



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Experimentele Reumatologie

Huizinga, T.W.J.

Citation

Huizinga, T. W. J. (2002). *Experimentele Reumatologie*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5312>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5312>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Experimentele Reumatologie

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. T.W.J. Huizinga

ter gelegenheid van het aanvaarden van het ambt van hoogleraar
in de geneeskunde op het vakgebied van de experimentele reumatologie
aan de Universiteit Leiden op 18 januari 2002.

Mijn heer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Gaarne wil ik u welkom heten bij het uitspreken van de inaugurele rede waarmee ik officieel het ambt “hoogleraar experimentele reumatologie” aanvaard.

De vraag is of het verstandig is een hoogleraarschap experimentele reumatologie te aanvaarden. Immers *experimenteel* en *reumatologie* lijken in tegenspraak met elkaar.

Te beginnen met experimenteel. Het meest kenmerkende van het experiment is twijfel. Na de twijfel komt het formuleren van een hypothese. Vervolgens wordt het experiment bedacht waarmee een hypothese aanvaardt of verworpen kan worden. Een goed experiment toetst daarbij slechts één variabele. Derhalve is de kunst van experimenteren vooral het zorgvuldig formuleren van hypothesen en het bedenken van een proefopzet waarbij slechts één element verschilt.

Met andere woorden gezegd: men maakt een veronderstelling (een hypothese) hoe een bepaald fenomeen verklaard kan worden. Het aantal elementen waarover met twijfelt probeert men te verkleinen. Dit proces van beperken van onzekerheden, noemt men reduceren. Uiteindelijk heeft men een zorgvuldig geformuleerde hypothese waarin nog slechts één element aanwezig is, dat op twee manieren verklaard kan worden. Vervolgens bedenkt men een experiment waarin men bepaalt of de ene dan wel de andere verklaring, de juiste is. Kortom het experiment vereist reductionistische benadering van de werkelijkheid.

Reumatologie daarentegen, is bij uitstek een vak wat het geheel overziet, een holistisch vak. Holistisch omdat het voor de behandeling van de ziektes die tot uiting komen in het houdings- en bewegingsapparaat belangrijk is het geheel te overzien. Het geheel omvat aandacht voor:

- hoe het ontregelde afweersysteem te behandelen,
- hoe eventuele schade aan de gewrichten het best behandeld kan worden,
- wat de consequenties zijn van het verminderd functioneren van het houdings- en bewegingsapparaat,
- welke eenvoudige hulpmiddelen het leven kunnen veraangenamen
- maar ook het besef dat het adviseren van gebruik van een eenvoudig hulpmiddel, bijvoorbeeld een stok, nog helemaal niet inhoudt dat de patiënt die stok ook gaat gebruiken. Een reumatoloog heeft aandacht voor die vele verschillende aspecten en zal kennis verkregen uit allerlei onderzoeken alleen gebruiken na overzien van het

decor van de individuele patiënt. Zoals in een folder van de Nederlandse Vereniging van Reumatologie verwoord: “De reumatoloog heeft contacten met andere hulpverleners en richt zijn/haar aandacht niet alleen op de medische klachten van de chronische “reumapatiënt” maar ook op kwaliteit van leven, het maatschappelijk functioneren en het voorkomen van onnodige economische schade voor de patiënt en maatschappij”(1).

Hierbij wordt er consequent van uit gegaan dat het geheel meer is dan de som der delen. De holistische houding die kenmerkend is voor de reumatologie, is een andere dan de reductionistische houding van de experimentator. Waarom aanvaard ik dan, ondanks deze opmerkelijke tegenstelling, met zo veel plezier deze leeropdracht?

In deze les worden de elementen, *experiment* en *reumatologie* nader beschouwd.

Eerst het experiment.

De schoonheid van het *het experiment* heb ik voor het eerst ontdekt in de vijfde klas van de middelbare school. Door mijn toenmalige natuurkundeleraar werd de slinger van Foucault uitgelegd. Dit betreft een experiment om aan te tonen dat de aarde draait. De hypothese is dat een slinger die zo wrijvingsloos mogelijk opgehangen is, in zijn baan blijft en de aarde onder de slinger door draait. Voor een mens die op de aarde staat en derhalve meedraait, lijkt het dus dat de slinger draait. Als 17-jarige jongen kon ik dat niet geloven. Na wat heen en weer gepraat zei mijn natuurkundeleraar: “als je het niet gelooft, doe het experiment om de hypothese te falsificeren”. Gedurende de herfstvakantie heb ik samen met de amanuensis een 12 meter lange staaldraad met onderaan een gewicht van 15 kg opgehangen in de aula van de school. Het gewicht werd met een touwtje aan de muur bevestigd, het touwtje doorgebrand en de slinger begon te slingeren. Het enorme plezier toen na enige uren bleek dat zo aangetoond kon worden dat de aarde inderdaad draaide, ben ik nooit vergeten. Dit plezier heeft zich voortgezet in vele experimenten waarbij ik daarna betrokken ben geweest.

Wat voor type experimenten kunt u zich nu in de reumatologie voorstellen?

In deze les worden twee methoden van onderzoek behandeld: *het leren van variëteit* en de *interventiestudie*.

De eerste methode van experimenteren is het leren van variëteit.

In dit type onderzoek wordt bestudeerd of er verschillen optreden in twee nauwkeurig gedefinieerde groepen van patiënten. Zo’n groep van patiënten kan bijvoorbeeld een groep patiënten met reumatoïde artritis zijn, die vervolgens onderverdeeld wordt in patiënten met ernstige of milde reumatoïde artritis. Daarna onderzoekt men een

bepaalde erfelijke variant en men kijkt of deze meer of minder voorkomt in de groep met ernstige versus de groep met milde reumatoïde artritis.

In dit onderzoek wordt de komende jaren veel vooruitgang verwacht waarbij de opheldering van de menselijke erfelijke informatie, het DNA essentieel is. Dit wetenschapsveld zal geïllustreerd worden aan de hand van onderzoek dat wij de afgelopen jaren verrichtten.

Een jaar of zeven geleden ontdekten wij dat witte bloedcellen die met eenzelfde prikkel gestimuleerd werden doch van verschillende individuen afkomstig waren, een groot verschil hadden in productie van het ontstekingsremmend molecuul IL10 (2). Vervolgens hebben Rudi Westendorp en ik dit in tweelingen onderzocht en 70% van de variatie tussen individuen bleek veroorzaakt te worden door erfelijke factoren. Daarna vonden wij dat deze individuele verschillen veroorzaakt werden door de snelheid van afschrijven van de erfelijke informatie die zorgt dat IL10 gemaakt wordt (dit noemt men het IL10 gen) (3). Spoedig daarna werden verschillen in het IL10 gen gevonden die een gedeeltelijke verklaring gaven voor de verschillen tussen individuen (4). Het bleek dat in gewrichtsweefsel van patiënten met reumatoïde artritis die *weinig* gewrichtsschade hadden, *veel* (ontstekingsremmend) IL10 voorkwam terwijl in weefsel van patiënten met *veel* gewrichtsschade, juist *weinig* (ontstekingsremmend) IL10 aangetoond kon worden. Vervolgens bleek dat de individuele verschillen in het IL10 gen geassocieerd waren met de snelheid van het optreden van gewrichtsschade in patiënten met reumatoïde artritis (3). Destijds was de hypothese simpel, als je erfelijke aanleg hebt om veel ontstekingsremmend IL10 te maken, loopt de ontsteking kennelijk minder uit de hand en ontstaat er minder schade aan de gewrichten.

Gedurende dit onderzoek bleek dat IL10 een sleutelmolecuul was in tal van biologische processen. Zo bleken verschillen in productie van IL10 niet alleen van belang voor de vatbaarheid en progressie van auto-immuunziekten zoals SLE en multipale sclerose maar onderzoek met de groep van Frans Helmerhorst leerde dat deze verschillen in IL10 productie ook uiterst relevant waren voor vruchtbaarheidsproblematiek (5). Deze gedachte ontstond omdat ontdekt werd dat IL10 een sterk remmende functie heeft op het aanbieden van lichaamsvreemd materiaal door cellen aan gespecialiseerde witte bloedcellen, de zogenaamde T-lymfocyten. Als deze eigenschap relevant is dan verwacht je dat vrouwen met veel miskramen (waarbij het aanbieden van de lichaamsvreemde vrucht aan de witte bloedcellen kennelijk leidt tot een afweerreactie tegen die vrucht) een erfelijke opmaak hebben om weinig IL10 te maken. Daarentegen verwacht je dat vrouwen die heel makkelijk zwanger worden mogelijk een erfelijke opmaak hebben om veel IL10 te produceren (veel IL10 remt de reactie van het afweersysteem op de lichaamsvreemde vrucht). Onderzoek waarin patiënten met reciderende miskramen vergeleken werden met vrouwen die binnen drie maanden na het stoppen van orale anticonceptie zwanger werden leerde dat dit inderdaad het geval was.

Hoe zit het dan met reumatoïde artritis? Reumatoïde artritis begint doordat lichaamseigen materiaal “per ongeluk” aangeboden wordt aan de gespecialiseerde witte bloedcellen, de T-lymfocyten. Kennelijk hebben RA- patiënten dan een erfelijke opmaak om lichaamsvreemd materiaal zodanig aan het afweersysteem aan te bieden dat dit leidt tot afweerreacties. Met nadere woorden hetzelfde afweersysteem dat zorgt voor een afweerreactie in de gewrichten, leidt er misschien ook wel toe dat vrouwen met reumatoïde artritis meer miskramen hebben. Dit hebben wij onderzocht op onze polikliniek. Het bleek inderdaad dat vrouwen reeds voordat zij reumatoïde artritis kregen vaker miskramen doormaakten dan vrouwen die geen reumatoïde artritis hadden. Met dit voorbeeld heb ik willen illustreren hoe reductionistisch onderzoek, aan een enkel sleutelmolecuul, IL10, het begrip van een ingewikkeld, klinische fenomeen, zoals het optreden van miskramen bij patiënten met reumatoïde artritis, groter maakt.

Het is belangrijk u te realiseren dat anno 2002 deze onderzoekslijn anders zou zijn verlopen dan tijdens de afgelopen zeven jaar. De afgelopen zeven jaar hebben wij, vaak in internationaal samenwerkingsverband, systematisch DNA onderzocht van mensen die veel respectievelijk weinig IL10 produceren. Tijdens dit onderzoek konden wij een aantal verschillen in het gen voor IL10 identificeren. Anno 2002 hadden wij niet meer in een langlopende onderzoekslijn de erfelijke eigenschappen van individuen hoeven vergelijken teneinde deze erfelijke verschillen te identificeren. Tegenwoordig kan men namelijk met wat simpele klikken op de computer naar een website surfen waar voor iedereen toegankelijk erfelijke variëteiten in bijna alle genen opzoekbaar zijn. Daarbij is ook de bepaling van al die erfelijke varianten nog vele malen sneller en nauwkeuriger geworden.

U zult zich afvragen waar dit type onderzoek heen zal gaan, nu kennis en techniek het mogelijk maken om in plaats van één variabele, duizenden variabelen tegelijkertijd te bepalen. Mijns inziens zijn er verschillende mogelijkheden.

Wellicht zal er net zoiets gebeuren als bij het voorspellen van het weer. Bij het KNMI worden honderdduizenden gegevens ingevoerd in ingewikkelde computers om het weer te voorspellen. De betrouwbaarheid van de weersvoorspelling is echter niet altijd beter dan wanneer met beperkte gegevens een weersvoorspelling gemaakt wordt.

Een andere mogelijkheid is, en dat is mijn verwachting, dat de rol van de subjectiviteit in de wetenschap meer geprononceerd zal worden (6). In het besef dat er zeer veel onderzoeksresultaten beschikbaar zijn en slechts een klein deel gebruikt wordt ter verifiëring van de hypothese zal de geloofwaardigheid van de hypothese, een op zichzelf subjectieve zaak, zwaarder gewogen worden. Kortom hoe meer gegevens beschikbaar, hoe groter de rol van de subjectiviteit in de weging van de onderzoeksresultaten. Hier kom ik later nog op terug.

De tweede methode van experimenteren betreft de interventiestudie.

Het grote nadeel van de studies waarin onderzocht wordt of een bepaalde erfelijke variant meer of minder voorkomt bij een bepaalde groep patiënten is dat het associatiestudies zijn. Associatiestudies zijn leerzaam maar het is een veel mooiere bewijsvoering om associatie te laten volgen door interventiestudies. Interventiestudies zijn studies waarin men een bepaald middel toedient aan een groep patiënten en vervolgens kijkt of de groep van patiënten die het middel krijgt, baat heeft bij dit middel. Dit soort studies kan men ook in een laboratorium doen. Men dient aan cellen een stofje toe en kijkt of het gewenste effect optreedt. Als voorbeeld van een interventiestudie: het onderzoek aan cellen die bij u het gewrichtsvocht produceren. Deze cellen bekleeden het gewrichtsoppervlak en noemt men synoviocyten. Bij ontstekingen zoals reumatoïde artritis gaan deze cellen woekeren. Deze cellen, de synoviocyten, groeien vervolgens in bot- en kraakbeen waardoor het gewricht kapot gaat. Dit proces kan in een laboratoriumopstelling geïmiteerd worden. In het laboratorium worden synoviocyten gekweekt in een plastic schaalte en groeien zij door een laagje kunstmatig kraakbeen, dat ook in dat schaalte aanwezig is. Ons onderzoek richt zich op de verschillen tussen de synoviocyten die heel goed doorgroeien en synoviocyten die slecht doorgroeien. Het bleek dat synoviocyten die in het laboratorium door het laagje kunstmatig kraakbeen heengroeiden afkomstig waren van patiënten met veel gewrichtsschade, terwijl synoviocyten die niet of nauwelijks door dit laagje kraakbeen heengroeiden, afkomstig waren van patiënten met weinig gewrichtsschade. Zojuist heeft u gehoord dat gewrichtsweefsel van patiënten met veel gewrichtsschade weinig IL10 bevatte terwijl gewrichtsweefsel van patiënten met weinig gewrichtsschade veel IL10 bevatte. Dit is een klassieke associatiestudie. De hoeveelheid IL10 wordt geassocieerd met de hoeveelheid gewrichtsschade. Vervolgens neemt men aan dat IL10 mogelijk iets met gewrichtsschade van doen heeft. Nu de interventiestudie. In een laboratoriumsituatie kan middels zogenaamde gentransfer, populair gezegd genterapie, het gen ingebracht worden in synoviocyten die goed doorgroeien door kunstmatig kraakbeen. Vervolgens kan getest worden of deze cellen dan langzamer doorgroeien. Middels genterapie hebben wij extra IL10 in de synoviocyt gebracht, waarna bleek dat deze synoviocyten veel minder doorgroeien door zo'n laagje kunstmatig gewrichtsweefsel. Dit type van interventiestudie geeft een hogere graad van bewijsvoering omtrent de rol van IL10 in dit biologisch proces.

Samenvattend: Voor elk fenomeen is steeds een veronderstelling gemaakt hoe dit fenomeen te verklaren was. Steeds heeft u gehoord hoe de werkelijkheid gereduceerd werd tot een proefopzet waarbij slechts een variabele verschilt. Deze methode van redeneren vereist een reductionistische benadering van de werkelijkheid.

In tegenstelling tot de reductionistische benadering van de werkelijkheid die kenmerkend is voor het experiment, staat de holistische benadering van de reumatologie.

Reumatologie bestudeert ziektes van het houdings- en bewegingsapparaat.

Een patiënt met een van de ziektes die leiden tot het minder functioneren van het houdings- en bewegingsapparaat, heeft een scala van problemen waarin vele elementen een rol spelen. Eerder in deze rede heb ik geciteerd uit de voorlichtingsfolder “de reumatoloog” van de Nederlandse Vereniging van Reumatologie. Toen kwam aan de orde dat de reumatoloog aandacht heeft voor de medische klachten van de reuma patiënt, maar ook voor kwaliteit van leven, maatschappelijk functioneren en voorkomen van onnodige economische schade voor patiënt en maatschappij. Begrip van al deze aspecten is nodig om een patiënt zo goed mogelijk te behandelen. In deze rede zal ik twee aspecten met U bespreken:

Het enthousiasme over het effect van geneesmiddelen,

De onderliggende veranderingen in ons stelsel van zorg.

Het eerste aspect komt voort uit de toepassing van de kennis van de onderliggende biologische processen. Hierin is een enorme vooruitgang geboekt. Het beter en intensiever gebruik van zogenaamde tweedelijns anti-reumatica heeft een enorme vermindering gegeven van de pijn en het lijden van patiënten met reumatoïde artritis. Heel gerichte interventies waarbij selectief ontstekingsmoleculen zoals TNF weggevangen worden is voor een deel van de reumapatiënten een ongelooflijke verbetering ten opzichte van voorgaande therapieën. Het is een grote eer in een centrum te werken waar vooropgelopen wordt bij de ontwikkeling en introductie van deze therapieën.

Het tweede aspect betreft de zorg. Ziektes van houdings- en bewegingsapparaat kunnen leiden tot fysieke beperkingen. Patiënten met fysieke beperkingen hebben zorg nodig. Helaas is de grootte van het enthousiasme over de huidige medicamenteuze behandeling, ongeveer gelijk aan de grootte van de zorgen over de zorg. In het kader van deze rede met name de zorg voor patiënten met reumatische ziekten.

Hoe kan dat nu?

Wellicht is het u opgevallen dat overal in Nederland ziekenhuizen een naamsverandering ondergaan waarbij het woord ziekenhuis of gasthuis veranderd wordt in medisch centrum. De achterliggende gedachte is dat in medische centra klanten komen die in de winkel van keuze hun medisch product kopen. Kortom emancipatie van patiënt tot cliënt.

Aangaande de wenselijkheid van dit fenomeen, is enige historische bezinning op zijn plaats, hetgeen met een voorbeeld geïllustreerd kan worden.

Omstreeks 1880 was mijn overgrootvader huisarts te Harlingen. Aldaar ontving hij op 1 januari van een aantal rijke reders een groot geldbedrag en in de ruil daarvoor was hij de huisarts voor de gehele gemeente. Een fraai voorbeeld van paternalistische liefdadigheid waarbij de verdeling van zorg door de dokter gereguleerd werd. De dokter werd immers verondersteld het beste te weten wie welke zorg nodig had. Later deed de overheid min of meer hetzelfde voor geheel Nederland. Voor een zo laag mogelijk bedrag werd zorg georganiseerd volgens het principe “wij weten wat goed voor u is”. “Wij” doen dat op basis van wetenschappelijke argumenten (zogenaamde evidence-based medicine) en verder kunt u rustig gaan slapen. Dit duurde tot de jaren zestig en toen begon geleidelijk de emancipatie van vele verschillende groepen in de maatschappij. Uiteraard is emancipatie, met name ook van patiënten, een groot goed.

De huidige praktijk is dat de jonge, goed opgeleide, mondige, welvarende burger met een knieprobleem gemakkelijk zijn weg vindt in het zorgaanbod van de verschillende medische centra.

Maar hoe is het nu voor de mensen die niet jong zijn, die niet goed opgeleid of niet welvarend zijn? Dat, geachte toehoorders, is uiteraard wel een zorg maar niet iets wat op deze plaats besproken hoeft te worden. Wat wel besproken dient te worden is dat de uitgangspositie van een patiënt met een chronische ziekte (die mogelijk geleid heeft tot handicap of zelfs gebruik van hulpmiddelen zoals een rolstoel), niet gelijk is aan de uitgangspositie van een patiënt met een knieprobleem. Emancipatie als leidraad om ons zorgsysteem te moderniseren zal een verschillend effect hebben op patiënten met een verschillende uitgangspositie.

Zoals gezegd kunnen reumatologische ziekten leiden tot fysieke beperkingen. Deze fysieke beperkingen leiden tot vraag naar zorg. Ons huidige zorgsysteem wordt momenteel ingrijpend veranderd. Deze verandering zal grote gevolgen hebben voor een deel van de patiënten die wij als reumatologen behandelen.

Wat mij betreft is het de vraag of emancipatie nu zo’n goede leidraad is om ons zorgsysteem te veranderen. Emancipatie kan er toe leiden dat de *meest* kwetsbare groep het *minst* in staat is gebruik te maken van ogenschijnlijk sympathieke uitvindingen zoals bijvoorbeeld een geïndividualiseerd zorgbudget. Als emancipatie dan niet de leidraad moet zijn voor de modernisering van ons zorgsysteem, wat dan wel?

Een alternatief zou kunnen zijn dat toegankelijkheid en kwaliteit van zorg voor alle patiënten met reumatologische ziekten voornamelijk gebaseerd wordt op onderzoeksgegevens. Ook zorg moet de toets van gedegen onderzoek kunnen doorstaan. In het maatschappelijke debat welke zorg in een minimumpakket thuis hoort, moet de stem van de academische reumatologie gehoord worden. Het is een voorrecht op een afdeling te werken waar zorg zo’n prominent onderzoeksthema vormt. Uiteraard zijn er

veel vormen van zorg waarbij onderzoek niet nodig lijkt omdat het nut overduidelijk is. Wat betreft deze zorg zal mijn aandacht primair gaan naar de noden van de zwaksten in de samenleving. Samenvattend denk ik dat een paternalistisch systeem, waarbij het paternalisme zoveel mogelijk gebaseerd is op harde onderzoeksresultaten, de beste mogelijkheden biedt om ons zorgsysteem te moderniseren.

Dames en heren, dit zijn uitspraken op het macroniveau, het niveau van de politiek. Het is moeilijk, en wellicht ook niet nodig, politiek te vermijden wanneer men het geheel, dus ook het macroniveau wil bespreken.

Niet alleen op het macroniveau, maar ook op het microniveau, het niveau van de individuele patiënt, is een reumatoloog een holistische dokter. Een dokter die bij het adviseren van zijn patiënt vele argumenten weegt. Wat zijn de werkomstandigheden, hoe is de sociale inbedding, hoe moeten, gegeven deze patiënt, de onderzoeksresultaten die verkregen zijn uit zogenaamde dubbelblinde, placebogecontroleerde geneesmiddelenonderzoeken, gewogen worden? Reumatologie vereist een instelling waarbij men, na vele argumenten gewogen te hebben, uiteindelijk tot een genuanceerd advies aan zijn patiënt komt. Reumatologie heeft elementen van geneeskunst naast elementen van geneeskunde. Kunst is per definitie niet erg wetenschappelijk en leent zich niet om terug te brengen tot een experiment met slechts één variabele.

Dames en heren, ik heb getracht u duidelijk te maken hoe opmerkelijk de leeropdracht “experimentele reumatologie” is. Echter gedurende de jaren dat ik mijn wetenschappelijke vorming heb gehad ben ik geleidelijk tot de conclusie gekomen dat het “experimentele” en de “reumatologie” toch een waardevolle combinatie is.

Deze gevolgtrekking is gebaseerd op een viertal argumenten: *de toename van de subjectiviteit in de wetenschap, de kracht van de getalsmatige aanpak, het belang van de maatschappelijke inbedding zowel voor de experimentator als voor de reumatoloog en het op waarde schatten van de context waarin ik werk.*

Deze argumenten worden nu verder uitgewerkt.

Het eerste argument waarom experimentele reumatologie een waardevolle combinatie is, is: *De toename van de subjectiviteit in de wetenschap.*

In de bespreking van het experimentele is met U besproken dat de huidige kennis en techniek mogelijk maakt een zeer groot aantal erfelijke varianten in één keer te bepalen. Dat betekent eenvoudig gezegd dat met een enkele groep patiënten in één keer honderden verschillende hypothesen getest gaan worden. Het is niet simpel hoe met dit gegeven statistisch omgegaan moet worden. Enerzijds is het logisch dat bij zeer veel testen er altijd toevallig één positief zal zijn, terwijl anderzijds het alleen nog

maar accepteren van zeer grote verschillen als bewijs (wat de statistische consequentie is als gecorrigeerd wordt voor het uitvoeren van vele testen) er toe zal leiden dat vele verschillen die in werkelijkheid echt bestaan ten onrechte verworpen zullen worden. Het best is de rol van subjectiviteit te verduidelijken met een voorbeeld. Stel dat onderzoekers van de Universiteit van Leiden bepalen dat de zwaartekracht 9.5 meter per secondekwadraat is terwijl onderzoekers uit Amsterdam vinden dat het in Amsterdam 10.5 meter per secondekwadraat. U zult stellen dat het ongeveer 10 meter per secondekwadraat moet zijn en dat technische verschillen de oorzaak van het gevonden verschil zijn. U had ook kunnen concluderen dat de zwaartekracht in Amsterdam anders is dan in Leiden, doch uw eigen subjectieve mening zal bepalen dat u denkt dat er geen verschil in zwaartekracht tussen Amsterdam en Leiden is. Deze rol van subjectiviteit in weging van de vele data die uit associatiestudies beschikbaar zullen komen zal de komende jaren zeer groot zijn. In andere woorden gezegd zal uw denkkader, oftewel uw vooroordelen, gaan bepalen welke onderzoeksgegevens u wel en welke u niet gelooft. Het is mijn overtuiging dat het snijvlak kliniek-experimentele wetenschap de ideale achtergrond is voor een op- en uitbouw van wijsheid welke de waarde van het uiteindelijk subjectieve oordeel over onderzoeksresultaten zal bepalen.

Het tweede argument waarom experimentele reumatologie een waardevolle combinatie is, is: *De kracht van de getalsmatige aanpak.*

De slinger van Foucault maakt duidelijk hoe mooi experimenteel onderzoek is. Het doen van experimenteel onderzoek omvat het plannen en uitvoeren van experimenten. In het laboratorium speelt het plezier van het “technisch spelen”, laten we zeggen hetzelfde plezier als het opbouwen van de modelspoorbaan heeft, een belangrijke rol. Ook bepalen technische vaardigheden voor een belangrijk deel of een experiment slaagt of faalt. Pas tijdens de opleiding interne geneeskunde kreeg ik onderwijs van prof. J. Vandenbroucke. Hij leerde de assistenten interne geneeskunde klinische epidemiologie. Klinische epidemiologie is het getalsmatig beschrijven van ziekte's en risicofactoren. Men kijkt welk gedeelte van de mensen rookt, kijkt welk gedeelte van de bevolking longkanker krijgt en constateert dat rokers vaker longkanker krijgen. In feite komt dit vakgebied neer op leren tellen. Ofschoon het rijkelijk laat is, pas op je 32ste levensjaar te leren tellen, is het fascinerend dat getalsmatige aanpak de mogelijkheid geeft experimenten uit te voeren waarbij het belang van slechts één variabele getoetst wordt. Dit zal met een voorbeeld uit ons huidige onderzoek verduidelijkt worden. Onze hypothese is dat reumatoïde artritis ontstaat door meerdere vermoedelijk na elkaar inwerkende risicofactoren *En* een bepaalde genetische opmaak, *en* bepaalde omgevingsfactoren, *en* een groot aantal onbekende factoren bepalen dat je reumatoïde artritis krijgt. Dit doordenkend betekent dit dat je bijvoorbeeld 15 van 30 factoren moet hebben doorgemaakt om reumatoïde artritis te ontwikkelen. Dit betekent weer dat mensen die momenteel 10 of 12 factoren al bezitten, geïdentificeerd en

behandeld moeten kunnen worden. Op dit moment wordt in Leiden onderzoek gedaan bij deze groep patiënten. Dit onderzoek betreft mensen met een of twee gezwollen gewrichten en nog wat andere kenmerken, die geen reumatoïde artritis hebben. Deze groep ontvangt dubbelblind óf een nepmiddel óf een effectief medicijn genaamd methotrexaat. Onze hypothese is dat van de patiënten die methotrexaat ontvangen ongeveer een vierde deel reumatoïde artritis zal ontwikkelen en van de groep die een nep middel ontvangt ongeveer de helft. Anders gezegd van de 50 mensen die methotrexaat krijgen zullen, hopelijk, slechts 12 reumatoïde artritis ontwikkelen terwijl van de 50 die placebo ontvangen er 25 reumatoïde artritis zullen ontwikkelen. Dit betekent dat wij in 13 mensen voorkomen zullen hebben dat reumatoïde artritis ontstaat.

Dit betekent dat wij in een aantal mensen voorkomen zullen hebben dat reumatoïde artritis ontstaat. Wat vrij doorgeredeneerd, hopelijk zult u dat mij op een dag als vandaag vergeven, betekent dat dat wij in 13 mensen reumatoïde artritis genezen zullen hebben. Gelijk wil ik hier bij aantekenen dat dit mensen zonder gezicht zullen zijn, het is puur de kracht van de getalsmatige aanpak dat een pathofysiologische hypothese getoetst kan worden in een groep van patiënten. Ook hier is een combinatie van de reductionist en holist essentieel om dit type onderzoek te bedenken. Uiteraard zal de reductionist onmiddellijk na dit onderzoek nieuwe hypothesen gaan formuleren. Hoe komt het eigenlijk dat niet de hele groep reumatoïde artritis kreeg? Werden er soms in de patiënten die geen reumatoïde artritis kregen specifieke witte bloedcellen geïnduceerd die het lichaam tolerant maakten voor reuma? Dit wordt dan weer onderzocht totdat precies begrepen wordt wat het werkingsmechanisme is.

Daarnaast zal dit onderzoek ook veel klinische vragen oproepen. Kan deze groep van patiënten niet beter herkend worden? Immers, in het zojuist geschetste voorbeeld, kreeg ook in de groep van patiënten die een nep-pil kreeg de helft toch al geen reumatoïde artritis. Is het redelijk deze groep een jaar lang onnodig te behandelen? U ziet dat de getalsmatige aanpak de spanning tussen reductionist en holist niet weghaalt. Maar er wordt wel een instrument gegeven om met een holistische inslag, experimenteel onderzoek uit te voeren.

Het derde argument waarom experimentele reumatologie een waardevolle combinatie is, is: *Het belang van de maatschappelijke inbedding zowel voor de experimentator als voor de reumatoloog.*

De slinger van Foucault is reeds ter sprake gekomen. Het enorme plezier toen ik zag dat de aarde draaide, wenste ik uiteraard al mijn school genoten toe. U kunt zich voorstellen dat ik mij trots opstelde gedurende de eerste pauze om het touwtje waar aan het zware gewicht hing door te branden. Aldus geschiedde en de slinger begon, statig en fraai, te slingeren. In de tijd dat ik op school zat was de zogenaamde “puk-

kel” in de mode. De “pukkel” was een soort schooltas die je met een band over de schouder droeg. Na de eerste pauze liepen vele kinderen de trappen op die om de drie etages hoge aula liepen. Al spoedig bleken leerlingen met hun pukkel de slinger te kunnen raken. Uiteraard heeft dit voor de baan van een slinger het effect van een inslaand vliegtuig, de slinger is volledig uit zijn baan. Het eind van het liedje was dat de slinger in korte tijd weer van school verdwenen was. Mij persoonlijk kon dat niet zoveel schelen, ik had de parel van de wetenschap gezien en wat anderen er verder mee deden beschouwde ik destijds als minder relevant. De echte les hiervan heb ik pas veel later begrepen. Het als minder relevant beschouwen van het oordeel van anderen is onverstandig. Onverstandig omdat het oordeel van het publiek uiteindelijk bepaalt wat er gebeurt. Dit oordeel bepaalt niet alleen, via de politiek, hoeveel geld aan wetenschap uitgegeven wordt maar het bepaalt ook de randvoorwaarden binnen welke wetenschap plaats moet vinden. Ideeën uit het publiek vinden uiteindelijk hun reflectie in wetgeving. Deze wetgeving kan patiëntgebonden onderzoek dat zeer wenselijk is beperken. Het zijn niet alleen de perikelen rond wetgeving die onderzoek momenteel belemmeren, ook de maatschappelijke visie op het belang en de methode van wetenschappelijk onderzoek verdient aandacht.

Hoe deze maatschappelijke visie ontstaat wordt fraai geïllustreerd aan het publieke debat “genetische modificatie van voedsel” gevoerd onder leiding van de commissie-Terlouw. Een van de commissieleden, de schrijfster Renate Dorrestein, werd vorige week donderdag geïnterviewd in NRC Handelsblad. Het is intrigerend enige citaten uit de interview met u te delen.

De interviewer vroeg: “Is Uw persoonlijke mening over biotechnologie veranderd tijdens dit debat?”. Hierop antwoordde de schrijfster: “Ik ben tot mijn eigen verbazing meer voor geraakt. Vooraf was ik gematigd tegen. *Dat was eigenlijk nergens op gebaseerd.* Het was meer een gevoel van “moet dat nou”, zoals veel mensen dat hebben. Nu denk ik dat je niet globaal ja of nee kunt zeggen. Je moet kijken naar concrete toepassingen, het nut dat ze hebben, de alternatieven die er zijn, de risico’s.” (7).

Dames en heren, hoe kunnen we nu voorkomen dat het maatschappelijke debat over wetenschap niet gevoerd wordt door mensen die achteraf zeggen dat hun voor of tegen iets zijn eigenlijk nergens op gebaseerd is. Dit kan alleen als er actie van wetenschappers is om meer feiten in deze discussies te brengen. Wetenschappers dienen te participeren in het maatschappelijk debat. Wellicht dat een leerstoel op het snijvlak van experiment en reumatologie, een goede startpositie creëert om een bijdrage te leveren aan het maatschappelijk debat over een aantal nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen (8).

Het vierde en laatste argument waarom experimentele reumatologie een waardevolle combinatie is, is *De context waarin ik werk.*

Bij mijn vierde argument aangekomen, begrijpt U inmiddels dat ik denk dat, juist nu in 2002, gezien de huidige stand van zaken in het onderzoek, de methodologie in het onderzoek en de klinische vraagstellingen, experimentele reumatologie een ideale leerstoel is. Echter het optimaal tot ontplooiing laten komen van onderzoek waarvoor een zo verschillende levenshouding noodzakelijk is, kan alleen in een heel bijzondere context. Ik prijs mij dan ook gelukkig dat ik op een afdeling werk, waar ik, 's morgens rondwandellend op onze reumarevalidatie-afdeling genaamd "Sole Mio", zie hoeveel energie er in een methode van zorg gestoken wordt, waarin alle ziekte-uitingen van reumatoïde artritis belicht worden. 's Middags hoor ik in het laboratorium voor reumatologie een groep zeer getalenteerde, enthousiaste reductionisten discussiëren over een proefopzet. Juist deze afdeling, binnen de specifieke setting van het LUMC, is dan ook instrumenteel om de tegenstelling tussen experimenteel en reumatologie, een *schijnbare* te doen zijn.

Dames en Heren, In deze openbare les is met name de achtergrond van verschillende aspecten van mijn werk, behandeld. Inmiddels zal U duidelijk zijn dat ik met veel plezier mijn leeropdracht aanvaard.

De aanpak van deze les kent een groot nadeel, namelijk dat ik relatief weinig over mijn onderzoek heb verteld.

Twee delen van het onderzoek wil ik nog kort bespreken. Het onderzoek naar de psychiatrische en neurologische symptomen die optreden bij patiënten met SLE. Dit onderzoek is ontstaan uit frustratie. Frustratie omdat voor een behandelend dokter geen referentiekader beschikbaar was om patiënten te diagnosticeren en te behandelen. Daarnaast was er geen model beschikbaar waardoor het te begrijpen was dat deze auto-immuunziekte leidde tot deze symptomen. De afgelopen jaren is er veel vooruitgang geboekt. Dankzij de samenwerking met de groep van collega Van Buchem lijkt het inmiddels mogelijk middels beeldvormende technieken, de diagnose cerebrale SLE te objectiveren (9). Dankzij uniek Amerikaans onderzoek waar antistoffen afkomstig van patiënten met cerebrale SLE in het hersenvocht van muizen ingespoten werden, is er inmiddels ook een denkmodel hoe deze symptomen bij deze patiënten ontstaan (10). Dit onderzoek zal ongetwijfeld leiden tot een betere behandeling van deze patiënten groep. In de bespreking van het experiment is de cel die het gewrichtsvocht produceert, de synoviocyt ter sprake gekomen. Bij reumatoïde artritis gaan deze cellen woekeren. Deze cellen groeien in bot- en kraakbeen waardoor het gewricht kapot gaat. Dat betekent dat deze cellen geen normale anatomische grenzen meer respecteren, er is ongecontroleerde woekering. Dit soort gedrag lijkt op gedrag van kankercellen. In een samenwerkingsproject met een klein biotech bedrijf genaamd Leadd, alsmede met de groep van dr. Verbeek, proberen wij de cellulaire mechanismen die leiden tot deze ontregelde celdgroei in kaart te brengen.

Ook is weinig over onderwijs gezegd. Het leraarschap is voor de meeste mensen sterk gekleurd door de leraren die hen onderricht hebben gegeven. In het algemeen heb ik onderwijs genoten van leraren die nieuwsgierigheid opwekten, prikkelden om vragen te stellen en bijgedragen hebben aan vorming in de meest brede zin van het woord. In die traditie onderwijs geven, ervaar ik als een prachtige taak.

En tot slot zal ook mijn dankwoord te beknopt zijn, vele mensen zijn essentieel geweest voor mijn vorming en vele mensen wil ik daarvoor bedanken. Met talloze mensen heb ik samengewerkt en hen allen ben ik veel dank verschuldigd. Het doet mij oprecht verdriet dat ik door dit tijdgebrek zoveel mensen nu niet persoonlijk kan noemen.

Mijnheer de Rector Magnificus en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, ik dank U voor het vertrouwen dat U in mij stelt en voor de impuls die U met de instelling van deze leerstoel aan de experimentele reumatologie geeft.

Hooggeleerde Roos, Hooggeleerde Breedveld. Jullie beiden zijn voor mijn ontwikkeling essentieel geweest. Ik ben zeer bevoorrecht dat ik in twee verschillende fasen van mijn leven leermeesters heb getroffen die zo'n rots vast vertrouwen in mijn persoonlijkheid hebben. Jullie steun, opleiding en vriendschap is voor mij van onnoemelijke waarde.

Beste Dirk, jij hebt samen met de hooggeleerde VondemBorne, aan de wieg gestaan van mijn wetenschappelijke opleiding. Voor alles wat jullie mij geleerd hebben ben ik veel dank verschuldigd.

Beste Ferry, behalve dat ik in bijna alle aspecten van mijn functioneren veel van je geleerd heb, heb jij een afdeling gecreëerd waar mensen zoals ik optimaal tot bloei kunnen komen. Ik had mij geen betere baas kunnen wensen.

Zeergeleerde van Kersen, beste Frits. Jouw team (alsmede longartsen en reumatologen) in Ziekenhuis Hilversum heeft mij opgeleid in de grondbeginselen van de interne geneeskunde. Aan deze opleiding tezamen met de vervolgopleiding van de hooggeleerde Meijnders, bewaar ik warme en goede herinneringen.

Hooggeleerde Verweij, Dijkmans en Hazes, alsmede de zeergeleerde McFarlane, jullie waren binnen de staf reumatologie, naast Ferry, mijn leermeesters. Naast dank spreek ik vooral de wens uit in de toekomst nog veel met jullie samen te werken.

Rene Toes, Renee Allaart, Jaap van Laar, Margreet Kloppenburg, Thea Vliet Vlieland en Zuzanna de Jong. Jullie zijn het "dream-team", ik heb hooggespannen verwachtingen van de toekomst.

Met een aantal mensen heb ik samen proeven gedaan, van deze mensen wil ik alleen een aantal analisten bij name noemen. Marion Kleijer, Vivian Keijzers, Monique Vergouwe, Elsbet Pieterman en Joris Schonkeren heb ik als echte maatjes beschouwd en ik ben hen veel dank verschuldigd.

De medewerkers en ex-medewerkers van de afdeling reumatologie, artsen, promovendi, post-docs, analisten, verpleegkundigen en medewerkers van het secretariaat, met veel plezier heb ik met jullie gewerkt en ik verheug mij erg op de toekomst. Wij hebben een geweldige afdeling.

Dames en heren studenten, aan U is de toekomst, ik zal mij de komende jaren inspannen U zo goed mogelijk op Uw toekomst voor te bereiden.

Dames en heren patiënten, Uw inspanning om aan onderzoek deel te nemen doet U vanuit de overtuiging dat andere patiënten in de toekomst mogelijk beter behandeld gaan worden. Mijns inziens verdient een dergelijke inspanning het grootst mogelijke respect.

Mijn vrienden, het is een grote zegen deel uit te maken van zo'n hechte vrienden-groep. Jullie steun, sympathie en kritiek, maar ook het samen heffen van het glas, is voor mij extreem waardevol.

Mijn ouders en broers ben ik dankbaar voor hun steun en liefde gedurende de afgelopen veertig jaar. Mijn ouders hebben mij geleerd geluk te vinden in het lezen van boeken, het ontwikkelen van de geest en het uitvoeren van experimenten. Zo heb ik reeds op jonge leeftijd samen met mijn broer, in het keurige Buitenveldert in de tuin een wasmachine mogen demonteren. Ik ben jullie dankbaar voor alle aspecten van mijn opvoeding.

Gonneke, de afgelopen achttien jaar ben jij voor mij het centrum van de wereld. Jij bent van alles meer dan ik mij ooit had kunnen wensen. Ik hoop dat wij samen met Tobias en Femke heel oud mogen worden.

Ik heb gezegd.

Noten:

1. Voorlichtingsfolder Nederlandse Vereniging voor Reumatologie “De reumatoloog”
2. Westendorp RGJ, Langermans JAM, Huizinga TWJ, Eloudi AH, Verweij CL, Vandenbroucke JP. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet*, 1997, 349, 170-173
3. Huizinga TWJ, Keijsers V, Yanni G, Hall M, Ramage W, Lanchbury J, Pitzalis C, Drossaers-Bakker WK, Westendorp RGJ, Breedveld FC, Panayi G, Verweij CL. Differences in IL10 production are associated with joint damage. *Rheumatology*, 2000,39, 1180-1188.
4. Eskdale J, Gallagher G, Verweij CL, Keijsers V, Westendorp RGJ, Huizinga TWJ. Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. *Proc.Natl.Acad Sci USA* 1998; 95: 9465-9470.
5. Westendorp RGJ, van Dunne FM, Kirkwood TBL, Helmerhorst FM, and Huizinga TWJ. Optimizing human fertility and survival. *Nature Medicine*, 2001 Aug;7(8):873
6. In de gedachtevorming over de rol van subjectiviteit in de wetenschap zijn gesprekken en publicaties met prof dr J Vandenbroucke essentieel geweest. Hier wordt verwezen naar zijn lezing uitgesproken bij de gezondheidsraad.
7. Inaugurele rede J Neefjes
8. NRC Handelsblad 10/1/2002, pg 2, interview Renate Dorrestein
9. Bosma G, Rood MJ, Zwinderman A, Huizinga TWJ, van Buchem MA. Evidence of CNS damage in patients with NP-SLE demonstrated by magnetization transfer imaging. *Arthritis & Rheum.* 2000, 43, 48-54.
10. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001 Nov;7(11):1189-93

