

# Hoofdstuk 9

Samenvatting voor wie niet met het onderwerp vertrouwd is



## Samenvatting voor wie niet met het onderwerp vertrouwd is

Bloedplaatjes – ook wel trombocyten genoemd – zijn kleine celfragmenten (5 micrometer in doorsnede) in bloed. Ze spelen een belangrijke rol bij de eerste fase van de bloedstolling. Nu is bloedstolling bij een beschadiging van een bloedvat die leidt tot een bloeding natuurlijk een goede zaak, maar soms zijn er beschadigingen van bloedvaten die niet direct aanleiding geven tot een bloeding. Zo'n beschadiging van de bloedvatwand is bijvoorbeeld atherosclerose. Als bloedplaatjes op of in de buurt van zo'n vaatwandbeschadiging bijdragen aan het ontstaan van een bloedstolsel dan kan er een afsluiting van dat bloedvat optreden. Het gevolg daarvan kan zijn dat het weefsel, dat door dat bloedvat wordt voorzien van zuurstof en voedingsstoffen, sterft of minder goed gaat functioneren. Zoiets is het geval bij een hartinfarct, een herseninfarct (een beroerte), of etalagebenen. Deze ziekten worden samen kortweg hart- en vaatziekten genoemd.

Nu is het om allerlei redenen aannemelijk dat bloedplaatjes niet alleen een rol spelen bij de uiteindelijke bloedstolselvorming, maar ook al bij de beschadiging van de bloedvaatwand zelf. Het is buitengewoon lastig om de wijze waarop en de mate waarin dat zo is bij mensen goed te onderzoeken. Dat komt doordat de activiteit van bloedplaatjes buiten het lichaam niet eenvoudig te meten is. Bloedplaatjes kunnen bijvoorbeeld alleen maar onderzocht worden na bloedprikken, en juist dat prikken (= fors beschadigen van een bloedvatwand!) gaat al gepaard met een verandering van de activiteit van de bloedplaatjes.

In dit proefschrift is eerst nagegaan met welke testen toch iets over de activiteit van bloedplaatjes kan worden gezegd (hoofdstuk 2A). Uiteindelijk hebben we gekozen voor een techniek die flowcytometrie heet. Die techniek komt erop neer dat snel (tot wel 1000 bloedplaatjes per seconde) vier eigenschappen van ieder individueel bloedplaatje kunnen worden gemeten. Deze vier eigenschappen zeggen iets over de activiteit ('geactiveerdheid') van die bloedplaatjes (hoofdstuk 2B). In de rest van dit proefschrift gebruikten we deze techniek om onderzoek te doen naar bloedplaatjesactiviteit bij verschillende groepen mensen *die geen hart- en vaatziekten hebben*, om iets te weten te komen over de betrokkenheid van bloedplaatjes bij het optreden van vaatwandbeschadiging bij deze groepen.

In de eerste plaats onderzochten we postmenopauzale vrouwen die het vrouwelijk geslachtshormoon gebruiken (met of zonder het zwangerschapshormoon). Het werd eind jaren '90 namelijk duidelijk dat zij een *licht* verhoogd risico hebben op het ontstaan van hart- en vaatziekten ten opzicht van vrouwen die deze hormonen niet gebruiken. Er was toen al wel vrij veel bekend over de invloed van het vrouwelijk geslachtshormoon op andere delen van de stolling, maar nog niet zoveel over het effect ervan op bloedplaatjes (hoofdstuk 3A). Uit het onderzoek dat wij deden kan je concluderen dat voornamelijk gecombineerde hormoontherapie (met het vrouwelijk geslachtshormoon en het zwangerschapshormoon) aanleiding geeft tot activering van bloedplaatjes. Misschien draagt deze activering bij aan het iets verhoogde risico op hart- en vaatziekten in deze groep (hoofdstuk 3B).

Een andere groep mensen, met een zeer sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten, zijn patiënten wier nierfunctie moet worden vervangen door hemodialyse. Er zijn zeer veel verschillende vormen van hemodialyse. Nu weten we

uit groot onderzoek dat het uiteindelijke effect van verschillende vormen van hemodialyse op het ontstaan van hart- en vaatziekten niet verschillend is. Dat is op z'n minst vreemd, want van de ene vorm is bekend dat er veel ontstekingsmechanismen worden geactiveerd terwijl door de andere juist weinig ontsteking wordt veroorzaakt. Dat wordt respectievelijk bioincompatibel en biocompatibel genoemd. Tot dusverre werd deze eigenschap eigenlijk vooral toegeschreven aan de dialysemembraan, en wij onderzochten het verschil in effect op bloedplaatjes van een biocompatibele en een bioincompatibele membraan. De biocompatibele membraan bleek in dat onderzoek het meeste plaatjesactivering te geven (hoofdstuk 4). Enerzijds een onverwacht resultaat, anderzijds zou dat een verklaring kunnen zijn voor het niet vinden van verschil in optreden van hart- en vaatziekten: wat je wint met ontstekingsremming verlies je weer met bloedplaatjesactivatie. In ieder geval zou het aanleiding kunnen zijn om nieuwere dialysemembranen zo te ontwikkelen dat ook naast ontsteking ook bloedplaatjesactivatie binnen de perken blijft.

Ook mensen met een geringe achteruitgang van de nierfunctie hebben al een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. We onderzochten of in deze groep al verhoogde activiteit van bloedplaatjes waarneembaar was. Het bleek dat naar mate de nierfunctie verder verslechterde de activiteit van bloedplaatjes toenam. Dus ook in mensen met een milde nierfunctieachteruitgang *zonder hart- en vaatziekten* vonden we al grotere activiteit van bloedplaatjes (hoofdstuk 5). Nu zijn er wel middelen om bloedplaatjes te remmen. Het bekendste daarvan is aspirine (het 'kinderaspirientje'). Dit middel heeft bijwerkingen en er zijn soms patiënten die – ondanks het gebruik ervan – toch hart- en vaatziekten krijgen. Om die reden is het interessant om te onderzoeken of er ook andere behandelingsstrategieën een gunstig effect op bloedplaatjes hebben. In laatstgenoemde groep onderzochten we of een combinatie van geneesmiddelen (cholesterolverlagers en vitamines) zo'n gunstig effect konden bewerkstelligen. De bloedplaatjesactiviteit bleek zeer weinig af te nemen, eigenlijk te weinig om daaraan stevige conclusies te kunnen verbinden.

Samengevat heeft het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift een steentje bijgedragen aan het ophelderen van de vraag of en zo ja hoe en bij wie bloedplaatjes een rol zouden kunnen spelen bij het *ontstaan* van atherosclerose. Eigenlijk is deze vraag alleen maar te beantwoorden in grootschalig *epidemiologisch* onderzoek. Dit proefschrift geeft richting aan het ontwerpen van zo'n grootschalig onderzoek. Daarnaast zijn er allerlei vervolgvragen. Die betreffen in de eerste plaats de *werkelijke* betekenis van de uitkomsten in de dagelijkse praktijk, en in de tweede plaats het *precieze mechanisme* van de bloedplaatjesbetrokkenheid. Vervolgens zijn er nog allerlei andere behandelingsstrategieën denkbaar die via beïnvloeding van bloedplaatjesactiviteit een gunstig effect op het ontstaan van hart- en vaatziekten zouden kunnen hebben. Voor het beantwoorden van deze vraag is grootschalig *klinisch* onderzoek noodzakelijk.

# Hoofdstuk 10

Langs de lijn ...



## Langs de lijn ... .. en op het veld

Zonder medewerking, aanmoediging en steun van velen zou dit proefschrift er niet zijn geweest. Het zou getuigen van overmoed om te suggereren dat allen in dit als dankwoord bedoelde stukje recht zou kunnen worden gedaan. Lees dus zo dit tekstje niet.

In de eerste plaats ben ik de proefpersonen zeer veel dank verschuldigd. Zij kwamen niet alleen op gezette tijden herhaaldelijk naar het VUmc, maar moesten omwille van dit onderzoek ook tegen een vrij ouderwets aandoend bloedafnamesysteem inclusief een relatief dikke naald kunnen. Kliederen kon niet altijd worden voorkomen...

Met mijn beide promotores, die elk op hun geheel eigen wijze hebben bijgedragen aan dit proefschrift had ik het niet beter kunnen treffen. Iedere zin die ik hier nog aan wijd doet eigenlijk afbreuk aan hun ijver voor mij, maar ik kan het toch niet laten. Coen, dat glas cognac aan de Boerhaavelaan, ongeveer een decade geleden, heeft een lange nawerking gehad. Ik heb buitengewoon veel van je geleerd, zowel binnen als buiten het onderzoek, zowel binnen als buiten de interne geneeskunde. Je was in 1993 uitgenodigd om me te temmen. Dat is ten dele gelukt. Peter, jij vond het in 1992 blijkbaar nodig dat ik getemd moest worden. Ik weet niet precies waarom juist *jij* dat nodig vond, in ieder geval is onze eerste ontmoeting ons beiden bijgebleven. Jouw oog voor de grote lijn en je vaardigheid om mensen in gezamenlijkheid tot hoogte te brengen zijn voor mij zeer inspirerend. Ik hoop van jullie beiden nog veel op te steken: levenslang leren, nietwaar?

De leden van de leescommissie – prof.dr. De Groot, prof.dr. Kramer, prof.dr. Van der Meer, dr. Mijatovic, prof.dr. Prins en prof.dr. Ter Wee – ben ik dankbaar voor de aandacht die ze aan mij en aan het proefschrift hebben willen geven.

Hoe zorg je ervoor dat een dokter in een laboratorium niet al het glaswerk omgooit en ook nog iets nuttigs achter een ouderwets FACS-apparaat kan? Huur Guus Westra in! Wat een geduld en een koelbloedigheid kan hij ten toon spreiden wanneer hij iemand iets uitlegt ('nou, ik weet zelf ook niet meer precies hoe het moet, maar we zullen eens even gaan kijken' ☺). Overigens, dankzij de gastvrijheid van Angelika Dräger heb ik menig uurtje in aangenaam – wisselend – gezelschap op het FACS-lab doorgebracht. En passant pikte ik ook nog op hoe je een kwaliteitslabel voor laboratoria in de wacht sleept: een moordtijd!

En dan maar oefenen: cardiologie, cardiochirurgie en intensive care - gelukkig kon ik daarvoor bij jullie terecht. Vanaf nu is de functie van Piet Trombocyt vacant.

Marchien en Hilde: door jullie ben ik er ook achter gekomen dat er zoiets bestaat als een Douglas-bon. Bloed op de vloer maak je het beste schoon met lauwwarm water (*zonder* toevoegingen). Dank voor jullie hulp en de medewerking op de polikliniek gynaecologie!

Inge en Muriël: dank dat ik via jullie onderzoek heb mogen doen onder de dialysepatiënten toevertrouwd aan de afdeling nefrologie. Het inpassen van een correct bloedafnameschema in een werkdag gevuld met van alles en nog wat bleek geen sinecure, uiteindelijk is het toch gelukt om voldoende te verzamelen.

Prabath: niet te stuiten enthousiasteling. Dank voor je gastvrijheid in het ATIC-onderzoek. Als jij soms last van je schouder had (!) rinkelde ik weer met buisjes door de gang. Ingrid, uiteindelijk ben jij als enige het openbloedafname-met-vleugelnaaldsysteem echt meester geworden: dank voor je hulp! Frans, waar jouw wiskundebergketen een top heeft, heeft de mijne een dal. Dankzij die complementariteit zijn we een stukje verder gekomen.

Op de geestdrift van enkele studenten heb ik gedurende het onderzoek mogen rekenen. Christiaan en Dirk: dank en het ga jullie goed!

Sonja, jouw onderzoek sloeg af in de richting van de stammoeder der trombocyten: Mega. Gezamenlijk hebben we heel wat nachtelijke uurtjes zitten studeren (op ordners vol artikelen) en musiceren (jij hield de pieper vast). Gaan we ooit nog eens naar Houthalen?

René, dankzij jouw nauwgezetheid en volledigheid ben ik een trede – nee, een touwlengte – hoger gekomen in het systematisch zoeken van literatuur. Mag ik je in de toekomst wellicht nog eens iets vragen?

Jan, dank voor alle aandacht die je me vanaf 1992 hebt geschonken. De volgende keer kom ik voor het clavichord...

Nicoline, veel dank voor de begeleiding in de 'laatste fase'. Ik hoop – met velen – dat de hortus (van de VU welteverstaan) vrucht blijft dragen!

Kamergenoten spelen in het leven van menig promovendus een grote rol (althans in dankwoorden van 5 van 10 (vanzelfsprekend aselect gekozen) proefschriften). Ik weet niet meer precies hoeveel kamergenoten ik in de afgelopen jaren gehad heb, daarom breid ik het uit tot teamgenoten, zowel binnen de afdeling Interne Geneeskunde, als daarbuiten. Dank voor jullie vertrouwen, steun en belangstelling in en voor dit niet-wereldschokkende werk. Het zij me vergund bij twee van jullie stil te staan: Jos en Yvo - zonder jullie gaat het niet.

Lieve (schoon-)familie en vrienden, de hoe-gaat-het-met-je-proefschrift-episode wordt langzamerhand afgesloten. Dank voor de support. Meer in het bijzonder: mam en (in herinnering) pap - gelukkig kan ik wat ik van jullie meekreeg op allerlei terreinen van mijn leven goed gebruiken. Wat zeg ik? *Ons* leven: Wietske, Hilbrand en Annette houden mij in afhankelijkheid gaande!