur van deze Universiteit, de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Groningen, en de Faculteit der Medische Wetenschappen bedanken voor de benoeming en voor de ondersteuning die wij hebben gekregen. In de meeste oraties wordt de benoeming geïnterpreteerd als in de betreffende persoon gesteld vertrouwen. Het risico op teleurstelling wordt echter niet zozeer bepaald door mij, maar vooral door uw verwachtingen. Ik kan u overigens wel verzekeren mijn best te zullen doen.

Ik prijs mij gelukkig met veel opleiders, zowel in verleden als heden, die ik graag wil bedanken. In dit rijtje hoort zeker thuis professor John Fernandes. Ik heb nooit helemaal begrepen dat hij binnen 2 weken nadat hij mij had aangenomen met pensioen ging. Directe collega's van mij zeggen dit echter heel erg goed te kunnen begrijpen. Ook na zijn emiritaat is John Fernandes voortdurend stimulator en coach geweest. Ik wil hartelijk bedanken Charles Bijleveld, momenteel geridderd bosbouwer in Fleringen, maar in een vorige carrière kinderarts-gastro-enteroloog in deze stad en een belangrijke opleider van mij. Mijn dank gaat uiteraard ook naar Pieter Sauer, die mij vanmiddag hier introduceerde. Pieter heeft voortdurend gefaciliteerd en gestimuleerd bij de differentiatie tot kinderarts-onderzoekers en bij de samenwerking tussen kliniek en laboratorium. Dit brengt mij bij een andere opleider: Folkert Kuipers, die vanaf de 1e kennismaking in de catacomben van Bloemsingel 10 tot op de dag van vandaag continu het belang heeft onderkend van het opleiden van artsen tot zelfstandig onderzoeker (en niet tot artsen die alleen maar laboratoriumbepalingen kunnen aanvragen). Ik kijk met plezier terug op en vooruit naar brainstormen over slimme nieuwe proeven. Wij doen dit vooral als resultaten van experimenten zich niks aantrekken van onze hypothesen. Dat gebeurde nog wel eens, en zal gelukkig ook wel blijven gebeuren. Een andere opleider van mij op vele terreinen, wellicht zonder dat hij het zelf altijd beseft, Rick Havinga: dank.

Ik denk ook met genoeg terug aan mijn opleiding door twee kleine, grote mannen in de Nederlandse kindergeneeskunde, Hugo Heymans en Jan Kimpen. Dennis Vance, mijn opleider tijdens mijn post-doc periode in Edmonton, en Bert Groen uit Amsterdam zijn vanaf onze eerste ontmoetingen zeer invloedrijke opleiders en vrienden van mij geweest, en ik ben hun dankbaar. Don Ostrow from Seattle has been very helpful since we entered the scientific field of bilirubinology. It is my great pleasure that you are here today. I think we can be pleased with what has been accomplished so far. I expect, however, that the best bilirubin experiments are yet to come. Edmond Rings, collega en vriend. Ik ben je uiteraard dankbaar voor de jarenlange stimulerende samenwerking op allerlei terreinen. Ik houd andere vriendelijke woorden nog even onder mijn strakke pet omdat ik niet weet wat je nog meer voor mij in petto hebt.

Mijn andere collega's van de Kindergastro-enterologie, René Scheenstra, Ekkehard Sturm, Frank Bodewes en Patrick van Rheenen. Allemaal verschillend en samen een prachtig en productief team met hart voor kwaliteit. Dit geldt ook bij uitstek voor de vele collega's betrokken bij de kinderlevertransplantaties, wat misschien wel het beste voorbeeld is van het patiëntgericht aanwenden van uiteenlopende, gespecialiseerde expertise ten behoeve van ernstig zieke kinderen. Een speciaal woord van waardering in dit verband aan de coördinator van de werkgroep Levertransplantatie, Maarten Slooff. Niet omdat hij coördinator is, maar wel omdat hij zoon van een kinderarts is.

Beter worden en beter maken. Mijn vriend Zemin Yao leerde mij tijdens mijn postdoc periode: er is maar een omstandigheid waarin je niet beter kunt worden of beter kunt maken, en dat is een omgeving waarin je je niet omringd weet door kritische mensen. Kritische mensen bepalen de cultuur van willen weten en onderzoeken, van het stapje extra zetten voor die ene patiënt, van het niet genoeg kunnen nemen met het "niet beter" worden. Het moge duidelijk zijn dat kritische zin stimulerend en activerend is. Binnen de Kindergeneeskunde, zowel in het Research Laboratorium als in de kliniek kom ik vele dergelijke positief-kritische mensen tegen, die bijdragen aan beter maken en aan beter worden. Op enig moment hebben zij ooit gekozen voor kindergeneeskunde en/of voor research in de kindergeneeskunde. Het is een uitdaging om dat initiële gevoel, dat wellicht inmiddels al jaren oud is, te kunnen blijven aanboren en toepassen in een cultuur van beter maken en beter worden. Ik wil graag gezamenlijk die uitdaging aangaan.

Lieve Pa, Frans en Ria, alle andere familie: wat fijn dat jullie er allemaal zijn. Ma ontbreekt hier; zij is inmiddels op haar Bestemming aangekomen: wat zal ze het daar goed hebben.

Esther en Daniël, ik schat jullie in op tussen de 5 en 7 bitterballen straks. Het is bijna zover ...

Lieve, lieve Deborah. Zo blijven dan Esther, Daniël en jij, deze drie, maar de meeste van deze is de liefde.

Ik heb gezegd.