

Prof.dr. Robert E. Poelmann

Van harte



Universiteit Leiden

Van harte

Rede uitgesproken door

Prof.dr. Robert E. Poelmann

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de
Humane Ontwikkelingsbiologie,
in het bijzonder die van het Cardiovasculaire Systeem
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 5 oktober 2012



Universiteit Leiden

Ontwikkelingsbiologie

Het begint zo klein, een paar honderd cellen, misschien zelfs minder, met een eerste contractie op een moment dat een moeder in de eerste 2-3 weken nog nauwelijks weet heeft van haar zwangerschap. Het is dan ook niet praktisch om hartontwikkeling te willen bestuderen bij de mens. De opdracht waarmee ik het hoogleraarschap aanvaardde had een lange ongemakkelijke en inperkende titel, waaraan ik dan ook niet erg gehoorzaam ben geweest, “humane ontwikkelingsbiologie, in het bijzonder van het cardiovasculaire systeem”. Humane ontwikkeling is natuurlijk lastig te bestuderen, zeker in de vroege fase waarin ik geïnteresseerd was. Veel praktischer was het onderzoek met modeldieren: ik heb dan ook mijn vleugels uitgeslagen naar muis, reptiel, vogel, zelfs het construeren van mengdieren zoals kip-kwartel chimeren, ook wel kwippen genoemd. In een LUMC setting is de motivatie natuurlijk klinisch en heb ik goed geluisterd naar problemen rond cardiovasculaire aandoeningen zoals aangeboren hartafwijkingen en aderverkalking. Twee aspecten hebben in mijn betoog een belangrijke plaats: ontwikkelingsbiologie ten behoeve van humane hart- en vaatziekten en ten behoeve van het onderwijs in de anatomie.

Ontwikkelingsbiologie als westerse wetenschap begint ongeveer met Hartsoecker als hij in 1694, het microscoop is net uitgevonden, in spermacellen *animalculi* meende te herkennen, kleine *dierkens*. Dit paste in het preformatie concept uit die tijd, waarin alles al aangelegd is, een soort *minimie*. Minimie was een naam voor intimi in de eigen familie, 4 weken geleden is zij geboren en heet nu Anouk. De eikel werd pas veel later ontdekt in 1827. Daarna zijn vele mechanismen en differentiatie processen beschreven die inmiddels resulteren in honderden verschillende celtypen, alle afkomstig van die ene bevruchte eikel.

Bloedvaatstelsel

Het bloedvaatstelsel herbergt daarvan een fors aantal, keurig gerangschikt naar functie en plaats. Voor wat betreft het bloed-

vaatstelsel als systeem moeten we terug gaan naar de 13^{de} eeuw, toen de lijfarts van de sultan in Egypte, Ibn An-Nafis, zijn volledige Arabische naam is veel te lang, al de longcirculatie beschreef. Pas 400 jaar later in de 17^{de} eeuw beschreef William Harvey, voortbouwend op het werk van velen, het bloedvaatstelsel als een gesloten systeem beschreef, met een centrale dubbele pomp. We moeten ons goed realiseren dat Harvey dit beschreef voor ons soort dier, de mens. Sindsdien zijn veel diergroepen op hun bloedsomloop bekeken en niet alle hebben een dubbele pomp of een gesloten systeem. Denk daarbij aan geleedpotigen, insecten, die weliswaar een pompend hart bezitten, maar geen continu stelsel van bloedvaten. Gezien het aantal insecten en insectensoorten op aarde was dat in de evolutie zeker geen slechte uitvinding.

Maar laat ik me beperken tot de gewervelde dieren. Ook in deze meer beperkte diergroep zijn verschillende typen bloedsomloop aan te treffen. Dat varieert van een enkelvoudige circulatie bij vissen die niet met longen ademen, zij hebben dus geen rechter harthelft, tot de dubbele gescheiden bloedsomloop bij ademhalende zoogdieren. Deze hebben een linker harthelft voor de logistiek van het lichaam en een rechter harthelft voor die van de longen ten behoeve van de gaswisseling. Gelukkig voor ons onderzoekers is er een fraaie evolutionaire lijn te beschrijven van vis naar reptiel en zoogdier. De veelvormige reptielen hebben een brugpositie. Er zijn groepen, hagedissen en schildpadden, met 3 onvolledige kamers waaruit 3 slagaders komen. Andere reptielen, vogels en krokodillen hebben slechts 2 kamers maar de krokodil heeft dan weer 2 voor een deel gefuseerde slagaders. Het is duidelijk dat het cardiovasculaire systeem van reptielen gevarieerder en complexer is dan dat van de later uit hagedisachtige voorouders ontwikkelde zoogdieren. Anders gezegd, wij als representant van de zoogdieren zijn een versimpelde vorm van de dino's. Dit is een reden te meer om met ontzag naar deze superieure diergroep te kijken. Toen we decennia geleden al weer, de kinderen waren ongeveer zo groot, op vakantie in Oost-Engeland waren, Kent voor de anglofielen, moesten we heel nodig naar de dinosauriërs gaan

kijken en de dichtstbijzijnde staat tentoongesteld in het British Museum, toch een uur of drie met de trein. Na die onderneming heeft Bas zoiets gezegd als *zohee, gaafshee*. Dat zou ik ook willen zeggen als ik naar de verscheidenheid van harten kijk die bij de complexe groep reptielen voorkomt. Ter uwer geruststelling: “ons zoogdier systeem” is in staat om dankzij een strikt gescheiden dubbel hart een lichaamscirculatie te onderhouden met een hoge bloeddruk. Dit hoge-druk compartiment heeft in combinatie met een hoog metabolisme de mogelijkheid gegeven voor warmbloedigheid en daarmee een relatieve onafhankelijkheid van de omgeving opgeleverd. Zoogdieren kunnen bijna overal op aarde leven. Eerlijk gezegd ben ik benieuwd naar de volgende fase in de evolutie van gewervelden, waarmee ik er optimistisch vanuit ga dat er een volgende fase is, maar niet weet of dat een voortzetting is van “het zoogdier” of een nieuwe tak aan de reptielenboom. Veranderingen in het hart en de bloedsomloop zullen hier ongetwijfeld een belangrijke rol in spelen, maar de veranderingen in het verleden geven natuurlijk geen garantie voor de toekomst.

Verder met de studie van de embryonale ontwikkeling. Een belangrijk moment in de ontwikkeling is de eerste maal dat het hartje klopt. Dat betekent dat vorm en functie een duidelijke interactie vertonen. Vóór dat moment moeten verschillende bouwelementen van het hart in stelling gebracht worden en de logistiek daarvan is complex. De bouwstenen, zowel celgroepen als hun matrix moeten op het juiste moment op de juiste plaats aanwezig zijn en geassembleerd worden, of (nog veel actiever) zichzelf assembleren, tot een functionele, contraherende, holle buis met een ingang en een uitgang, met daarin een gerichte bloedstroom.

Het hartje is inmiddels een stuk sneller gaan kloppen, dus het doet het best goed! Maar het hartje is onderdeel van een snel groeiend individu dat voortdurend hogere eisen stelt aan de hoeveelheid bloed die de organen passeert. Bovendien is er die voorbereiding op het grote moment van de geboorte waarna een baby zelfstandig moet gaan ademen.

Om dat mogelijk te maken moet het enkelvoudige pompje zich in een linker en in een rechter pomp gaan verdelen, een proces dat kort wordt samengevat met het begrip “septatie”. Vissen doen dat overigens niet, amfibieën maar gedeeltelijk en binnen de groep van reptielen bestaan verschillende strategieën. Het is boeiend om te constateren (en te bestuderen) dat bij sommige mutante muizen met een genafwijking en bij een aantal aangeboren hartafwijkingen bij de mens deze septatie ook maar gedeeltelijk plaats vindt. Het doet me dan ook veel genoegen dat samen met Mike Richardson van de afdeling Biologie het onderzoek aan de hartontwikkeling van relevante diersoorten kan worden voortgezet, ook na vandaag. Het doet me eveneens veel genoegen dat ik in deze periode het inzicht van Margot Bartelings kan aftappen voor wat betreft de typen en soorten aangeboren hartafwijkingen bij de mens, die heel goed beschouwd kunnen worden als een experiment van de Natuur waar evolutie en ontwikkeling dicht bij elkaar komen in een concept van Evo-Devo, Evolution and Development. Essentieel hierin is de constatering dat (bijvoorbeeld) zoogdieren en reptielen hetzelfde traject bewandelen tijdens de eerste fase van de embryonale ontwikkeling en pas later hun eigen weg gaan. Een aangeboren hartafwijking bij de mens zou dan best eens kunnen lijken op een fase van de ontwikkeling bij een schildpad.

De Neurale lijst

Twee andere celgroepen moeten ook in stelling gebracht worden, de Neurale Lijst-cellen en de Epicard-cellen. Ik besteed hier extra aandacht aan omdat dit celgroepen zijn waarmee onze eigen onderzoeksgroep háár sporen heeft verdiend. Ik gebruik hier met nadruk het vrouwelijk “háár sporen” vanwege de scheve verdeling in de samenstelling van de onderzoeksgroep. De neurale lijst-cellen komen korthedshalve uit het embryonale ruggenmerg. De neurale lijst is vooral op de kaart gezet door Nicole LeDouarin en medewerkers met hun fameuze kip-kwartel chimere. In essentie werd een stukje ruggenmerg uit een kwartelembryo getransplanteerd naar een kippenembryo; na opklimmende overlevingstijden stelden zij vast waar de kwartel neurale lijst-cellen allemaal heen migreer-

den. Peggy Kirby heeft de “cardiale neurale lijst” nader gedefinieerd, als dat deel dat een bijdrage geeft aan de hartontwikkeling. Onze onderzoeksgroep heeft daar een reeks experimenten opgezet met een serie promoties als resultaat.

Een bijzonder aspect wil ik er nog uitlichten. Een aparte subgroep van deze cellen vormt het uitstroomseptum van het hart. Dat wordt duidelijk als je bij een kippenembryo de cardiale neurale lijst-cellen weghaalt met een fijn wolfram draadje of een lage-energie laser. Er ontstaat een septumdefect, een gaatje in het hart. Laat je de neurale lijst intact, dan ontstaat een fraai normaal gezond hart, zoals je verwacht, maar kijk je gedetailleerd naar dat septum, dan vind je daar massa's dode cellen: alle neurale lijst-cellen gaan in geprogrammeerde celdood en worden vervangen door hartspiercellen. Blijkbaar stimuleren ze door hun altruïstische celdood de normale ontwikkeling. Het achterliggende mechanisme is nog steeds niet opgehelderd.

Epicard

De andere cel groep van buiten het hart, het epicard heeft een minstens zo interessante en stimulerende levensloop. Zonder epicard-cellen geen normaal hart, sterker nog zonder epicard-cellen gaat het hart en dus ook het embryo dood voordat het geboren is. Ik ga dat toelichten. Rond 1993 waren er 3 groepen, waaronder wijzelf die vrijwel gelijktijdig de embryonale oorsprong van het epicard aantoonde. We hebben dat de PEO genoemd het Pro Epicard Orgaan, dat een onderdeel is van de binnenbekleding van de lichaamsholte. Als volwassene hebben we 4 van die lichaamsholten, de buikholte, twee long (of pleura) holtes en het hartzakje. In een embryo begint dat als 1 gemeenschappelijke holte die vervolgens in stukken gedeeld gaat worden. Alle organen die in de lichaamsholte liggen hebben daarmee dezelfde bekleding: long, hart, darm, nier, middenrif. De aardige consequentie is dat onderzoeksgroepen die bijvoorbeeld aan de nier werken met dezelfde mechanismen geconfronteerd worden als groepen die een middenrif breuk (hernia) bestuderen of “mijn soort mensen” die hartafwij-

kingen interessant vinden. Ik geef u daarvan een voorbeeld. Wilm's tumor is een tumor van de nier die zich op jeugdige leeftijd kan vóórdoen, in het eerste levensjaar al. De genetische achtergrond is een mutatie in een gen, dat dan maar WT1 gedoopt is. Net alsof dat gen in ons DNA ingebouwd is om gemuteerd te raken en dan een tumor te veroorzaken. Nee natuurlijk. Nader onderzoek leerde dat WT1 tot expressie komt in de gehele bekleding van de lichaamsholte en een rol speelt bij migratie van cellen en ook bij het ombouwen van vitamine A tot een belangrijke signaalstof in een embryo. WT1 is ook actief bij de ontwikkeling van het middenrif, de lever en het epicard. De boodschap is dat tumoren, ziektes en aangeboren afwijkingen niet beperkt hoeven te blijven tot 1 enkel orgaan: let vooral op de embryonale buurorganen.

Verder met de PEO; het ontstaat als een kleine uitstulping tussen hart en lever. De cellen hechten zich aan de hartspiercellen, spreiden zich uit en omgeven vrijwel de hele hartbuis. U zult zich afvragen, wat is daarvan het belang, wel ik gaf al aan: zonder epicard geen hart. Dat buitenste laagje transformeert zich tot een grote populatie van epicardium-derived cells, EPDCs, die ongeveer 70% van het totale aantal hartcellen vormt: met name de bindweefselcellen van het hart en de gladde spiercellen van de kransvaten, de coronairen. Er wordt veel aandacht besteed aan de potentie van die EPDCs in het embryonale hart, maar ook aan het herstel van het zieke volwassen hart: stel je voor dat het lukt om de aanwezige EPDCs te reactiveren, of om van EPDCs stamcellen te maken en die te transplanteren bij patiënten om een hartinfarct of hartfalen te verhelpen. De jury is nog steeds bijeen om vast te stellen wat EPDCs precies doen en er komt nog geen witte rook uit de wetenschappelijke schoorstenen. Een vijftal proefschriften is daarover verschenen, ook samen met de afdeling Cardiologie naar de oorsprong en toepassing van EPDCs na een myocardinfarct in een volwassen muizenmodel. Daarvoor was nodig om de hartfunctie van een muis met hartinfarct en met of zonder getransplanteerde hulpcellen vast te stellen.

Imaging

Gelukkig was een zeer geavanceerde imaging methode beschikbaar gekomen, namelijk hoog veld MRI in een samenwerking met de afdeling Scheikunde van het Gorlaeuslab, terwijl korter geleden de Pharmascaan is toegevoegd aan de infrastructuur van ons eigen proefdiercentrum. Ik wil later op deze bijzondere dag onder het genot van een glaasje Spa-rood nog wel herinnerd worden aan de lange weg die de Pharmascaan nodig had om tenslotte buiten mijn gezichtsveld een functionele plaats te krijgen, maar zal daar nu niet verder aan refereren. Gelukkig is de Pharmascaan bij Louise van der Weerd in goede handen. Vanwege imaging verdient het atherosclerose project nog bijzondere aandacht omdat het gestoeld is op een merkwaardige ontstaanswijze die fraai weergeeft dat wetenschappelijke projecten vaak niet via geplande paden verlopen.

Atherosclerose

De oorsprong van ons atherosclerose project begint al vroeg in de ontwikkeling, zelfs al in de baarmoeder. In die voorwereldlijke tijd, voordat het kind ter wereld komt dus, vinden veel veranderingen plaats in de samenstelling van het bloedvatennet, als bijvoorbeeld geldt de “ductus arteriosus”, een bloedvat dat voor de geboorte een schakel vormt tussen de lichaamscirculatie en de long. Vlak na de geboorte dient dat vat te sluiten, als essentiële voorwaarde voor een goede longfunctie. Onderzoek hiernaar loopt in onze afdeling al erg lang en afgelopen maand heeft Regina Bökenkamp haar proefschrift verdedigd dat de intrigerende ondertitel had: *A fetal vessel coming of age*, waarmee zij aan wilde geven dat de veranderende ductus ook nog model staat voor verouderingsprocessen zoals bij Progeria. Dat sluitingsmechanisme van de ductus lijkt verdacht veel op een algemeen ziekteproces bij volwassenen, aderverkalking, waarbij een bloedvat ook afgesloten kan raken. Het is boeiend om vast te stellen welke factoren van belang zijn bij ductusluiting en bij aderverkalking. Voor wat betreft aderverkalking had ons onderzoek een belangrijk vervolg in de richting van de relatie tussen moeder en het ongeboren kind. De omgevingsinvloed en niet alleen de genetische make-up, van de moeder

is niet te onderschatten. Bekende voorbeelden zijn natuurlijk roken en overconsumptie van alcohol tijdens de zwangerschap. Een Canadees onderzoek onder gedetineerde jongeren liet zien dat van de 126 onderzochte personen er 119 waren met een alcoholische moeder. Deze jongens hadden allemaal structurele en gedragsafwijkingen behorend bij het foetale alcoholyndroom dat ontstaat tijdens de zwangerschap. Er zijn subtiele afwijkingen bekend geworden die kort na de geboorte in het geheel niet herkenbaar zijn, maar die pas op latere leeftijd manifest worden. Op ons lab is met zwangere muizen gewerkt aan hypercholesterolemie, een te hoog cholesterol niveau. Adri Gittenberger-de Groot en Louis Havekes hadden een door de Hartstichting ondersteund project en hebben vastgesteld dat een te hoog cholesterol gehalte in het bloed van zwangere moeders een niet structureel effect heeft op de samenstelling van bloedvaten bij ongeborenen. Pas ruim na de geboorte en onder invloed van extra risicofactoren, zoals een hoog vet dieet trad aderverkalking op bij het nageslacht. Marco de Ruiter trok dan ook de conclusie dat al voor de geboorte embryo's gevoelig gemaakt kunnen worden voor aderverkalking onder invloed van milieuomstandigheden, of in moleculaire termen: epigenetische factoren.

Epigenetica

Wat zijn epigenetische factoren? Wat is epigenetica? Epigenetica is zo belangrijk dat er zelfs een leerstoel aan gewijd is binnen onze voormalige divisie V. Voor een ontwikkelingsbioloog zijn epigenetische factoren alle factoren die van buiten op een embryo inwerken. Cholesterol bijvoorbeeld of veranderingen in de bloedstroom. Een hoog gehalte aan cholesterol verandert namelijk de mechanismen die genexpressie kunnen beïnvloeden, zoals methylatie van DNA en kerneiwitten. Interessant zijn onderzoekingen van een Zweedse groep onder leiding van Lars Olof Bygren. Zij hebben in een zeer geïsoleerd levende gemeenschap in Noord-Scandiavië aannemelijk gemaakt dat het effect van voeding op het nageslacht overerfbaar is. Zij hadden toegang tot een uitgebreid historisch archief van oogstoppingen, de Zweedse koning had belang bij een

inventarisatie van de opbrengst van het land, waarschijnlijk vanwege te heffen belastingen. Bygren liet zien dat de beschikbaarheid van voedsel een belangrijke factor is voor de cardiovasculair gerelateerde levensverwachting van zonen en kleinzonen. Wonderlijk genoeg correleerden magere jaren met lage oogstopbrengst, met een hogere leeftijdsverwachting in de eerste en tweede generatie, maar alleen via de mannelijke lijn. Het effect van de magere jaren sloeg toe bij toekomstige grootvaders in hun prepuberale periode (8-12 jaar), waarin zij bezig zijn met de aanmaak van hun animalculi, zaadcellen dus. Deze imprinting is verschillend in de mannelijke en vrouwelijke lijn en de gevolgen zijn deels overerfbaar. Je mag je magere opa dus dankbaar zijn dat hij zich goed gedragen heeft. Als je kijkt naar ons project van moederlijke cholesterol is het andersom en kun je moeder de schuld geven van effecten van haar hoge cholesterolgehalte, net als dat met alcohol het geval is. Hetzelfde lot treft ook diabetische moeders, overigens verwacht ik niet dat zij in juridische zin schuldig bevonden worden. In elk geval “Food for thought”.

Met dit onderzoek naar het effect van cholesterol kwam de noodzaak naar voren om te onderzoeken hoe atherosclerose ontstaat en of je het effect van cholesterol op de vaatwand kunt monitoren. Een samenwerking met collega's in Utrecht en Eindhoven resulteerde in een imaging project om aderverkalking te karakteriseren. Dit werd gehonoreerd door de Nederlandse Hartstichting en wordt binnenkort afgerond.

Ciliën

Tot nog toe heb ik vooral gesproken over cellen en celgroepen die meedoen aan de ontwikkeling van het hart. Ik wil u nu graag meevoeren naar een nog kleinere dimensie, namelijk het nivo van celorganellen, kleine compartimenten in elke cel. Natuurlijk niet alle compartimenten, dat zijn er nogal veel en eigenlijk ook niet *in* de cel, maar als aanhangsel aan het celoppervlak. Ik doel hier op het cilium, een kleine haarachtige uitstulping van de cel membraan van ongeveer een honderdste millimeter lang. Er bestaan 2 soorten, beweeglijke trilharen en

onbeweeglijke. De laatste zijn passief *buigbaar* onder invloed van bijvoorbeeld vloeistof stromingen in de omgeving. De NRC heeft vorige maand in het wetenschapskatern aandacht gevraagd voor het genezen van dove muizen. Het gehoororgan draagt vele ciliën, en deze muizen waren mutant voor een ciliumeiwit. Via genetische manipulatie werd dat defect hersteld en konden de muizen weer horen. Hoe past dat in dit verhaal, zult u denken. Er zijn immers veel passieve bewegingen in de natuur. Een graanveld golft in de bries, bomen groeien krom vanwege overheersende windrichtingen (ik heb nog steeds dat zwart-wit plaatje voor ogen uit het aardrijkskunde boek van een Dividivi boom op de Benedenwindse eilanden), en ciliën worden bewogen in de bloedstroom. Het bijzondere aan ciliën is dat ze een moleculair signaal door kunnen geven aan de kern van de cel waarvan ze onderdeel uitmaken. Het belang is dat hiermee een mechanische, flow, verandering in de omgeving (samengevat in het begrip shear stress) omgezet wordt in een chemische prikkel. Hierdoor wordt een hele set aan acties in de cel aangezet. Een bijzondere wil ik er toch uitlichten. Deze komt uit mijn eigen jonge jaren toen ik met een elektronenmicroscop aan de vroege ontwikkeling van embryo's werkte in het stadium van de primitief knoop. Dat is het embryonale organisatiecentrum waarin toen u nog heel klein was, ondermeer bepaald werd wat uw linker en rechter kant moest worden. Hoewel de meesten van u er aan de buitenzijde behoorlijk symmetrisch uitzien is dat voor de binnenkant allerm minst het geval. We dragen (bijna) allemaal het hart op de goede plaats, dat wil zeggen links, en de lever rechts en de milt weer links, uw rechter hersenhelft stuurt uw linker hand aan, en zo voort. Op de cellen van die primitief knoop zitten ciliën en in mijn elektronenmicroscop werden daarvan de allereerste foto's geschoten. Een collega die ik op een congres had leren kennen was belangstellend en vroeg me wat foto's op te sturen en dat was het dan. Ik volgde links/rechts op grote afstand en wist toen nog niets van signalerende ciliën. Bovendien werd een subsidieaanvraag bij het toenmalige BION niet goed genoeg bevonden en dan laat je zo'n bevinding voor wat het is. Het belang kwam pas bij me terug tijdens een andere

conferentie, toen iemand een voordracht hield over het ontstaan van asymmetrie in het embryo en daarin mijn opname met ciliën verwerkt had, gelukkig keurig met bronvermelding. Door het inbouwen van hemodynamiek en signalering in het onderzoekspakket overschrijdt je een grens tussen vakgebieden en heb je andere specialisaties en nieuwe collega's nodig. Gelukkig is daar een afdeling Aero- en Hydrodynamica van de TU Delft waarvan ik veel geleerd heb over viscositeit en laminaire flow in bochtige vaten en vertakkingen. In een asymmetrisch gekromd vat of bij een splitsing of samenvloeiing wordt het stroom patroon knap ingewikkeld. Het is bekend dat atherosclerotische plaques groter zijn en vaker voorkomen in de binnenbocht van de lichaamsslagader, en ook bij vertakkingen, bijvoorbeeld waar de halsslagaders afsplitsen. In dit lastige veld zijn toch proefschriften ontstaan voor een belangrijk deel begeleid door Beerend Hierck. Ik hoop dat Beerend de motivatie behoudt en de mogelijkheden krijgt om bijvoorbeeld samen met Peter ten Dijke deze lijn van onderzoek door te zetten. In het verkillende subsidieklimaat is dat minder eenvoudig aan het worden. We maken ons grote zorgen over global warming maar de afkoeling in het subsidieklimaat is schrikbarend.

Motivatie

Ik heb u aan de hand van imaging en hemodynamiek een aantal belangrijke motivatie punten voor het onderzoek laten zien. De echte drijfveer ligt nog dieper, namelijk bij mijn gevoel voor verhoudingen. Ik heb een groot respect voor de dimensies waarin de ontwikkeling van het leven zich afspeelt, 3 dimensies voor de ruimte en de vierde die tijd voorstelt. De 3 dimensies van onze ruimte zijn voor de meeste studenten en jonge onderzoekers lastig te bevatten en het blijft nodig om voor/achter en links/rechts goed te definiëren anders komt er van boven/beneden niet veel terecht. Beeldvormende technieken helpen ons geweldig om een embryo of het lichaam van een volwassene in 3 dimensies vast te leggen, maar om het goed te begrijpen is het nodig om het op je scherm rond te laten draaien en uit te pellen. Bert Wisse is daarin cruciaal, hoewel het ook dan nog voorkomt dat we met versie 9 van hetzelfde embry-

onale hartje nog niet tevreden zijn. Met geavanceerde beeld bewerkingstechnieken wordt het mogelijk om variabele maten van organen of hele individuen zodanig te vervormen dat zij geautomatiseerd in 1 basis template passen. Marco de Ruiter is daar nu mee bezig voor het bekken, het maakt dan niet uit of begonnen wordt met een Amerikaanse man, want met een beetje "tweeken" kun je daaruit een Koreaans vrouwelijk bekken destilleren of een embryonaal. Voor het hart worden de eerste pogingen ondernomen.

Wij trainen onze eerstejaarsstudenten zodanig dat ze direct door hebben hoe het embryo in elkaar steekt, zodat zij met die kennis gewapend begrijpen waarom een volwassen lichaam gebouwd is zoals in de tekstboeken staat weergegeven. Een illusie? De docenten doen hun best en onze studenten doen hun best. Dat het moeilijk blijft blijkt uit de tentamen resultaten, niet alle studenten behalen een voldoende. Onze jonge docenten hebben er minder moeite mee, want velen uit de afdeling hebben hun basis kwalificatie onderwijs (BKO) verworven.

De vierde dimensie, tijd, wil ik nog verder onderverdelen in drieën, namelijk de korte tijd van een hartslag, de middellange tijd nodig voor de voltooiing van een embryo, en de lange evolutie periode nodig voor de vorming van een nieuwe soort. Deze tijden zijn natuurlijk van elastiek, een embryo start met een hartfrequentie van iets meer dan niets, hetgeen kan stijgen tot een normale frequentie van 70 en bij arrhythmie zelfs tot 200. De functie van het hart en de manier hoe de contractie van boezem naar ventrikel wordt doorgeleid is een niet te onderschatten onderdeel van de hartontwikkeling, dit wordt momenteel met verve ter hand genomen door Monique Jongbloed.

Ook de dimensie tijd die nodig is om een embryo te formeren tot aan de geboorte is van gummi en loopt sterk uiteen van 3 weken bij de muis, tot 9 maanden bij de mens. Daar zit zeker een aspect van groeiverschillen bij, maar ook de periode tot, laten we zeggen, septatie van het hart is erg variabel. Over de

tijd die heen gegaan is met de evolutie van het gesepteerde hart kunnen we eigenlijk niets direct concluderen, omdat in het fossiele archief nauwelijks organen of weke delen zijn opgeslagen; van dinosaurusembryo's is op zijn best een afdruk van de eierschaal met wat versteende botten overgebleven. We zijn hier afhankelijk van het vergelijken van de bouw en functie van bestaande diersoorten en hun embryonale ontwikkeling als een afgeleide van het Evo-Devo (evolutie-development) principe.

Bij elkaar geteld dus 6 dimensies, 3 voor ruimte en 3 voor tijd. In het begin van mijn onderzoekloopbaan had ik de nu enigszins naïeve gedachte een animatiefilm te maken van de ontwikkeling. Er moesten daartoe wel enige voorwaarden worden vervuld, namelijk het in kaart brengen van de patronen van die grote mechanismen als celdeling en celdood, groei en differentiatie, migratie en vormverandering en nog zo wat. Hoe binnen de eerste tijdsdimensie een hart te laten kloppen over een aantal hartslagen heen, is in principe opgelost met bijvoorbeeld MRI of echotechnieken in combinatie met beeldbewerking. Maar een groeiend en vormveranderend hartje, binnen de tweede tijdsdimensie, heb ik nog niet gezien.

Het is in de medische setting van het LUMC belangrijk te realiseren dat aangeboren hartafwijkingen, ritmestoornissen, en aderverkalking een embryonale oorsprong hebben. Deze oorsprong kan niet op zich zelf bestudeerd worden, maar heeft steun nodig van gegevens van mutaties bij muizen, van hemodynamiek bij kippenembryo's en patronen bij reptielen. U begrijpt dat dit een pleidooi is voor een ruime onderzoeksopdracht die niet gereduceerd wordt door het verlangen naar valorisatie morgen en een patent overmorgen. Ook de eis van spoedige klinische toepasbaarheid is slecht af te dwingen als het gaat om basiswetenschap. In die zin was mijn leeropdracht te beperkt, maar gelukkig waren 3 dimensies ruimte en tenminste 2 dimensies tijd aanwezig om de vleugels uit te slaan

Onderwijs

Het uitslaan van vleugels geschiedde niet alleen in de research,

maar tevens op het gebied van onderwijs. Onderwijs in een medische setting is voor een getrainde bioloog niet ingewikkeld, zeker niet als daar een behoorlijke portie praktisch onderwijs bij gegeven wordt met de perfecte in house ondersteuning door Fred van Immerseel, Job Aarents, Judith den Boeft en Jan Leeflang. Je hoeft geen dokter te zijn om samen met studenten uit te zoeken hoe een lichaam in elkaar zit. U merkt dat ik hier een moderne formulering gebruik: <samen met studenten uitzoeken>. Voor een docent op leeftijd is dat ook een ontwikkeling geweest, beginnend in het eerste jaar in een klassiek hoorcollege met lekker vertellen hoe het zit, twijfel zaaien in het tweede jaar (is het wel waar, is het echt duidelijk wat in de tekstboeken staat), tot de studenten in het vierde jaar in een keuzeblok een subsidieaanvraag laten schrijven en stagiaires bijna zelfstandig een eigen onderzoek laten uitvoeren. De Afdeling coördineert een tiental blokken en participeert in meer dan 20 onderwijsblokken. Het coördineren van een blok betekent veel werk en is uitdagend, maar geeft ook voldoening. Belangrijk is dat dit met enthousiasme gebeurt. Ik geef daar een voorbeeld van uit het eerste jaar en het gaat natuurlijk over een groeiend embryo. Dat embryo krijgt een toenemend aantal segmenten links en rechts van het ruggenmerg. Die segmenten heten somieten, en uit somieten ontstaan bijvoorbeeld de wervels en ribben met hun spieren. Kijk je boven op een kippenembryo dan zie je ze bijna ontstaan, de een na de ander, links en rechts: wervelingen van cellen, die steeds weer een nieuw segmentje maken. Hoe leg je zoiets uit in een hoorcollege "oude stijl". Tijdens vakantiereizen zie je onderweg nog wel eens opvallende dingen. Op weg naar Griekenland met een ferry over de strakblauwe spiegelgladde Adriatische zee, sta ik op de boeg en kijk naar de wervelingen links en rechts in het water, de een na de ander, inderdaad voor de liefhebber: net somieten. Dat beeld, die associatie breng je over tijdens het eerstvolgende college embryologie. Maar blijft zo'n beeld hangen bij je toehoorders? Een jaar of 15 later kom ik bij een theatervoorstelling van Het Getij een ex-student tegen. We kijken elkaar half-herkennend aan, schudden de hand, hij stelt zich nogmaals voor en zegt tegen me, u heeft college embry-

ologie gegeven, eerste jaar BW, humane biologie. Ik kijk hem afwachtend aan en hij vervolgt: die somieten in de Adriatische Zee, ik weet het nog steeds. Dáár haal je als docent motivatie uit, want nu, nog eens 15 jaar later weet ik dat nog steeds en ik ken ook nog de naam van die student. Het is mijn overtuiging dat met dit soort persoonlijke ervaringen toehoorders geboeid worden en associaties met de stof behouden. Veel beter dan via de veelvuldig verstrekte zoekopdrachten aan studenten die zich, ten eerste, een probleem eigen moeten maken, ten tweede, moeten bedenken hoe dat op te lossen binnen een veelheid van ook niet-studie gerichte prikkels, om, ten derde, onzeker over de verworven begrippen de studietijd tot het tentamen vol te maken. Beter een goed college dan 6 parallelle werkgroepen. Ik hoop dat ik met dit pleidooi een groep onderwijskundigen tegen de haren instrijk.

Onderwijs heeft natuurlijk vernieuwing nodig, die past bij de beperkte spanningsboog van de moderne mens. Na 10-15 minuten verslapt de aandacht en moet er een nieuwe prikkel of wending komen. U heeft in de afgelopen 30 minuten dus al tenminste 2 maal een spanningsboog weggewerkt, mijn waardering daarvoor! Met de huidige web-gebaseerde onderwijsvormen blijken onze docenten er wonderwel in te slagen de aandacht van de studenten te blijven prikkelen. Het E-learning platform binnen het LUMC is de laatste 10 jaar sterk uitgebreid en binnen de Anatomie hebben we doorgezet met onze eigen Clinical Anatomical Skills (CASK), PreClass en Anatomical terms waarmee Paul Gobeel en Daniel Jansma furore maken. Enthousiaste gemotiveerde docenten dragen het onderwijs en ik hoop dat zij gestimuleerd blijven, ook binnen het tijdverslindende labyrint van overleg tussen raden en commissies dat het skelet vormt van het huidige onderwijsgebouw en dan bedoel ik niet het fysieke gebouw 3. Dat skelet is erg complex en mag wel wat eenvoudiger worden. Als ontwikkelingsbioloog kan ik de bouw van het volwassen menselijk skelet en zijn spieren uitleggen door te beginnen met de somieten. Ik ben ondertussen niet meer in staat om het skelet van ons onderwijsgebouw te begrijpen en uit te leggen, met de onderlinge

functionele verbindingen. Ik vraag eigenlijk om de vorming van een klein aantal eenvoudige onderwijslichamen, somietjes, die een heldere relatie hebben met het geven, consumeren en tentamineren van onderwijs.

Tot slot

Aan het eind van mijn rede gekomen wil ik mijn waardering uitspreken naar het College van Bestuur van deze Universiteit en naar de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum voor het vertrouwen in mij en de mogelijkheden om een boeiende baan te helpen creëren. Iets dichterbij heeft de voormalige Divisie V met het bijbehorende bureau, pas gefuseerd met IV, adequate ondersteuning geleverd, dank daarvoor. Ik wens de fusiepartners wijsheid in beleid.

In deze lezing is weinig aandacht gegeven aan het inmiddels grootste deel van de afdeling, dat betrokken is bij stamcelonderzoek. Christine Mummery, tevens drijvend hoofd van de afdeling met haar medewerkers, gasten en stagiaires is enkele jaren geleden de afdeling komen versterken en vormt een van de 3 steunpilaren van de afdeling. De achterliggende reden, dat ik daarvoor relatief weinig aandacht vroeg begrijpt u ongetwijfeld. De gezamenlijke historie beslaat ongeveer 10%, ruim 4 jaar, van mijn werkzame periode, en die periode was al behoorlijk ingepland. Ik stel het op prijs te kunnen memoreren dat de gezamenlijke periode nog iets langer zal duren ook na deze dag. Het overgrote deel van mijn werkzame periode is gevuld in samenwerking met een klein aantal collega's, waarvan de namen al hier en daar door mijn lezing zijn heen gestrooid. Speciaal wil ik nog stilstaan bij een aantal collega's, die een bijzondere invloed hebben gehad:

Martin Schalij en Wouter Jukema van de afdeling Cardiologie die met interesse en substantiële steun een boost gegeven hebben aan het onderzoek van de embryologie van arrhythmie en van atherosclerose. Wouter Jukema nog in het bijzonder vanwege de gedeelde activiteiten binnen Leiden Vascular Medicine, nu opgewaardeerd tot het Rembrandt Instituut. Pieter Brakman kan tevreden zijn.

Nico Blom van de afdeling Kindergeneeskunde met een niet-aflatende belangstelling voor aangeboren hartafwijkingen en bijbehorende hartfunctie zoals duidelijk wordt in de echodiagnostiek van aangeboren afwijkingen.

Marie José Goumans en Peter ten Dijke van de afdeling Moleculaire Cel Biologie, voor een groeiende samenwerking op het gebied van vroege hartontwikkeling en van signalering.

Mike Richardson van de afdeling Biologie van de Universiteit Leiden met een warme belangstelling voor ontwikkelingsbiologische en evolutionaire aspecten van de hartontwikkeling, echt Evo-Devo. Dank voor je betoonde gastvrijheid, waarvan ik nog een aantal jaar verwacht te genieten.

Van de oude eigen afdeling wil ik Monica Mentink bedanken voor alle technische en analytische escapades; jammer dat jij eerder een andere weg op ging.

Beerend Hierck, ik heb de ciliën al genoemd. Nieuwe samenwerkingen moeten het *gewicht* geven om je projecten *drijvende* te houden. Voor iemand met een zwem- en duikachtergrond is dat een uitdaging.

Margot Bartelings, al vele jaren de meest ervaren onderzoeker op het gebied van hartafwijkingen. Dank voor je input en je diep-gefundeerde ethisch besef.

Monique Jongbloed, een scherp oog voor cardiologische vraagstellingen met een centrale rol in samenwerkingen tussen eerder genoemde afdelingen met een jonge gefocusseerde groep, waar veel van te verwachten valt. Dank voor je enthousiasme.

Marco de Rooter, verantwoordelijk voor het onderwijs binnen de afdeling en ook wel daarbuiten. Met jouw gevoel voor verhoudingen moet dat goed blijven gaan. Je hebt een wetenschappelijke status opgebouwd, die erg gewaardeerd wordt door klinische afdelingen. Gelukkig heeft cardiovasculair onderzoek niet aan aandacht ingeboet nu je hoogleraar bent.

Adri Gittenberger-de Groot. Collega proximus, ook in emeritaat. Om recht te doen aan alleen de belangrijkste aspecten van wetenschappelijke, onderwijskundige en bestuurlijke samenwerking heb ik iets meer tijd nodig dan hier beschikbaar. Betrokkenheid en eerlijkheid zijn belangrijke trefwoorden, en dit lijstje is eenvoudig uit te breiden. Sprekend is het aantal pu-

blicaties dat we samen delen: bij ongeveer 150 staat ons beider naam als co-auteur. Ik ben je veel verschuldigd.

Tenslotte, mijn familie, 4 generaties hier aanwezig: mijn moeder, gezond van lijf en leden, het is goed dat je hierbij bent. Bas en Sandra, Maartje en Martin en sinds een maand ook Anouk. Helemaal tenslotte: Annelies, dank voor je support als backbone van ruim 40 jaar universitair bestaan, het is nog niet helemaal voorbij. Maar eerst een weekje bijkomen en dan samen met de Gittenbergertjes een bijzondere reis naar Argentinië als schakel naar een volgende levensfase.

PROF.DR. ROBERT E. POELMANN



- 1971 Doctoraal Biologie Leiden
1980 Promotie op het proefschrift; *The mouse embryo, the development from one to three germ layers*, promotoren Prof.dr. J.M.F. Landsmeer en Prof.dr. W.Th. Daems.
- 2000 Hoogleraar: Humane ontwikkelingsbiologie in het bijzonder van het cardiovasculaire systeem.

Prof. Poelmann heeft zich in zijn academische loopbaan bezig gehouden met onderzoek op het gebied van embryonale ontwikkeling en hemodynamische factoren bij het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen.

Daarnaast hield hij zich bezig met de karakterisering van vaatwand veranderingen, zowel in het embryo als bij pathologische processen, inclusief plaque vorming.

De combinatie van onderwijs in de Anatomie en in de Embryologie werd van harte uitgedragen in vele blokken binnen de verschillende LUMC opleidingen en ook daarbuiten.



Universiteit Leiden