

# **Fysiologie, panta rhei en plaatjes**

Mijnheer de Rector, Dames en Heren,

Wanneer ik de afgelopen maanden aan mensen vertelde dat ik op vrijdag 21 juni mijn afscheidsrede zou houden, werd er vaak spontaan gereageerd met: “Ah, ... de langste dag”. Het was duidelijk dat dit idee in donkere wintermaanden bij velen een gevoel van blijdschap opriep, en verwachting aan een mooie zomer.

Vandaag bent U hier met een zomers gevoel. Dat komt niet alleen door de zonne-warmte en het groen van de bomen. Ook de lengte van een dag kan onze stemming beïnvloeden. Hierbij is in onze hersenen een boodschapper- of signaal-molecuul actief dat ook gebruikt wordt door de kleinste cellen in ons bloed.

Deze rede bevat vijf onderdelen. Eerst zal ik U de drie begrippen in de titel verduidelijken. Vervolgens besteed ik aandacht aan de Medische Fysiologie, en het onderwijskundig belang van dit vakgebied om aankomende artsen een eerste hulp te bieden bij het leren van integratief, geneeskundig denken. Als derde komt het translationeel wetenschappelijk onderzoek aan bod waarvoor de afdeling fysiologie een belangrijke platform-functie vervult. Als vierde vertel ik U kort hoe bloed-plaatjes bleven stromen, en hoe ik ook in Amsterdam met deze plaatjes bezig mocht blijven. Tot slot enkele woorden van dank.

## **Toelichting titel**

Fysiologie, Dames en Heren, kan uit het Grieks vertaald worden met: functie-leer. Hoe werkt ons lichaam, maar vooral, hoe werkt het als één geheel, in harmonie.

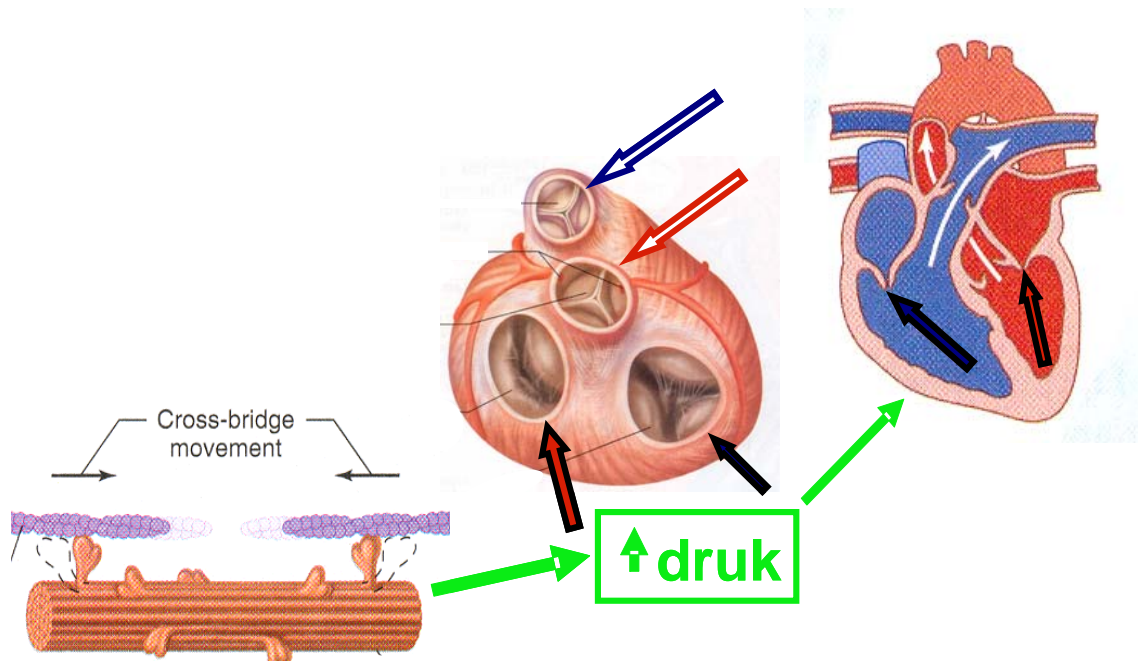
Wanneer we bijvoorbeeld lopen of een bal vangen, hoe werken dan onze spieren, zenuwen, zintuigen, en andere weefsels in onderlinge wisselwerking? Hoe zorgen hart, longen, nieren en bloedvaten er in samen-spel voor dat we een balletje kunnen blijven opgooien, en dat overal in de miljarden cellen van ons lichaam energie kan blijven stromen en kan worden omgezet in leefbare en bruikbare vormen?

Dit leren studenten geneeskunde, en anderen, tijdens de bachelor-fase van hun studie.

Na mijn eigen studie geneeskunde, en na een jaar te hebben gewerkt als huisarts, heb ik mij de afgelopen 37 jaar met dit boeiende vakgebied mogen bezig houden.

Fysiologie, hoe werkt ons lichaam, heeft vooral te maken met processen in de tijd. Een voorbeeld is de pomp-werking van het hart, waardoor bloed door onze weefsels kan stromen.

*Figuur 1* toont in het plaatje rechtsboven schematisch het uitpompen van bloed door het hart, aangegeven met de witte pijlen. Deze pomp-actie begint, zoals getoond in het plaatje linksonder, met een nauwkeurig getimede activering van motor-moleculen in de hartspier-cellen. Dit leidt tot kracht-ontwikkeling in spiervezels in de wand van de twee hart-kamers, waardoor de druk in deze kamers stijgt. Hierdoor sluiten eerst de kleppen van de instroom-openingen, aangeduid met de zwartomrande pijlen. Dit voorkomt terug-stroom. Is korte tijd later de druk voldoende toegenomen, dan openen de uitstroom-kleppen, aangeduid met de witte pijlen, en stroomt een deel van het bloed de slagaders in.



*Figuur 1: Pomp-werking van het hart: tijdsverloop verduidelijkt met drie plaatjes verbonden door "tijd-pijlen" (plaatjes gemodificeerd uit Vander)<sup>1</sup>*

Plaatjes helpen in het onderwijs om functionele gebeurtenissen in de tijd te verduidelijken, zoals hier met de groene “tijd-pijlen”. Kleuren worden liefst zo consistent mogelijk gebruikt, bijvoorbeeld blauw voor zuurstof-arm bloed. Ook moleculaire processen zijn met kleurrijke plaatjes makkelijker uit te leggen en beter te onthouden.

Naast didactische plaatjes, hebben nog andere plaatjes een rol gespeeld in mijn loopbaan. Deze plaatjes stromen door ons lichaam in een vloeistof die “warm, rood, nat en lief” genoemd kan worden.<sup>2</sup> Op deze bloedplaatjes, en hoe zij zich gedragen in stromend bloed, ben ik in Maastricht gepromoveerd.<sup>3</sup>

Ook hier in Amsterdam mocht ik, naast vele andere onderzoeks-thema's, betrokken blijven bij deze oude liefde. En ook voor mij gold: “en ik raak er nooit mee klaar”.<sup>2</sup> Op de voorflap van dit boek zegt de schrijver ook: “Ik ben te zeer onder de indruk van de schoonheid en complexiteit van de natuur”.

Als derde begrip treft U in mijn titel de bekende kernspreuk uit de oud-Griekse filosofie: “Panta Rhei”. Dit betekent letterlijk: alles stroomt. Alles in onze relatieve wereld van worden is altijd aan het veranderen en in beweging.

Het Griekse woord “Rhei” is ook aanwezig in de leeropdracht die ik 20 jaar geleden kreeg als bijzonder hoogleraar aan de Technische Universiteit Eindhoven.<sup>4</sup> Deze opdracht luidde toen: “Fysiologie, in het bijzonder in relatie tot stroming en reologie”, daarbij doelend op het gedrag van bloed in en buiten het lichaam.

Echter, “Panta Rhei” is evengoed van toepassing op de leeropdracht die ik de afgelopen bijna 19 jaar heb mogen vervullen hier in Amsterdam, namelijk de volle breedte en diepte van de Fysiologie.

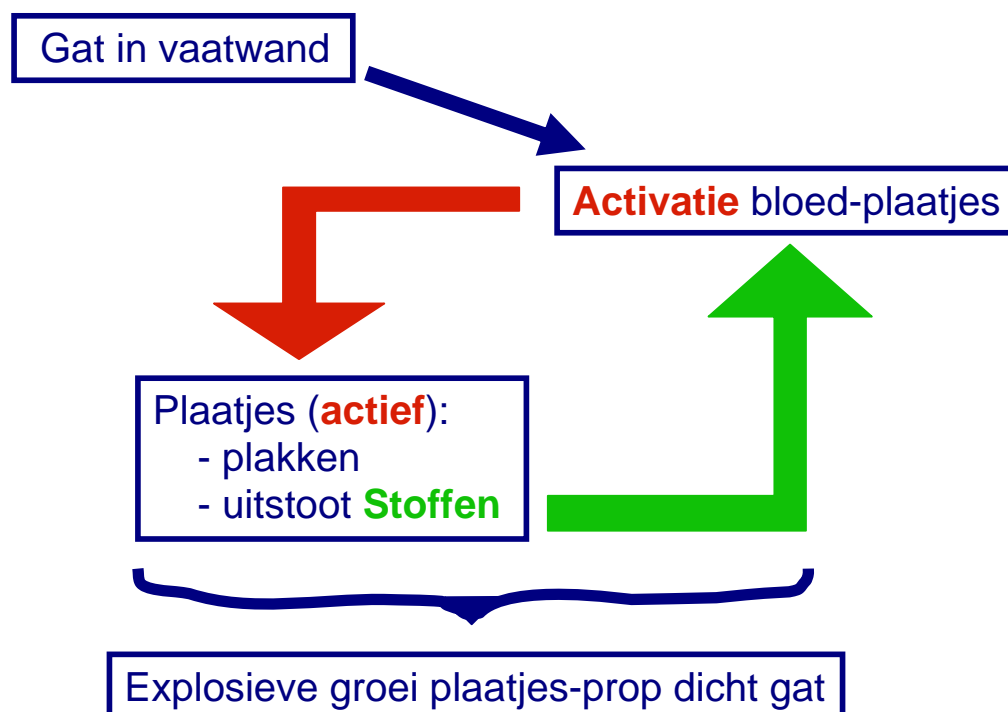
Deze levenswijsheid geldt ook voor het stromen van de adem, van voedsel en vocht in het lichaam. Maar evenzeer voor de bewegingen van cellen, zoals het patrouilleren van witte bloedcellen door onze weefsels. Op moleculair niveau wordt vaak gesproken over effecten “stroomopwaarts of stroomafwaarts” binnen een signaaltransductie-cascade.

Daarnaast wordt in het fysiologie-onderwijs veel gebruik gemaakt van stroom-diagrammen.

*Figuur 2* toont een zeer vereenvoudigd flow-schema over de vitale functie van bloedplaatjes. Een jongetje heeft stevig zijn knie gestoten. Uit beschadigde bloedvaatjes in de huid stroomt het warme, rode, natte en lieve vocht naar buiten. Dat is best een beetje eng. Gelukkig stopt bij de meesten van ons zo'n bloeding binnen enkele minuten, dankzij de bloedplaatjes. Dit gaat als volgt.

Door een gat in de vaatwand ontstaan prikkels waardoor bloedplaatjes geactiveerd raken, zoals aangegeven door de blauwe pijl. De geactiveerde bloedplaatjes doen twee dingen. Als eerste plakken zij aan de beschadigde vaatwand en aan elkaar. Vervolgens stoten zij stoffen uit die weer nieuwe, langsstromende bloedplaatjes activeren, zoals weergegeven door de groene pijl.

Een van deze boodschapper-stoffen is ook in onze hersenen actief wanneer wij ons zomers voelen; op deze stof kom ik straks terug. De cirkel van rode en groene pijn herhaalt zich steeds opnieuw. En zo groeit er in het gat met toenemende snelheid een prop of plug van bloedplaatjes waardoor na enige tijd de bloeding stopt.



*Figuur 2: Stroom-schema's in het fysiologie-onderwijs. Als voorbeeld: versterkingslus tijdens stelping van een bloeding door bloed-plaatjes.*

## Medische fysiologie: een raamwerk voor het leren van integratief, geneeskundig denken.

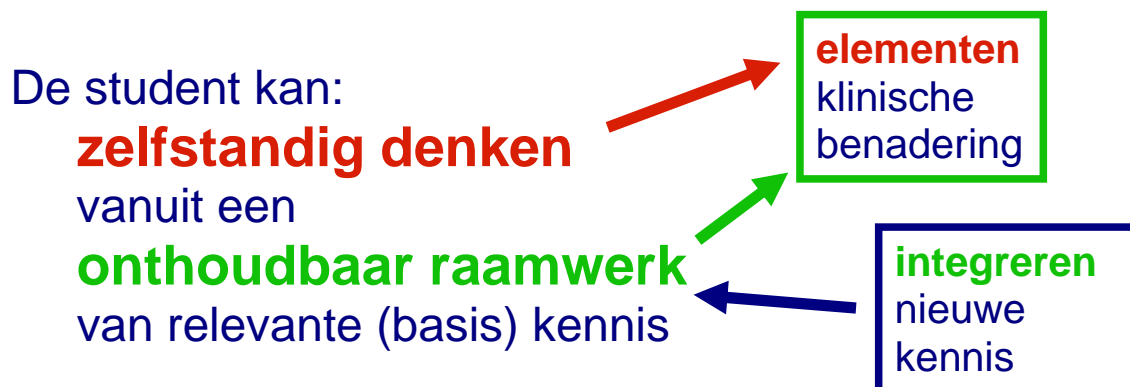
Fysiologie is een sleuteldiscipline in de preklinische fase van de opleiding tot arts. Het wordt ook wel integratieve biologie genoemd. Het leert studenten om de samenhang en wisselwerking van de vele organisatie-niveau's in ons lichaam voor ogen te houden, en door de bomen het bos te blijven zien.

Ook leert de student dat er in een complexe structuur spontaan nieuw gedrag kan optreden. Een voorbeeld is het ritmisch kloppen van het hart. Biologische ritmen ontstaan door de samenwerking van vele moleculen en ionen. Het zijn integratieve eigenschappen die niet simpelweg volgen uit een optelsom van alle onderdelen.

In de geneeskunde is het onderwijs pathofysiologisch en medisch gericht. Pathofysiologie betekent de leer van het afwijkend functioneren. Hoe en waar gaat het mis bij ziekte. Daarnaast heeft fysiologie-onderwijs een culturele waarde. Het kan verwondering en waardering oproepen voor de schoonheid en creatieve intelligentie van moeder natuur.

Hoofddoel van het medische fysiologie onderwijs is om studenten op te leiden die zelfstandig kunnen denken vanuit een onthoudbaar raamwerk van relevante kennis (*figuur 3*).

Geconfronteerd met een patiënten-probleem kan een student zo al, met enig zelfvertrouwen, veel elementen bedenken die van nut zijn voor de klinische benadering, bijvoorbeeld vragen voor anamnese en opties voor een differentiaal diagnose.



Figuur 3: medisch fysiologie onderwijs: hoofddoel.

Een pathofysiologisch raamwerk biedt geneeskunde-studenten een zeer geschikt kader om brokstukken nieuwe kennis te integreren met behoud van een functioneel overzicht. Dit geldt ook voor levenslang leren, met een toekomstige stortvloed aan nieuwe informatie. Voor aankomende artsen acht ik de pathofysiologie een veel praktischer en natuurlijker ordening voor zo'n raamwerk dan de evolutiebiologie.

Ook de visitatiecommissie Geneeskunde vindt mechanismen van ziekten een goed ordenend principe. Zij vraagt aandacht voor een gegarandeerd onderwijsniveau in de biologische preklinische disciplines, om te voorkomen:

“... dat er een generatie artsen opgeleid wordt die niet meer in staat is tot een klinische benadering op basis van basale pathofysiologische mechanismen, maar zich alleen laat leiden door ‘guidelines’.<sup>5</sup>

Eén van de gevolgen hiervan, schrijft zij, zou kunnen zijn dat de opleidingen geneeskunde niet meer voldoende academisch zijn.

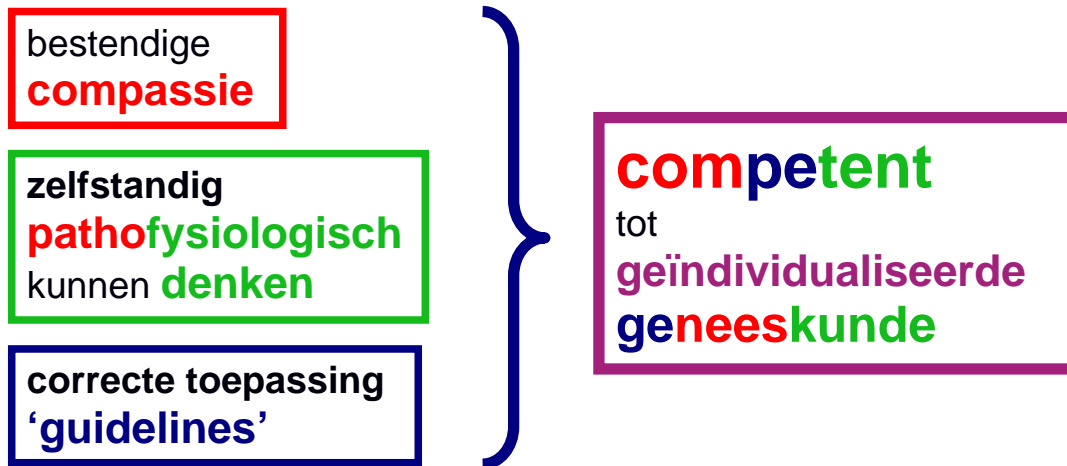
De komende decennia zal het aantal ouderen sterk toenemen, en daarmee het aantal patiënten met meerdere ziektebeelden. Dit vraagt het vermogen van artsen om zelfstandig te kunnen denken over interacties tussen ziektebeelden, en over adaptaties en compensaties waarmee het lichaam reageert op verstoringen en ziekte.

Ook patiënten met zeldzame ziekten, waarvoor geen -of nog geen- ‘guidelines’ bestaan, zijn gebaat bij een pathofysiologisch denkende arts.

In het tijdperk van de mobiele telefoon hebben zowel arts als patient direct toegang tot een wereld van feitjes en evidence-based richtsnoeren. Internet geeft de patient voorlopig geen kader hier zinvol mee om te gaan.

Artsen die over de competentie beschikken om pathofysiologisch te denken (*figuur 4*), kunnen niet alleen hun patiënten beter helpen, maar zullen ook diagnostisch vooralsnog een duidelijke voorsprong blijven houden op computer-algoritmes. Deze competentie is een belangrijke basis voor geïndividualiseerde geneeskunde.

Bij selectie aan de poort van toekomstige geneeskunde studenten, zou dan ook ieders capaciteit tot het verwerven van pathofysiologisch denken moeten meetellen.



*Figuur 4: Arts in het internet-tijdperk. Verslaat computer-algoritmes alleen wanneer zij/hij meer kan dan slechts 'guidelines' toepassen.*

Aankomende artsen moeten de functie en het falen van bijvoorbeeld het fysieke hart kunnen begrijpen, maar vanzelfsprekend moeten zij ook ruimhartig beschikken over een hart dat een leven lang compassie, vriendelijkheid en mededogen doet stromen (*figuur 4*): kwaliteiten nog warmer en liever dan bloed.

Voor het opbouwen van zo'n raamwerk zijn met name in het eerste en tweede studiejaar de juiste leermiddelen belangrijk. Daarom raden wij onze studenten -voor zelfstudie- bewust een beknopt leerboek aan, dat ook in het Engels gemakkelijk leest.<sup>1</sup>

Studenten geven dit boek een hoog cijfer, en zeggen dat het "ook echt uit de kast komt". Het boek is medisch gericht en munt uit in de eerder genoemde didactische principes, zoals verhelderende stroomdiagrammen en kleurrijke, niet te ingewikkelde plaatjes.

Voor sommige studenten is fysiologie een moeilijk vak, "dat je moet leren snappen". Deze en andere studenten helpt het boek op weg naar de "enlightenment"<sup>6</sup> van integratief geneeskundig denken. Het geeft inzicht in de "wijsheid van het lichaam". Dit kweekt begrip en vertrouwen voor de werking van de "vis medicatrix naturae", de geneeskracht van de natuur, die ook in de toekomst de basis blijft voor het handelen van artsen en verpleegkundigen.

Een wat beknopter leerboek vroeg in de studie betekent niet een lager ambitie-niveau voor de pathofysiologie-kennis van onze basis-artsen. Als strategie is gekozen voor herhaling en uitbreiding met behulp van de aangeraden klinische leerboeken, waar nodig aangevuld met korte teksten op het intranet-forum voor de studenten. Wel vraagt dit meer werk en flexibiliteit van de stafleden Fysiologie. Maar de benodigde extra communicatie en samenwerking met klinische collega's faciliteren tevens de andere belangrijke taak van de afdeling.

### **Translationeel onderzoek: platform-functie van de afdeling Fysiologie.**

Ziektebeelden rond het falen van hart en bloedvaten zijn voor meer dan 90 % de ingang en drijfveer voor het wetenschappelijk onderzoek van de afdeling. Deze aandoeningen vormen een belangrijke oorzaak van ziekenhuisopnames en sterfte. Doel is om zo snel mogelijk bij te dragen aan preventie, diagnostiek en behandeling. Vaak is hiervoor wel eerst een beter begrip nodig van de pathofysiologische mechanismen.

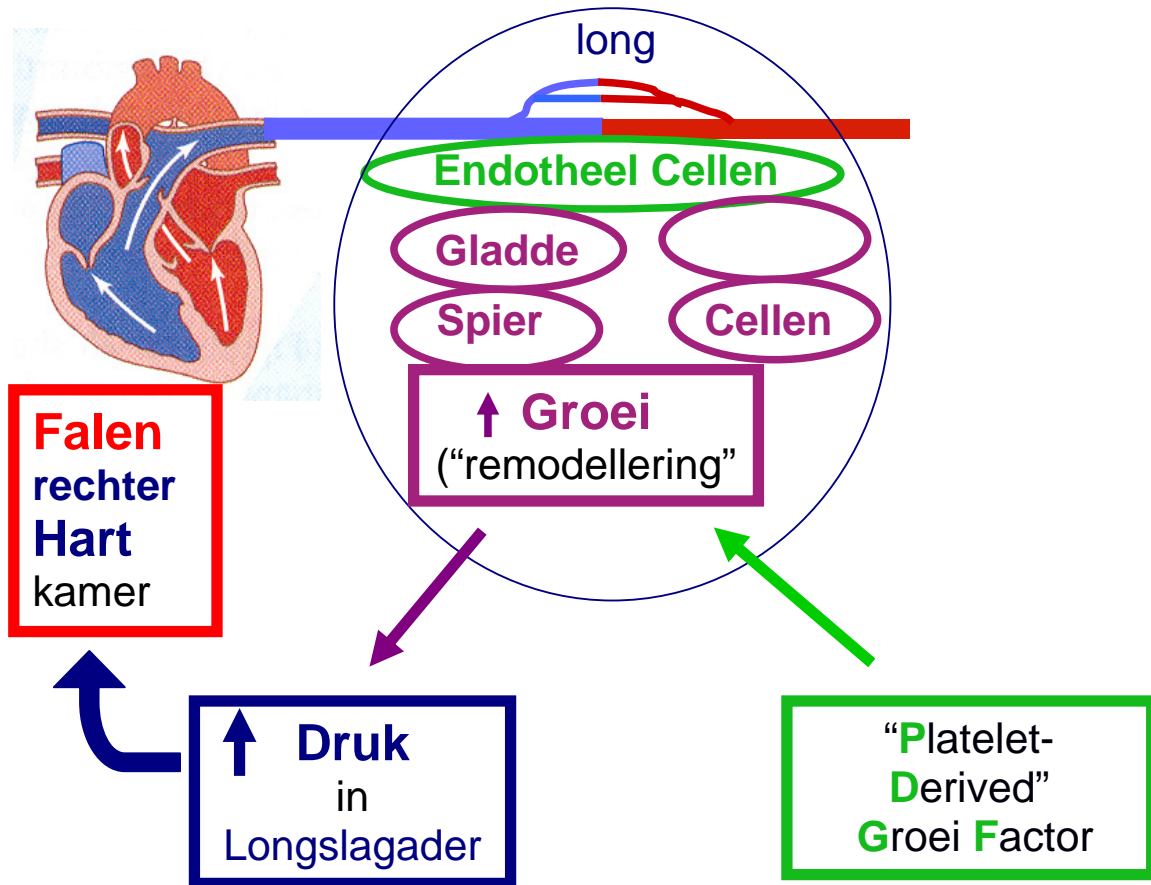
In nauwe samenwerking met klinische specialisten en andere preklinische afdelingen worden kennis, methoden en technieken samengebracht. De afdeling Fysiologie vervult hierbij een platform-functie. Dit alles gebeurt binnen een overkoepelende organisatievorm, het Instituut voor Cardiovasculaire Research of ICaR-VU.

Dat dit translationele onderzoeksmodel inderdaad succesvol is voor de behandeling van zieke patiënten wil ik U in een paar voorbeelden laten zien.

Samen met de afdeling longziekten wordt onderzoek verricht naar vaat-aandoeningen in de long. Zoals getoond in *figuur 5* stroomt vanuit de rechter hartkamer het bloed via de longslagader en een vertakkend netwerk van steeds kleiner wordende bloedvaatjes naar de haarvaten in de longen. Hier bestaat de vaatwand nog maar uit één enkele laag platte cellen, de endotheel-cellen. Zo kan zuurstof gemakkelijk vanuit de longblaasjes in het bloed komen.

In de bloedvaten stroomop- en stroomafwaarts van deze haarvaten bevat de vaatwand daarnaast meerdere lagen gladde spiercellen. Door samen te trekken kunnen deze cellen een bloedvat vernauwen, en zo de bloedstroom regelen.





Figuur 5: Vernauwing van kleine bloedvaten in de longen leidt tot falen van het rechter hart.

Wanneer zij echter te heftig samentrekken, en zeker wanneer zij te snel en te ongecontroleerd gaan groeien en woekeren, leidt dit tot een drukverhoging in de longslagader. Bij een te hoge druk zal het rechter hart gaan falen en zal de patient overlijden.

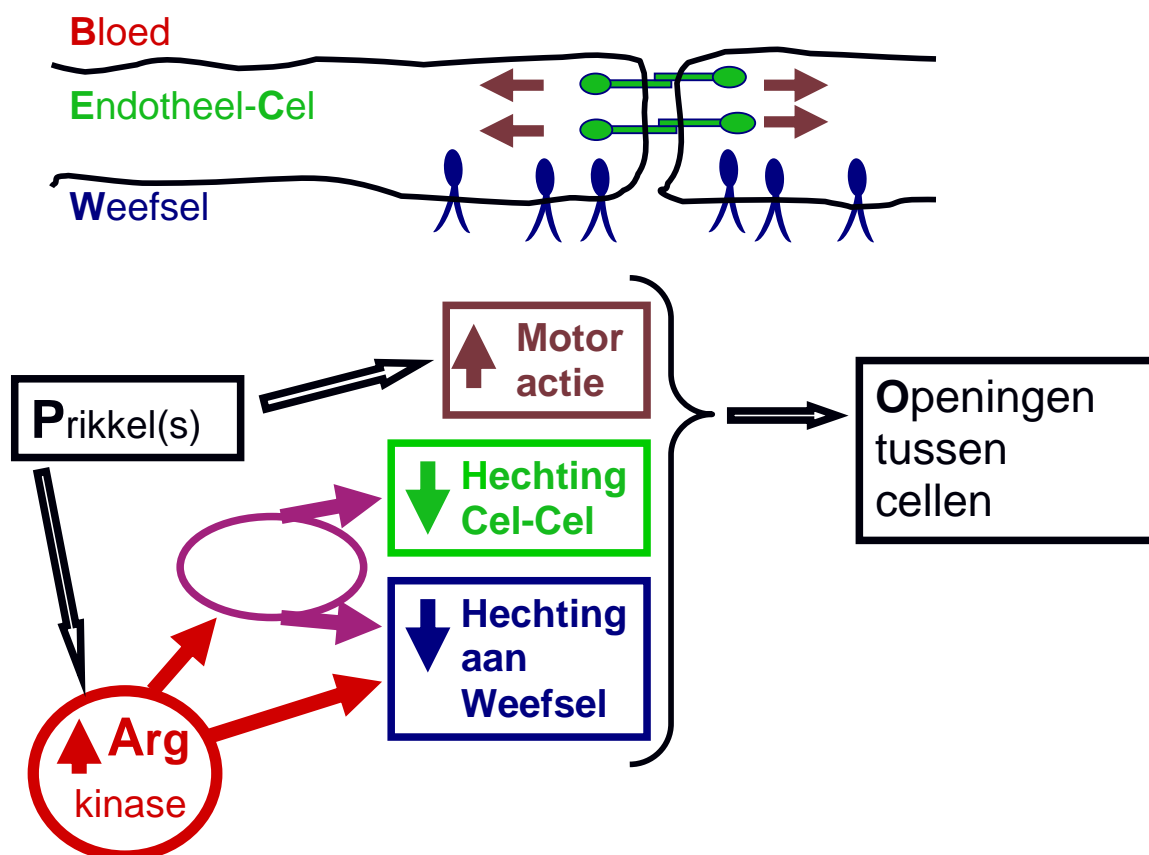
Bij onderzoek van deze ziekte in experimentele modellen is gevonden dat verschillende eiwitten een rol spelen. Eén daarvan is een groeifactor die komt uit bloedplaatjes, maar ook uit andere cellen (figuur 5).

Een nieuw middel tegen deze groeifactor gaf bij een patient een gunstig effect, maar leverde daarnaast ook het vermoeden dat dit middel abnormale vochtophopingen in de long, oftewel oedeem, zou kunnen beïnvloeden.<sup>7</sup>

Long-oedeem is bij sepsis en andere intensive care patiënten een groot probleem. De pathofysiologie van dit nieuwe middel is daarom onderzocht in menselijke endotheel-cellen gekweekt uit navelstreng, besneden voorhuid of stukjes long verwijderd bij operaties.<sup>8</sup>

Ontstekingsprikkels kunnen openingen doen ontstaan tussen de endotheel-cellen. Door zulke openingen stromen vocht en deeltjes uit het bloedvat naar buiten en veroorzaken oedeem.

Figuur 6 toont schematisch dat endotheel-cellen met behulp van verschillende typen eiwitten zowel hechten aan elkaar als aan het eronder liggende weefsel. Daarnaast zijn er ook in deze cellen motoreiwitten actief. Hierdoor staat er continu een bepaalde spanning en trekkracht op de celranden.



Figuur 6: Regulatie door Arg-kinase van endotheel-cel hechting. Hechting voorkomt oedeem ondanks actieve motoreiwitten (bruine pijlen).

Ontstekingsprikkelers verhogen de activiteit van de motoreiwitten en verminderen de hechting tussen de cellen. Een belangrijke nieuwe ontdekking was dat deze hechttingen mede geregeld worden door het eiwit Arg-kinase, waarvan onbekend was dat het bij vaatwandlekkages een rol zou spelen.<sup>8</sup>

De ontdekking van deze rol van Arg-kinase opent de mogelijkheid tot behandeling van ernstige vormen van ontstekings-oedeem.<sup>9</sup>

Recent heeft de onderzoeksgroep de translationele cirkel van “zieke mens naar ontregeld molecuul en terug” voor een eerste keer kunnen sluiten door het hier getoonde concept, oftewel een plaatje voor ons geestesoog, te testen in een patiënte.

Deze patiënte was in korte tijd ernstig kortademig geworden en tien kilo aangekomen. Zij toonde oedeem of waterzucht over haar hele lichaam. Plastabletten en het aftappen van vocht uit de borstholte, tot wel anderhalve liter per keer, hielpen onvoldoende.

Behandeling met een Arg-kinase-remmer in een lage dosis, deed spoedig het lichaamsgewicht dalen. Vochtaftappingen waren niet meer nodig en binnen een maand waren de kortademigheid en de oedemen vrijwel verdwenen.<sup>10</sup>

Dit voorbeeld illustreert het succes van het gekozen samenwerkingsmodel. Daarbij is het scheppen van een intellectueel platform het belangrijkste.

Naast fysiologie-promovendi werken op de afdeling ook veel jonge onderzoekers in dienst bij andere afdelingen, vooral uit de kliniek. Zij hebben een zitplek en doen met alles mee. Dit bevordert de onderlinge kruisbestuiving en de kans op creatieve ideeën.

Overigens vergt het opbouwen van een hoogstaande intellectuele infrastructuur en traditie jaren van hard werken. Het is niet een produkt dat even snel kan worden ingekocht. Het is een parel die beschermd en gekoesterd dient te worden.

Een tweede voorbeeld van succesvolle platform samenwerking betreft het ziektebeeld hartfalen (*figuur 7*). Hieraan worden op dit moment twee vormen onderscheiden.

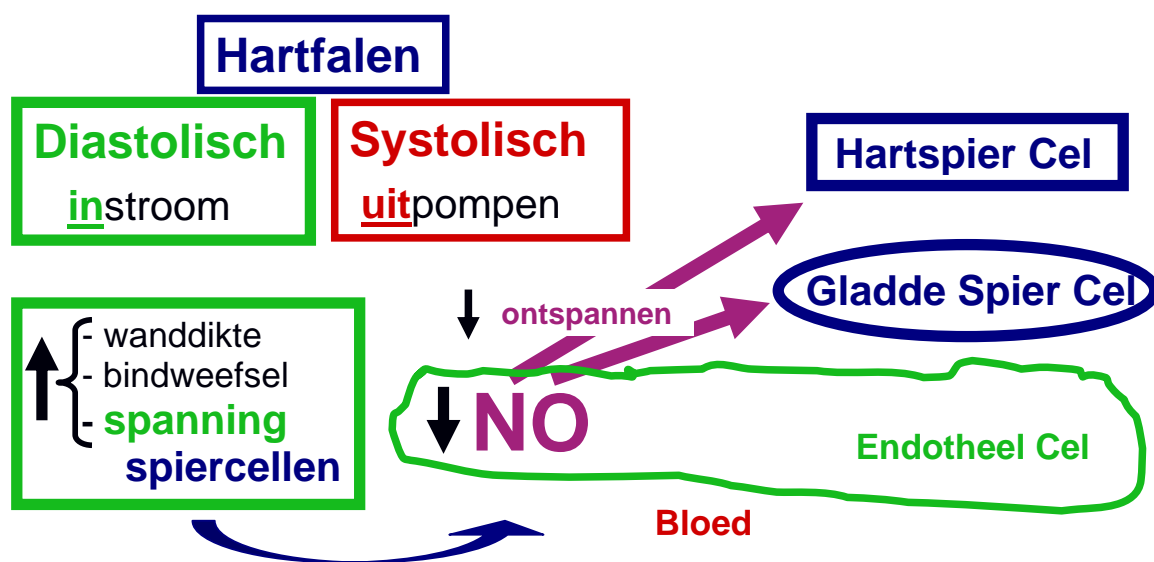
In het onderzoek naar diastolisch hartfalen, waarbij de instroom van het hart moeilijker gaat, heeft ons platform een toonaangevende internationale positie en een leidende rol in een groot Europees consortium.<sup>11</sup>

Diastolisch hartfalen neemt sterk toe, vooral door vetzucht, hoge bloeddruk en suikerziekte. De klassieke geneesmiddelen tegen hartfalen helpen niet bij deze vorm, en grote randomized clinical trials brengen ons op dit moment niet verder.<sup>12</sup>

Daarom verricht onze groep fysiologische metingen aan individuele hartspiercellen, verkregen uit patiënten tijdens hartoperaties of interventie-cardiologie.

Gevonden werd een verhoogde rustspanning van deze hartspiercellen. Tesaamen met een verdikte wand van de hartkamer en toename in de hoeveelheid bindweefsel belemmert dit de vulling van het hart in de ontspanningsfase of diastole.<sup>12</sup>

Ook is bij patiënten met diastolisch hartfalen gevonden dat een gasvormig molecuul, het NO, wat staat voor “nitric oxide” oftewel stikstofoxide, onvoldoende beschikbaar komt (*figuur 7*).



*Figuur 7: Diastolisch hartfalen. Het gas-molecuul NO, geproduceerd in het endotheel, ontspant de hartspiercellen in rust. NO= nitric oxide (stikstofoxide).*

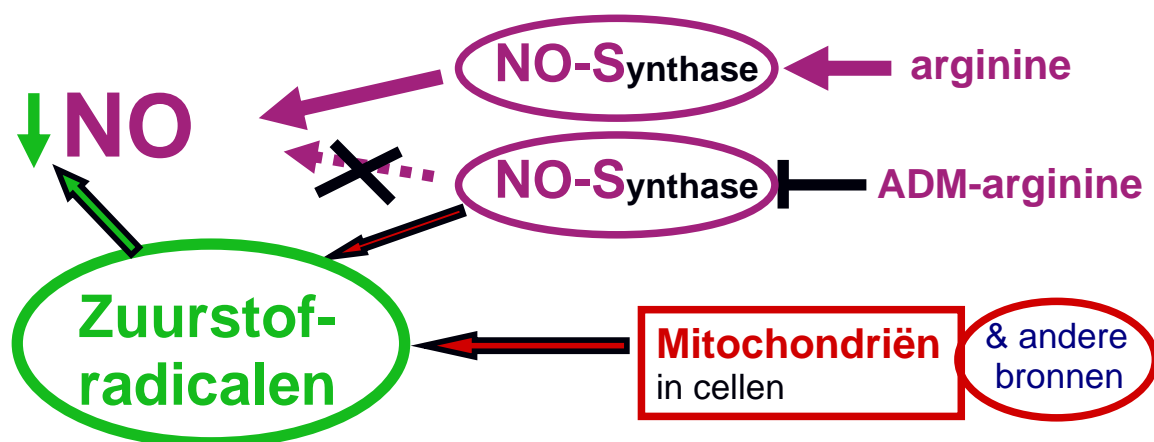
NO wordt onder andere geproduceerd door de laag platte endotheelcellen in de bloedvaten. Vandaaruit wordt het zowel naar het bloed als naar de weefselkant afgegeven. In het hart bereikt NO zo ook de omringende hartspiercellen, en doet deze in rust ontspannen. Dit bevordert een snelle en goede vulling van de hartkamers tijdens de instroomfase of diastole.

Echter, een daling in de produktie van NO, zoals bij diastolisch hartfalen, vermindert de ontspanning van de hartspiercellen in rust. Hier ligt een aangrijpingspunt voor therapie.<sup>13</sup>

Twee oorzaken voor een verminderde beschikbaarheid van stikstofoxide wil ik U kort toelichten. Ik doe dit aan de hand van onderzoek verricht door twee promovendi. Via hen wil ik mijn waardering en erkentelijkheid uiten aan alle andere jonge onderzoekers die ik in de loop der jaren heb mogen begeleiden.

De eerste van deze twee jonge onderzoekers heeft onderzoek verricht naar zuurstof-radicalen.

*Figuur 8* toont dat deze agressieve varianten van zuurstof het stikstofoxide (NO) onwerkzaam maken. Zuurstof-radicalen ontstaan onder andere in de energiecentrales van cellen (mitochondriën). Hiervan hebben hartspiercellen er veel. Mitochondriën produceren door suikerziekte of vetzucht waarschijnlijk te veel zuurstof-radicalen.



*Figuur 8: Zuurstofradicalen en ADM-arginine doen NO dalen (ADM = asymmetrisch-dimethyl).*

Door ons is gevonden dat in patiënten met hartfalen ook de rondstromende witte bloedcellen en bloedplaatjes teveel zuurstof-radicalen produceren.<sup>14</sup> Zo'n 70 % van deze cellen doet dit. De extra zuurstof-radicalen lijken ook hier uit de mitochondriën te komen.

Het is waarschijnlijk dat deze bloedcellen de ziekte van het hart versterken, en tevens de nadelige gevolgen ervan sneller uitrollen naar de rest van het lichaam. Hierdoor worden bijvoorbeeld spieren eerder moe en verslechtert de nierfunctie.

De tweede promovendus heeft onderzoek gedaan naar te weinig stikstofoxide door een teveel in het bloed van de afvalstof ADM-arginine.

*Figuur 8* toont dat ADM-arginine het enzym NO-synthase (NOS) remt. Dit enzym maakt NO uit het aminozuur arginine.

Een tweede nadelig effect van ADM-arginine is dat het de functie van het NOS-enzym zodanig verandert, dat dit enzym nu zelfs zuurstof-radicalen gaat maken, die NO onwerkzaam maken.

Een belangrijk orgaan voor het laag houden van de concentratie ADM-arginine in het lichaam is de nier. Na operaties aan de grote lichaamsslagader waarbij een afsluitende klem geplaatst moest worden even stroomopwaarts van de nieren,<sup>15</sup> neemt de beschikbaarheid van NO voor het lichaam af tot maar zo'n 30% van normaal.<sup>16</sup>

Worden echter tijdens dit afklemmen de nieren doorstroomd met een koude fysiologische zoutoplossing, dan blijft de NO-beschikbaarheid veel hoger (75% van normaal). Dit ging gepaard met een veel geringere schade aan de nieren, maar ook aan andere organen, waaronder het hart.

Dit illustreert het belang van de nieren voor de bloeddoorstroming in andere organen. Falen van het hart verslechtert op zijn beurt ook het functioneren van de nieren. Beide organen zijn in deze sterk met elkaar verbonden.

Deze twee promovendi begonnen allebei al als geneeskunde-student vroeg in hun studie met wetenschappelijk onderzoek. Beiden hebben naast hun studie en opleiding tot specialist een proefschrift voltooid. Dit is een prestatie om trots op te zijn. Het laat ook zien hoe waardevol en stimulerend een intellectueel translationeel platform kan zijn voor de

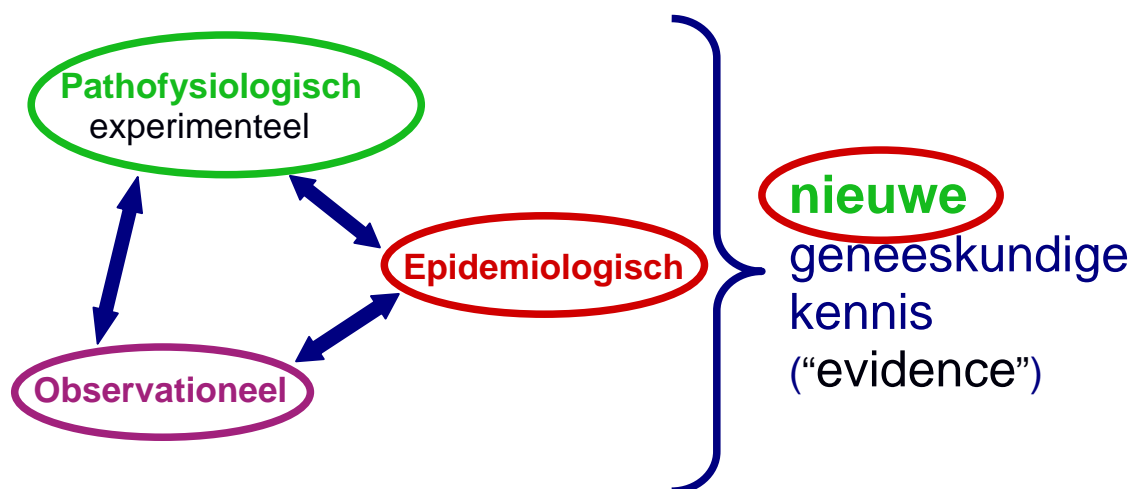
toekomst van de academische specialistische geneeskunde in Nederland.

De besproken voorbeelden van translationeel onderzoek laten zien dat een combinatie van pathofysiologisch experimenteel en klinisch observationeel onderzoek nieuwe wegen kan openen, ook daar waar grootschalig epidemiologisch onderzoek al jaren stagneert zoals in het geval van diastolisch hartfalen.

Gesteld kan worden dat vooral samenspel en goede afwisseling van deze drie onderzoeksvormen zal leiden tot nieuwe geneeskundige kennis (*figuur 9*).

Het is een veel voorkomende misvatting dat geneeskundig bewijs of “evidence” alleen gestoeld zou zijn op grote epidemiologische studies en meta-analyses.

Een citaat uit een artikel over hartfalen en de nierfunctie stelt dat “er schoonheid is in de ontwikkeling van concepten”,<sup>17</sup> oftewel van de pathofysiologische plaatjes voor ons geestes-oog, “die helpen om de wederkerige interacties tussen deze twee organen te schouwen en te doorgronden. Hiertoe nemen een epidemiologische en fysiologische aanpak om beurten de leiding”. “Bij het gaan in een nieuwe richting ligt de bal nu bij de fysiologie”.<sup>17</sup>



*Figuur 9: Voor het verwerven van nieuwe geneeskundige “evidence” is afwisseling en samenspel van al deze drie onderzoeksvormen nodig.*

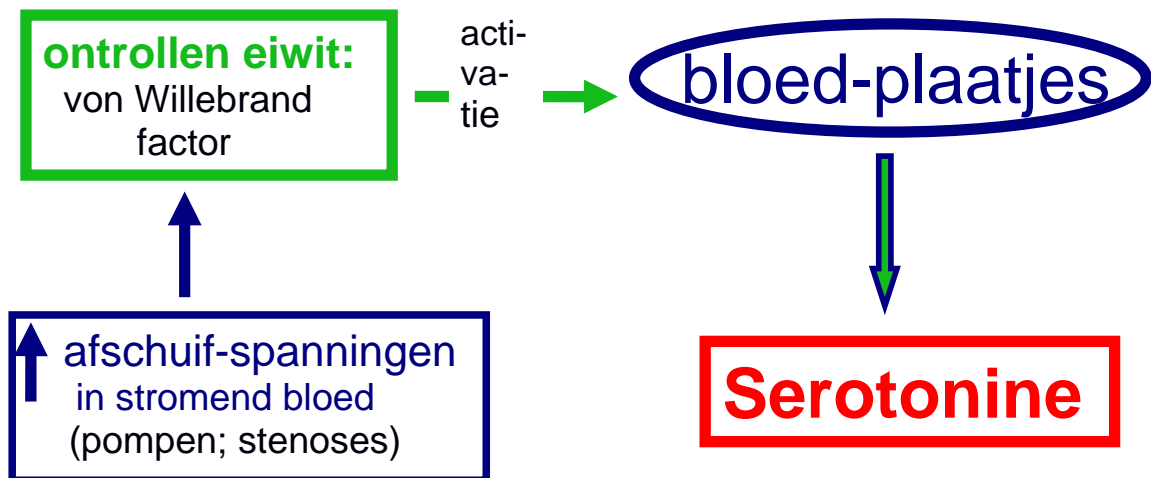
## Hoe bloed-plaatjes bleven stromen.

Zeer beknopt wil ik U nog vertellen hoe ik ook in Amsterdam bij bloedplaatjes onderzoek betrokken bleef. Naast het begeleiden van promovendi en jonge onderzoekers, heb ik mogen samenwerken met een gedreven collega die ook na zijn pensionering nog vele jaren is blijven doorgaan met het zelf verrichten van wetenschappelijke experimenten.

Activatie van bloedplaatjes door krachten in het stromende bloed is daarbij onderzocht, en de effecten op het vaatstelsel van de stof serotonine, welke hierbij vrij komt (*figuur 10*).

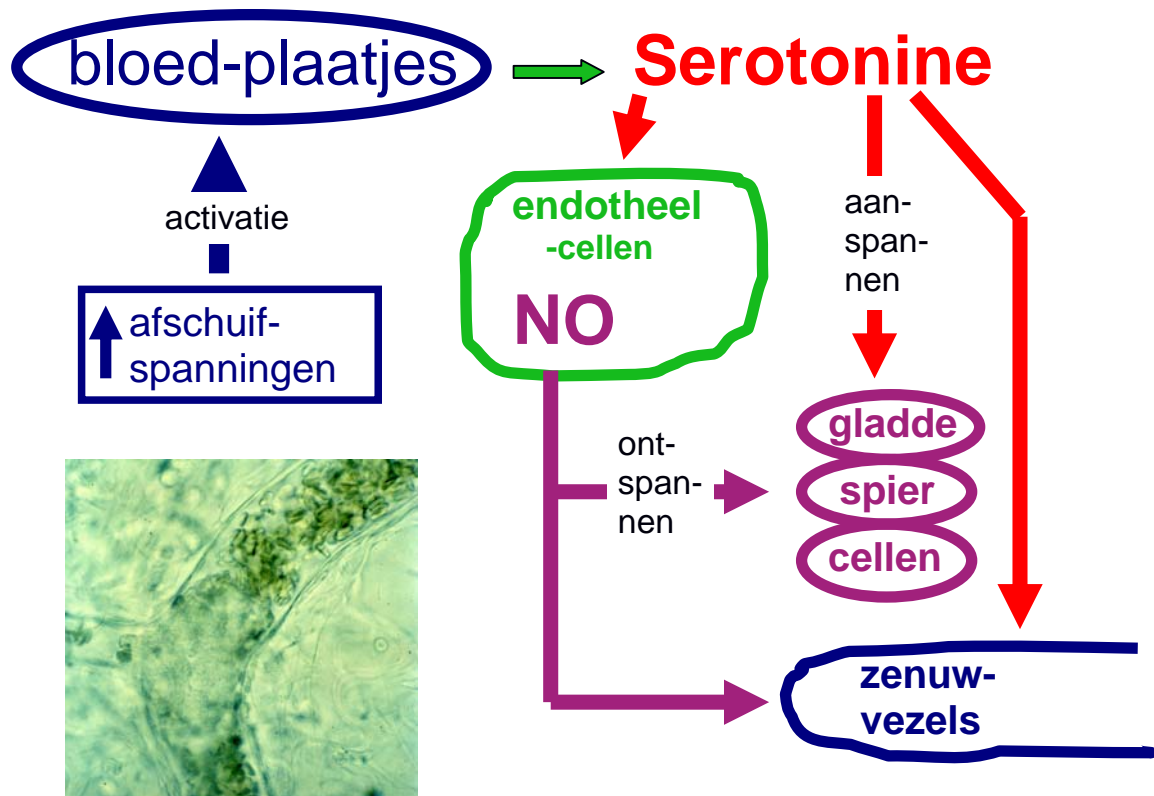
Serotonine is een boodschapper-molecuul dat ook in onze hersenen gebruikt wordt, en dat daar een rol speelt bij ons zomerse gevoel. Dit toont het principe dat in ons lichaam nuttige of handige moleculen uit de gereedschapskist van de evolutie vaak voor meerdere functies tegelijk worden gebruikt.

Activatie van bloedplaatjes gebeurt wanneer afschuifspanningen tussen lagen stromend bloed een bepaalde waarde overschrijden.<sup>18-20</sup> Dit kan bijvoorbeeld gebeuren in pompen die nodig zijn in systemen om bloed buiten het lichaam te laten stromen, zoals hartlong-machines. Het kan ook gebeuren in vernauwde bloedvaten of in kleine openingen in het hart.



*Figuur 10: Serotonine uit bloedplaatjes geactiveerd door stromingskrachten.*





*Figuur 11: Effecten van serotonine uit bloedplaatjes in hoofd en hersenen bij migraine-patienten, met name die met aura. Gelet op hun verhoogde kans op een hersen-attack, pleiten wij voor diagnostiek en, bij plaatjes- en/of vaat-afwijkingen, (proef) behandeling met een bloedplaatjes antagonist.*

*Figuur 10* toont dat bij voldoende hoge afschuifspanningen in het bloed een groot eiwit, de von Willebrand factor, zich ontrolt. In die toestand kan het binden aan bloedplaatjes en deze activeren.

*Figuur 11* toont dat serotonine uit geactiveerde bloedplaatjes bij voldoende concentratie de gladde spiercellen in de vaatwand doet aanspannen en samentrekken, waardoor een bloedvat vernauwt.

Het zet ook endotheel-cellen aan om stikstofoxide (NO) te produceren, waardoor gladde spiercellen ontspannen en het bloedvat verwijdt.<sup>21</sup>

Tijdens onze experimenten zagen wij dat serotonine uit geactiveerde bloedplaatjes een typisch patroon veroorzaakt van vaatvernauwing gevolgd door langdurige vaatverwijding. Remming van de NO-productie hief deze langdurige vaatverwijding volledig op.

Zo'n patroon van bloedvatvernauwing gevolgd door langdurige vaatverwijding komt in de hersenen en het hoofd ook voor bij migraine-patienten, met name die waarbij aan de hoofdpijn een aura-fase voorafgaat.

Zulke patiënten hebben een verhoogd risico op een hersenattack of andere aandoening veroorzaakt door een bloedplaatjes-thrombus of embolus (*figuur 11*).

Ook hebben wij gevonden dat een daling in het bloed van de stof prostacycline bloedplaatjes-activatie versterkt.<sup>22,23</sup>

Belangrijk in dit verband is dat inderdaad verlaagde bloed-prostacycline concentraties gevonden zijn bij migraine-patienten.

Omdat daarnaast zowel serotonine als NO kunnen inwerken op pijnvezels rond de bloedvaten (*figuur 11*), hebben wij aandacht gevraagd voor de mogelijke rol van bloedplaatjes bij migraine.<sup>24</sup>

U ziet dat serotonine zowel een zomers gevoel kan geven, als ook hoofdpijn.

## **Dankwoord.**

Dames en Heren,  
ter afronding spreek ik graag nog enige woorden van dank.

De pijn van de tijd, zo kenmerkend voor fysiologische processen, die we didactisch zichtbaar maken in stroom-schema's en kleurrijke plaatjes, bepaalt ook de carrière van een fysioloog.

Als jonge onderzoeker zit je zelf achter de microscoop, maar met de uitdijning van de tijd-ruimte in onze Cosmos brengt panta rhei je op nieuwe posities.

Terugkijkend zie je het totaal-plaatje. Zoals de Amerikaanse schrijver Ralph Waldo Emerson zegt:<sup>25</sup>

Wanneer daadwerkelijk bespiegeling  
plaats vindt in onze geest, wanneer  
wij kijken naar onszelf in het licht van  
onze gedachten, dan ontdekken wij  
dat ons leven ligt ingebed in schoonheid.

Achter ons, bij het verder gaan, blijken  
alle gebeurtenissen mooi van vorm,  
zoals wolken eruit zien in de verte.

Dit stemt tot dankbaarheid, zelfs voor zaken die je soms het gevoel gaven alsof je in een kooi op een mestkar werd rondgereden door de stad.

Voor de fase in mijn leven dat ikzelf achter de microscoop mocht zitten dank ik nogmaals allen in Maastricht voor de vele mooie momenten.

Voor de fijne uren in de volgende fase waarin ik mocht blijven meepraten over microscopische plaatjes, dank ik alle jonge onderzoekers, promovendi en studenten. Jullie hielden mij bij de tijd, en bedenk, voor volhouders is geen weg onbegaanbaar.

Ik dank de Colleges en Raden van Bestuur van VU en VUmc dat zij deze fantastische fysiologie-afdeling zoveel jaren aan mijn hoede en zorg hebben toevertrouwd. Rijden in zo'n mooie en stoere auto is een jongensdroom.

Ik dank ieder die door de jaren heen deel was van deze familie. Bedankt voor de goede en veilige sfeer, de kleur, de loyaliteit en het elan op onze afdeling. Jullie zelforganiserend vermogen en cultuur van samenwerking hebben geleid tot een hoog prestatieniveau.

Onze vier jongste vaste stafleden, bijvoorbeeld, zijn allen op dit moment laureaat van een zeer prestigieuze, persoonlijke beurs: driemaal een VIDI van de Nederlandse Onderzoeks-organisatie NWO en eenmaal een Established Investigator van de Nederlandse Hartstichting. Naast weemoed sta ik hier dan ook met grote trots.

Graag wil ik nog de praktikum-organisatie en een aantal anderen apart bedanken.

De afdeling Fysiologie beheert een prachtige praktikum-faciliteit. Hier kunnen studenten bij elkaar veel lichaamsfuncties meten en fysiologisch denken oefenen en beleven. Jaarlijks neemt de afdeling een groot aantal student-assistenten in dienst om de praktika intensief te begeleiden.

Dank aan jullie allen, en aan het praktikum-hoofd, de beide amanuenses, de electronici en de mechanische werkplaats voor de geweldige organisatie en technische ondersteuning. Ook doctor van den Bos wil ik bedanken voor zijn wijze raad en alles wat hij voor het onderwijs heeft gedaan.

Binnen het VU medisch centrum maakt de afdeling Fysiologie deel uit van een grote snijdende zorg-divisie. Het bestuur van deze divisie wil ik danken voor alle steun, begrip en de geweldige hei-sessies. Deze divisie kun je net zo goed een cluster noemen. Ook bedank ik alle ondersteuners op het divisiebureau.

Als rotsen in de branding heb ik met drie geleerde heren mogen samenwerken.

Hooggeleerde Westerhof, beste Nico. Jij bent een man met hele goede ideeën, en waardevolle bijdragen aan discussies. Aimabel, kwiek van tred en nooit te beroerd om ook nog even in te springen voor het geven van een college. Zelf een topwetenschapper, heb jij er een grote hand in gehad dat twee andere “toppers” als hoogleraar onze afdeling kwamen versterken. Het was een eer om met jou te hebben mogen samenwerken.

Zeergeleerde Borgdorff, beste Piet. Jij bent een onderzoeker in hart en nieren, je onderzoekt alles en behoudt het goede. Dat geldt zeker voor de bloedplaatjes, want tenslotte zijn dat de mooiste meisjes van het bloed. Bedankt voor je geweldige humor en de vreugde van onze samenwerking.

Hooggeleerde Van Hinsbergh, beste Victor. Jij hebt het vermogen ver te kijken en scherp de grote lijn te zien. Zoals je weet: “Er is in zee een coelacanth gevonden”, maar de echte vraag is “kun je via zo’n reeks bij God op tafel kijken”.<sup>26</sup>

Jij weet dat je getallen kunt optellen en aftrekken, maar jij weegt jouw oordeel onafhankelijk van factoren. Daarbij sta je je mannetje, en het is dan ook in groot vertrouwen dat ik de ring met de facet-geslepen

diamant van deze flonkerende fysiologie-afdeling aan jou overdraag, om binnenkort door te geven aan onze opvolgers. Bedankt voor je diepgang, onze goede verstandhouding en de vele boeiende gedachte-wisselingen.

Dames en Heren,

geen enkele afdeling kan groot groeien zonder zorgzame, goede moeders. Zij vormen het hart van de afdeling. Zij voorkomen ook dat een professor uitdroogt. Lieve Conny, Aimee en Hans, bedankt voor alle toewijding, steun, inzet, en accuratesse.<sup>27</sup> Het was fijn, jullie professor te hebben mogen zijn.

Aimee, nog heel speciaal bedankt voor de organisatie rond dit afscheid en alle behulpzame en goede aandacht van de afgelopen jaren.

Ook bedank ik alle lieve familie en vrienden, en U allen hier aanwezig, vaak van verre gekomen, voor Uw belangstelling. Dat maakt deze dag extra feestelijk en ontroerend voor mij en mijn vrouw.

Haar tot slot, wil ik graag als laatste bedanken. Lieve San, het was na een dag lang werken altijd fijn weer bij jou thuis te komen. Ensemble le troisième âge, "hoezo oud?"<sup>28</sup> Panta rhei, waar waait de wind ons in de derde levensfase?<sup>29,30</sup>

Ik heb gezegd.

## Noten

1. *Vander's Human Physiology, The Mechanisms of Body Function*. Eric P. Widmaier, Hershel Raff and Kevin T. Strang. McGraw-Hill, International Edition, 12<sup>th</sup> edition, 2011. Leerboek aangeraden in het VU medisch centrum (VUmc)
2. Leo Vroman. *Warm, Rood, Nat & Lief*. Over zijn levensverhaal en zijn onderzoek. Zie voor: "en ik raak er nooit mee klaar" het gedicht: "bloedingstijd" (1<sup>e</sup> couplet). Uitgeverij Contact, Amsterdam / Antwerpen, 1994 (ISBN 90-254-0502-9).
3. G.J. Tangelder. *Distribution and Orientation of Blood Platelets Flowing in Small Arterioles*. Proefschrift, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht (26-11-1982).
4. Prof. dr. G.W.J.M. Tangelder. *Waar het bloed kruipt ...* Intreerede aan de Technische Universiteit Eindhoven (24-6-1994; ISBN 90-386-0004-6).
5. *Geneeskunde Onderwijs in Nederland 2012*. State of the Art Rapport en Benchmark Rapport van de visitatiecommissie Geneeskunde 2011 / 2012; p 24-25. Quality Assurance Netherlands Universities (QANU). [info@qanu.nl](mailto:info@qanu.nl). Catharijnesingel 56, Postbus 8035, 3503 RA Utrecht. [www.qanu.nl](http://www.qanu.nl).
6. "Enlightenment" refereert in dit verband aan een cartoon waarin een oude Zen-meester tot een jonge monnik zegt: "Vergeet verlichting. Ik wil dat je je concentreert op de structuur van het eiwit molecuul". Zie: Sidney Harris. *Einstein Simplified: Cartoons on Science*. Rutgers University Press, New Brunswick, New Jersey, 1989.
7. Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A, Smit EF and Vonk Noordegraaf A. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 232-235.
8. Aman J, van Bezu J, Damanafshan A, Huveneers S, Eringa EC, Vogel SM, Groeneveld ABJ, Vonk Noordegraaf A, van Hinsbergh VWM and van Nieuw Amerongen GP. Effective treatment of edema and endothelial barrier dysfunction with imatinib. *Circulation* 2012; 126: 2728-2738.
9. Editoreel (*bij bovenstaand artikel*): Penn MS and Kamath M. Novel mechanisms for maintaining endothelial barrier function in sepsis. *Circulation* 2012; 126: 2677-2679.
10. Aman J, Peters MJL, Weenink C, van Nieuw Amerongen GP and Vonk Noordegraaf A. *Am J Resp Crit Care Med* 2013; in press.
11. *Circulation, European Perspectives in Cardiology*. Spotlight: Walter J. Paulus, MD, PhD. January 3/10, 2012, f1-f3.

12. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, Laarman GJ, Somsen A, Verheugt FWA, Niessen HWM and Paulus WJ.  
Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012; 126: 830-839.
13. Editoreal (*bij bovenstaand artikel*): Kass DA. Heart failure, a PKG-arious balancing act. *Circulation* 2012; 126: 797-799.
14. IJsselmuiden AJJ, Musters RJP, de Ruiter G, van Heerebeek L, Alderse-Baas F, van Schilfgaarde M, Leyte A, Tangelder GJ, Laarman GJ and Paulus WJ.  
*Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5 (12): 811-820.
15. Yeung KK, Tangelder GJ, Fung WY, Coveliers HME, Hoksbergen AWJ, van Leeuwen PAM, de Lange-de Klerk ESM and Wisselink W.  
Open surgical repair of ruptured juxtarenal aortic aneurysms with and without renal cooling: observations regarding morbidity and mortality.  
*J Vasc Surg* 2010; 51(3): 551-558.
16. Yeung KK, de Gouyon Matignon C, Renwarin L, Tjon-A-Fat MR, Teerlink T, van Leeuwen PAM, Musters RJP, Wisselink W and Tangelder GJ.  
Hypothermic renal perfusion during aortic surgery reduces the presence of lipocalin-2 and preserves renal extraction of dimethylarginines in rats.  
*Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(6): F1231-F1241.  
*Als maat voor de beschikbaarheid van stikstofdioxide (NO) voor lichaamsprocessen wordt de concentratie-verhouding van arginine en ADM-arginine in het bloed gebruikt.*
17. Braam B, Cupples WA, Joles JA and Gaillard C.  
*“There is a beauty in evolving concepts around the consequences of heart failure for renal function and vice versa, in the sense that epidemiological and physiological approaches take turns in leading in new directions. The call is now for physiology”.*  
In: Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Failure Reviews* 2012; 17(2): 161-175.
18. Borgdorff P, van den Berg RH, Vis MA, van den Bos GC and Tangelder GJ.  
Pump-induced platelet aggregation in albumin-coated extracorporeal systems.  
*J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 946-952.
19. Borgdorff P, van den Bos GC and Tangelder GJ. Extracorporeal circulation can induce hypotension by both blood-material contact and pump-induced platelet aggregation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 12-19.
20. Borgdorff P and Tangelder GJ. Pump-induced platelet aggregation with subsequent hypotension: its mechanism and prevention with clopidogrel. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 813-821.
21. Borgdorff P, Fekkes D and Tangelder GJ. Hypotension caused by extracorporeal circulation: serotonin from pump-activated platelets triggers

- nitric oxide release. *Circulation* 2002; 106: 2588-2593.
22. Borgdorff P, Tangelder GJ and Paulus WJ. Cyclooxygenase-2 inhibitors enhance shear stress-induced platelet aggregation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 817-823.
  23. Borgdorff P, Handoko ML, Wong YY and Tangelder GJ. COX-2 inhibition by use of rofecoxib or high dose aspirin enhances ADP-induced platelet aggregation in fresh blood. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 198-205.
  24. Borgdorff P and Tangelder GJ. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache* 2012; 52: 1298-1318.
  25. Ralph Waldo Emerson, *Essay Spiritual Laws*, first volume of essays, 1841:  
*“When the act of reflection takes place in the mind, when we look at ourselves in the light of thought, we discover that our life is embosomed in beauty. Behind us, as we go, all things assume pleasing forms, as clouds do far off.”*  
 Zie bv Penguin books: *The Portable Emerson*, new edition, edited by Carl Bode in collaboration with Malcolm Cowley, Viking Penguin Inc, New York, USA, 1981 (ISBN 0-14-015-094-3).
  26. Zie het gedicht *“Ichthyologie”* (1<sup>e</sup> twee regels en laatste 2 coupletten) van Gerrit Achterberg. Uit de bundel: *Mascotte*, 1950. Of in *Verzamelde Gedichten*, 9<sup>e</sup> druk, p. 811, 1985 (ISBN 90-214-1007-9). Uitgeverij Querido, Amsterdam.
  27. Vanuit het secretariaat Fysiologie verschenen tevens de volgende publicaties:
    - Connie Pieksma. *Het Fysiologisch Laboratorium VU/VUmc. Feiten en gebeurtenissen 1950-2005*. Amsterdam 2007 (ISBN 978-90-8659-177-0).
    - Hans de Zeeuw. *De Turkse langhalsluit of bağlama*. Amstelveen 2009 (ISBN 978-90-9024004-6).
  28. Zie de “slappe-lach” cartoon: *“geen idee – je vader begon”*. Uit: Peter van Straaten. *Hoezo oud?* Rainbow Pockets, ([www.rainbow.nl](http://www.rainbow.nl)), Uitgeverij Maarten Muntinga bv in samenwerking met Uitgeverij De Harmonie Amsterdam 2008 (ISBN 978-90-417-0720-8), ([www.deharmonie.nl](http://www.deharmonie.nl)).
  29. Voor een reflectie over hoe het -samen oud worden- zal voelen, zie het gedicht: *“Het enige dat oud lijkt is dit ogenblik”* van M. Vasalis. Uit de bundel: *De oude kustlijn*, 2002 Uitgeverij G.A. van Oorschot, Amsterdam (ISBN 90-282-0965-4).
  30. En later, wanneer zelfs de langste dag eens zal overgaan in de avond van de hoge ouderdom, zal het zijn: *“of in de avond gij de zee ziet lichten”*. Zie het gedicht *“Genesis”* (1<sup>e</sup> twee regels en 2<sup>e</sup> couplet) van Ida Gerhardt. Uit de bundel: *Het Sterreschip*, 1979. Of deel II van *Verzamelde Gedichten*, 1992 (ISBN 90-253-5030-5). Uitgeverij Athenaeum-Polak & Van Gennep, Amsterdam.