

Prof. Dr. P. Brakman

Voorzorg voorkomt achterzorg

Rede, uitgesproken bij het afscheid
als hoogleraar in de atherogenese
aan de Universiteit Leiden op 6 november 1998



Universiteit Leiden

Mijnheer de voorzitter van de Raad van Bestuur van het LUMC,

Mijnheer de Decaan, Leden van het College van Bestuur van de
Universiteit van Leiden,

Geachte toehoorders,

Er komt een moment waarop je in het leven heel duidelijk meer historie hebt dan toekomst. De horizon lijkt als het ware dichterbij te komen. Dit stadium heb ik nu bereikt.

Bijna per definitie is wetenschappelijk onderzoek gericht op de toekomst, op het nieuwe en op het onbekende. Dit betekent voor een wetenschappelijk onderzoeker dat hij zijn fantasie, zijn voorstellingsvermogen naar die toekomst moet wenden. Deze opmerking brengt mij bij een belangrijk dilemma van de medicus practicus, die in het hier en nu werkt, en de medicus-wetenschappelijk onderzoeker.

De kloof tussen wetenschappelijk onderzoek en kliniek is nl. enorm groot, waardoor men vaak onvoldoende op de hoogte is van elkaars mogelijkheden, noden en beperkingen. Ook is het traject wetenschappelijk onderzoek, behandeling en bestrijding van ziekten en zorg zo groot dat een integrale benadering moeilijk is.

Aan het einde van zijn carrière heeft Professor Querido op een bijeenkomst van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen en in het boek "The Discipline of Medicine" hier nog zeer indringend op gewezen (1).

Ziekte en gezondheid gaan over mensen en hun behoefte aan hulp en zorg. In Nederland kennen wij een netwerk van dienstverlening waar vele disciplines mee te maken hebben, waaronder ook het wetenschappelijk onderzoek. In dit college hoop ik dit duidelijk te kunnen maken. Mijn opdracht aan de Universiteit bestond uit het werkzaam zijn op het vakgebied van de atherogenese.

De openbare les van vanmiddag is opgebouwd uit de volgende aspecten. De aard en omvang van het probleem van hart- en vaatziekten, de bestrijding en preventie, het vaatstelsel als biologisch orgaan, modern biomedisch onderzoek, samenwerking en organisatie van research.

DE AARD VAN HET PROBLEEM

Alle cellen in het lichaam, welke functie ze ook hebben, moeten over voedingsstoffen kunnen beschikken en moeten afvalstoffen kwijt kunnen raken. Dit vereist een vernuftig transportsysteem. Voor eencellige dieren die in een waterrijke omgeving leven is dit vernuftige systeem niet nodig, zij kunnen immers direct voeding en afval met de omgeving uitwisselen. Voor organismen met weefsel en organen, zoals bij de mens, is dit echter veel complexer. De bloedcirculatie speelt, evenals trouwens het zenuwstelsel bij deze organismen een centrale rol.

Het beeld van de bloedcirculatie zoals dat ook nu nog geldt, is in de 17e eeuw ontstaan en daaraan is de naam van William Harvey onlosmakelijk verbonden (2). Zoals het zo vaak met ontdekkingen het geval, is worden deze vooraf gegaan door waarnemingen die reeds in die richting duiden.

Een van de voorgangers van Harvey had al het bestaan van het capillaire systeem, dat het slagaderlijk en het aderlijk systeem verbindt, aangenomen. Doordat de microscoop nog niet bestond, kon het bestaan van capillairen toen echter nog niet worden vastgesteld.

Harvey bouwde zijn beeld over de bloedcirculatie in de loop van de tijd zorgvuldig op uit waarnemingen die hij deed bij ontledingen, bij patiënten en bij experimenten met dieren. Wat in het hart, de longen en in de lever gebeurde, liet hij voor wat het was. Dat het hart een zogenaamde vitale kracht produceerde, die in het bloed vertoefde en die gelijkwaardig was aan de ziel van de mens, bleef hij geloven.

De uit anatomisch en fysiologisch onderzoek verkregen gegevens stonden aan de basis van Harvey's ontdekking. Ook kwantitatieve data werden door hem gebruikt. Aan de inhoud van het hart leidde hij af dat met 65 slagen per minuut zo'n 5 liter bloed door het hart werd uitgepompt. Dit kon onmogelijk constant door de lever worden aangeemaakt, zoals dat toentertijd nog werd aangenomen.

Verder zag hij dat het hart dat uit het lichaam van een dier werd gehaald en bloedloos was, bleef samentrekken. Hieruit concludeerde hij dat het hart een pomp was en niet een orgaan dat alleen maar bloed opzoo, zoals velen nog meenden.

In een dierexperiment, waarvoor hij een levende slang gebruikte, toonde hij aan dat het bloed van het hart wegstroomde via de grote lichaamsslagader en terugkeerde via de holle ader. Het beeld van de bloedcirculatie zoals we dat heden ten dage kennen, was hiermee ontstaan.

Er zijn voor mij drie redenen om wat langer te blijven stilstaan bij deze ontdekking van Harvey.

Ten eerste: het is ongetwijfeld de belangrijkste ontdekking van de 17e eeuw op het gebied van de fysiologie en de geneeskunde. Van zijn tijdgenoten kreeg Harvey echter ongelofelijk veel kritiek en velen waren het niet met zijn opvatting eens.

Toepassing in de patiëntenzorg was vooral nog niet of nauwelijks aan de orde. Aanvankelijk beperkte zich dit tot het relevant maken van de vraag of een patiënt moest worden adergelaten aan dezelfde kant van het lichaam als waar een aandoening of kwaal zetelde of dat dit juist aan de tegenovergestelde kant van het lichaam gedaan moest worden.

Ten tweede : het is merkwaardig dat de ontdekking van de bloedcirculatie toen pas werd gedaan, omdat vanuit waarnemingen bij verminking van mensen op het slagveld, bij de jacht en bij het slachten van dieren er veel aanwijzingen waren die op het bestaan van een circulatie wezen. Dit was echter in strijd met de gevestigde opinie, en ook tegenwoordig is het nog steeds nodig gevestigde kennis in twijfel te trekken om nieuwe inzichten op te bouwen en resultaten van onderzoek te begrijpen.

Ten derde : hoewel Harvey het beeld van de bloedcirculatie voldoende had ontwikkeld heeft het bijna 15 jaar geduurd voordat hij het op schrift zette en publiceerde. Dit staat in schril contrast met de huidige publicatiedrang waarbij vaak soms al een schets voor een publicatie is gemaakt, voordat de experimenten zijn afgerond en de resultaten zijn geëvalueerd. Literatuur van 15 jaar geleden wordt nu nauwelijks meer bestudeerd en er is reden om bezorgd te zijn over de hedendaagse publicatiehaast. Nieuwe ontdekkingen komen immers niet in een flits tot stand. Lang, hard en inventief werken ligt ten grondslag aan de wetenschappelijke vooruitgang.

Terug naar de bloedcirculatie. Voor een normaal bestaan is een goed functionerende bloedcirculatie onmisbaar. Het hart is daarin de pomp die samen met het net van bloedvaten de bloedsomloop verzorgt. Dit is

een wat simpele schets en het is goed om ons nog eens te realiseren dat het hart per minuut onze hele voorraad bloed rondpompt. Bij zware inspanning kan het hart naar behoefte het pompvermogen tot 6 keer - is 600%-vergroten. Om ons voorstellingsvermogen hierbij wat aan te scherpen, bij de recente wateroverlast in het Westland meldde het Hoogheemraadschap Delfland dat een toename van de pompcapaciteit van 10 tot 20% meer dan voldoende zou zijn om water naar zee af te voeren .

Een ander frappant feit over het pompvermogen van het hart is het gegeven dat de hoeveelheid bloed die normaal in een mensenleven door het hart wordt gepompt, dertien supertankers elk van 1 miljoen vaten zou kunnen vullen!

Het hart dat in een mensenleven twee en een half tot drie miljard keer klopt, staat in het centrum van het hart-vaatstelsel. Het transport van het bloed vanaf het hart door het lichaam vindt plaats via de slagaders, (de arteriën), terwijl de aderen (de venen) het bloed naar het hart terugvoeren. Bij het tekortschieten in het functioneren van de slagaders door vernauwing of afsluiting -en hier gaat het in deze voordracht over- beginnen weefsels slecht te functioneren door een tekort aan voedingsstoffen, vooral zuurstof.

Maar al te bekend is de situatie van het tekortschieten van de kransslagaders, die het hart van zuurstof en brandstof voorzien. In dat geval gaat immers de hartspier zelf minder functioneren en de pompwerking van het hart kan teruglopen, waardoor de totale bloedvoorziening van het lichaam met inbegrip van die van het hart zelf in gevaar komt. Totale afsluiting van een van de takken van de kransslagaders veroorzaakt het hartinfarct.

Zijn in een ander geval de slagaders naar of in de hersenen in het geding, dan leidt de besturing van het gehele lichaam of het bewustzijn schade: de beroerte.

Het tekortschieten van de slagaders veroorzaakt de zogenaamde ischemie, dat is zuurstofnood van het door deze slagaders te verzorgen weefsel en dit kan zich op vele plaatsen in het lichaam voordoen.

Wat is nu de oorzaak van dit tekortschieten?

Meestal is dit het gevolg van atherosclerose, in het dagelijks taalgebruik:

aderverkalking. Aderverkalking is echter een onjuiste naam. Het betreft hier nl. niet de aderen maar de slagaderen, en “kalk” is lang niet altijd een belangrijk kenmerk. Vaten die afbrokkelen als de steel van een Goudse pijp komen wel voor, maar het is eerder uitzondering dan regel. Atherosclerose is een verharding van de slagaderen met ophoping van vetachtige stoffen en bindweefsel. Dit leidt tot verdikking van de wand en tot vernauwing van het vat, waardoor de bloedstroom gehinderd wordt. Deze zogenaamde degeneratieve verandering van de slagaders neemt veruit de belangrijkste plaats in bij vaatziekten. De ziekte manifesteert zich aanvankelijk haardvormig op verspreide plaasten en breidt zich geleidelijk uit door het gehele arteriële systeem. Het proces van het ontstaan van atherosclerose wordt aangeduid met atherogenese. Dit proces wordt al jaren bestudeerd en vele bijzonderheden zijn bekend. Toch is nog heel veel duister en is met name het eerste ontstaan, het begin van de atherosclerose onbegrepen.

Het proces kan vele jaren bezig zijn alvorens klachten en duidelijke klinische verschijnselen te geven. Uit klinisch oogpunt zijn de gevorderde stadia van atherosclerose van belang. Er zijn dan bulten in de vaatwand ontstaan en daarin zitten cellen, bindweefsel en cholesterolkristallen, kortom belangrijke oneffenheden, die doorgaans bedekt zijn met cellen die stolling voorkomen. Deze bedekkende laag cellen kan onder invloed van enzymen worden opengebroken, waarbij het onderliggende gebied in aanraking komt met de bloedstroom. Het bloed kan daardoor gaan stollen en een totale afsluiting van het bloedvat veroorzaken met als gevolg: afsluiting van de bloedstroom naar hersenen, hart, longen, spieren of andere weefsels. In een dergelijke situatie van het ontstaan van bloedstolsels binnen de bloedvaten spreekt men van trombose. Een trombose kan in principe in alle bloedvaten gelocaliseerd zijn. Indien deze zich in een slagader bevindt, zal het orgaan of het deel van het orgaan dat door deze slagader van bloed wordt voorzien niet adequaat worden doorbloed en als gevolg daarvan mogelijk afsterven. In dit geval spreekt men van een infarct. Voorbeelden zijn: het ontstaan van een trombose in een van de kransslagaderen, leidend tot een hartinfarct of het ontstaan van een trombose in één van de slagaderen naar de hersenen: het herseninfarct, de beroerte.

Het zal duidelijk zijn dat voor een goede bloedsomloop niet alleen de staat van de bloedvaten belangrijk is, maar dat het ook van groot belang is dat het bloed vloeibaar blijft. Indien echter een toestand ontstaat waarbij het bloed de bloedvaten kan verlaten bijvoorbeeld bij een snijwond of bij een ongeluk, is het van belang dat deze vloeibare vorm snel overgaat in een vaste vorm en dat het bloed dus stolt. Met andere woorden het vloeibare bloed moet kunnen stollen om het risico op te groot bloedverlies of verbloeding te kunnen tegengaan. Hiervoor kent het lichaam het bloedstollingsstelsel.

Onderdeel van dit systeem is ook het vermogen van het lichaam om stolsels op te lossen door middel van eiwitplitsende enzymen. In feite is er bij een goed functioneren van de bloedstolling een balans tussen het vloeibaar blijven van bloed binnen de bloedvaten, het vermogen snel te kunnen stollen buiten de bloedvaten en het vermogen stolsels in de bloedbaan op te ruimen.

Indien dit stolselopruimende vermogen niet of onvoldoende werkt, is trombose bij vaatbeschadiging een feit. Een grove schets van de aard van het probleem is hiermee wel gegeven.

DE OMVANG VAN HET PROBLEEM

In de tweede helft van deze eeuw zijn de zogenaamde hart- vaatziekten de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld geworden. Nog afgezien van het persoonlijk leed, zijn de jaarlijkse maatschappelijke lasten in termen van productiviteitsverlies en behoefte aan gezondheidszorg, gigantisch groot. De sterfte aan deze aandoening is na een gestage stijging in de jaren '70 gestabiliseerd en daarna afgenomen. In de jaren '80 werd één van de doelstellingen van de WHO om vóór het jaar 2000 de sterfte van ziekte aan de bloedsomloop bij mensen onder de 65 jaar met 15% te verminderen. Dit doel is in Nederland inmiddels al bereikt en daar kunnen wij de cardiologen dankbaar voor zijn.

Het probleem blijft echter niet beperkt tot sterfte alleen. Stoornissen in de bloedsomloop door vertraging in de bloedstroom, veranderingen in de samenstelling van het bloed en/of beschadiging van de wand van het bloedvat komen veelvuldig voor.

In de pathologie zien wij telkens weer de gevolgen van doorbloedingsstoornissen van hart, nier, hersenen en milt en we moeten niet vergeten dat het tekortschieten van het slagaderlijk systeem van ieder orgaan het functioneren in het gehele lichaam kan belemmeren.

Ziekten aan de bloedsomlooporganen zijn niet alleen de belangrijkste oorzaken van sterfte, maar ook de belangrijkste oorzaken van ziekenhuisverpleegdagen en van invaliditeit en deze ziekten staan op de derde plaats als oorzaak van arbeidsverzuim. Zij treffen dus niet alleen bejaarden maar ook veel mensen die nog volop opgenomen zijn in het arbeidsproces. De bloedsomloopstoornissen vormen één van de zeer belangrijke chronische aandoeningen bij de mens.

In “Volksgezondheid toekomstverkenning 1997” van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu wordt dit als volgt verwoord: “Samengevat komt het er op neer dat de incidentie, sterfte en case fatality van coronaire hartziekten en het aantal ziekenhuisopnamen voor acuut hartinfarct, de afgelopen jaren in meer of mindere mate zijn gedaald, terwijl het aantal ziekenhuisopnamen voor de chronische vormen van coronaire hartziekten is gestegen. Deze trends duiden op een scherpe verschuiving in de problematiek van de acute naar de meer chronische vormen van coronaire hartziekten” (3).

Bekijken we dit nu niet alleen in Nederland maar wereldwijd, dan valt op dat de sterfte –wereldwijd gezien dus– nog aanzienlijk toeneemt. In 1996 bedroeg deze ruim 9 miljoen en de schatting voor 2020 bedraagt ruim 11 miljoen (4).

Hart- en herseninfarcten behoorden in 1990 reeds tot de twee belangrijkste doodsoorzaken en zullen dit naar verwachting in 2020 nog steeds zijn. Om de druk en de last van hart- vaatziekten aan te geven is een zogenaamde *disability adjusted life years* maat ingevoerd. In 1990 staan hartziekten daar wereldwijd op de vierde plaats.

De verwachting is dat zij in 2020 op de eerste plaats zullen staan, gevolgd door verkeersongelukken (op de tweede plaats) en herseninfarct (op de derde plaats). Infectieziekten als lagere luchtweginfecties, tuberculose en diarree zijn hiermee respectievelijk verdrongen naar de vierde, vijfde en zesde plaats. Een rapport hierover met als titel “Control of cardiovascular disease in developing countries” verschijnt binnen-

kort (5).

Twee belangrijke oorzaken van de toename van hart- en vaatziekten in de ontwikkelingslanden zijn: het overgaan op westerse levensgewoonten en de daling van sterfte aan infectieziekten. Heel belangrijk is de aandacht die in het rapport gegeven wordt aan het feit dat de ziekte tussen 39 en 69 jaar drie maal meer doden vergt dan infectie- en parasitaire ziekten tezamen. Het gaat dus ook hier niet alleen om ouderen maar om mensen in de productieve fase van hun leven. Een gezamenlijke wereldwijde aanpak van onderzoek en ontwikkeling wordt nagestreefd. Er is duidelijk sprake van globalisering met als ambitie een *global health policy network* voor cardiovasculaire ziekten.

Met het bovenstaande in gedachte dringt de vraag zich op welk onderzoek nodig is ten behoeve van de volksgezondheid. We weten dat het leven eindig is en dat sterfte niet is te voorkomen. Het lijkt redelijk om ervan uit te gaan dat we gedurende ons werkzame leven gezond blijven en dat wij daarna nog ruim van de vrijheid en van het pensioen kunnen genieten. Preventie van vaatvernauwing en van vaatafsluiting is hierbij van het hoogste belang.

PREVENTIE EN BESTRIJDING

Uit epidemiologisch onderzoek is genoegzaam bekend dat coronaire hartziekten bij bepaalde karakteristieke kenmerken van de bevolking in zeer hoge mate voorkomen. Deze karakteristieke kenmerken worden risicofactoren genoemd. De belangrijkste hiervan betreffen: roken, verhoogde bloeddruk, verhoogd cholesterol, geslacht en leeftijd. Enkele maanden geleden, in juni van dit jaar, heeft de *American Heart Association* overgewicht toegevoegd aan de lijst van de belangrijkste modificeerbare risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Inmiddels heeft de federale overheid in Amerika een aantal richtlijnen op dit gebied gepubliceerd waaruit blijkt dat de helft van de volwassen Amerikanen zwaarder is dan goed voor hen is (6). Welvaart kan voor de gezondheid gevaarlijk zijn, maar zonder welvaart faalt -door een gebrek aan financiële middelen- de medische wetenschap en de gezondheidszorg.

Wanneer één of meer van de zo juist genoemde risicofactoren in een

bevolkingsgroep gevonden wordt, is de kans op een coronaire aandoening in deze groep groter dan wanneer genoemde factoren normaal zijn. Als voorbeeld kan hier dienen de waarneming dat een zware roker die ook nog een verhoogd cholesterolgehalte en een verhoogde bloeddruk heeft, een ruim vijf maal verhoogd risico heeft op het krijgen van een hartinfarct. Inmiddels staat vast dat beïnvloeding van de risicofactoren in gunstige zin de kans op hart- en vaatziekten doet verminderen. Heel recent is er een Amerikaanse studie in de *New England Journal of Medicine* gepubliceerd, waaruit blijkt dat mensen met een gunstig cardiovasculair risicoprofiel op middelbare leeftijd, langer leven en in hun totale leven minder kosten veroorzaken voor de gezondheidszorg (7). Met recht zeggen de Engelsen “A penny of prevention is worth a pound of cure”.

Het vaak gehuldigde standpunt om alle hoop te vestigen op het gunstig beïnvloeden van de risicofactoren door het propageren van algemene richtlijnen voor een ieder is, zolang er niets beters is, goed te verdedigen, als er tenminste geen schadelijke effecten bij zijn te verwachten. Bij deze richtlijnen wordt altijd in de eerste plaats gedacht aan aanbevelingen voor eet- en leefgewoonten. Voor dit laatste geldt: alles met mate. Dit zou ook voor de richtlijnen moeten gelden: die moeten niet te rigoreus zijn. Eerder heb ik gemeld dat afwijkingen aan de vaten al lang voordat zij nadelige gevolgen hebben zijn ontstaan. De moeilijkheid is hierbij dat er niet op eenvoudige wijze een indruk te krijgen is van de toestand van de bloedvaten en met name van het coronaire systeem. De technieken die hiervoor bestaan, lenen zich niet voor routineonderzoek en over het algemeen tasten wij in het duister over de toestand van de vaten. Het electrocardiogram biedt, ook na inspanning van de onderzochte patiënt, slechts ten dele uitkomst omdat bij het ontbreken van afwijkingen op het cardiogram de vaten toch kunnen zijn aangetast. In dit verband moge de aandacht nog eens worden gevestigd op oude waarnemingen uit de “Framingham study” over sterfgevallen ten gevolge van coronaire hartziekten vóór het 65e jaar. De helft van hen die plotseling stierven, hadden vóór de dood geen tekenen van hartziekten vertoond en waren bij het laatste onderzoek geclassificeerd als zonder enige vorm van hart- en vaatziekten.

Het optreden van hartaandoeningen bij ogenschijnlijk gezonde personen is een duidelijke aanwijzing dat onze diagnostiek op dit gebied nog tekort schiet. Uit het oogpunt van preventie scheidt dit een probleem, daar mensen die zich gezond wanen geen gevaar op zich zien afkomen en hun leefgewoonten derhalve niet gemakkelijk zullen veranderen. De natuurlijke historie van vaataandoeningen en de mechanismen die daarbij een rol spelen, zullen beter bekend moeten worden om tot een rationele preventie te komen. Hiervoor is inzicht nodig in het ontstaansmechanisme van de vaatafwijkingen en de rol van risicofactoren in dit gehele proces. Bestudering van het gezonde en zieke vaatstelsel als biologisch orgaan is hiervoor nodig. Willen we enig begrip krijgen voor wat er zich in onze vaatwand afspeelt, dan moeten we ter plaatse gaan kijken. In het volgende zal ik enige noodzakelijke aanvulling geven op wat ik eerder over het vaatstelsel vertelde.

Globaal zijn de slagaders van de bloedsomloop te verdelen in drie typen vaten. De grote slagaders (lichaamsslagaders, longslagaders en hun takken), de kleine slagaders (naar organen, armen en benen) en de nog kleinere vertakkingen de zogenaamde arteriolen. De grote en kleine slagaderen bestaan uit drie concentrische lagen. Van binnenuit, de intima met het zogenaamde endotheel, dat is de laag aaneengesloten cellen die de binnenkant van het vat bedekt, een middenlaag van gladde spiercellen temidden van bindweefselvezels en een buitenlaag van losmazig bindweefsel. In deze buitenlaag zijn bovendien weer kleine bloedvaatjes die de slagaderwand zelf van bloed voorzien. De overal in de middenlaag van het bloedvat aanwezige spiercellen hebben verschillende functies waaronder het vermogen de diameter van het vat aan de hoeveelheid doorstromend bloed aan te passen.

De arteriolen krijgen, naarmate ze zich verder vertakken en kleiner worden, een steeds eenvoudiger structuur. De middenlaag met spiercellen en elastische vezels wordt steeds dunner en tenslotte gaan de arteriolen over in haarvaatjes die alleen nog maar bestaan uit de endotheliumlaag. Aan de kleinere arteriolen en capillairen komt door hun grote capaciteit een belangrijke betekenis toe voor de circulatie. Ook dragen deze vaatjes enorm bij aan het totale volume van het endotheel. Dit endotheel is lange tijd gezien als een bedekkende laag met verder weinig func-

ties.

In de laatste 20 jaar is het echter duidelijk geworden dat dit endotheel één van onze zeer belangrijke organen is. Bij een volwassen persoon weegt het endotheel ongeveer 750 gram en er zijn genoeg cellen om een oppervlakte van 3000 vierkante meter te bedekken

Deze cellen blijken behalve de bekleedende functie een groot aantal andere functies te hebben. Ik zal ze u niet allemaal opnoemen, maar om een inzicht te geven in de veelzijdigheid van het endotheel en in de vele mogelijkheden van disfunctioneren, geef ik een aantal voorbeelden. Zij hebben een actieve en selectieve barrière functie, zij spelen een rol bij een groot aantal stofwisselingsprocessen, zoals het verwerken van aan eiwit gebonden vetten, het binden en doorgeven van insuline en het inactiveren van hormonen en andere stoffen die op de vaatwand inwerken. Ook kunnen ze sommige van deze stoffen modificeren.

Zij hebben stollingsremmende eigenschappen op enzymen uit de bloedstolling, en gaan het samenklonteren van bloedplaatjes tegen. Ook beïnvloeden ze het oplossen van stolsels. Ze gaan interacties aan met in het bloed circulerende cellen, produceren ontstekingsmediatoren en groeifactoren en stoffen die de spanning van de vaatwand beïnvloeden. Kortom een nu al een zeer lange lijst die nog niet volledig is.

Zowel in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam als in Leiden in het Gaubius Instituut werd het belang van het endotheel gezien en in een vroeg stadium werd op genoemde plaatsen het kweken van endotheelcellen uit navelstrengen van de mens als techniek opgezet. Geleidelijk aan werd het ook mogelijk endotheelcellen uit bloedvaten en haarvaatjes van verschillende organen van de mens te kweken. Een tot nu toe ontoegankelijk gebied werd hierdoor voor onderzoek opengelegd en een nieuw expertiseveld, de vasculaire biologie, was ontstaan en dit gebied breidt zich explosief uit.

Onderzoek op dit gebied is een van de belangrijke pijlers waarop het vaatbiologisch onderzoek in het Gaubius Laboratorium TNO Preventie en Gezondheid zich richt. De andere twee gebieden betreffen de vetstofwisseling in de relatie tot bloedvaten en de voor de bloedvaten belangrijke eiwitsplitsende enzymen.

MODERN BIOMEDISCH ONDERZOEK

Om een onopgelost probleem verder te ontrafelen zijn de beproefde methoden vaak niet de aangewezen manier van aanpakken. Nieuwe inzichten maar vooral nieuwere kennis zijn nodig om verder te komen. Om meer te begrijpen van het ontstaan en het verloop van vaatziekten is de cel veelal het object van onderzoek geworden, evenals het ziekteproces op cellulair en subcellulair niveau. Celfysiologie maar vooral de moleculaire biologie, de moleculaire genetica en de transgenese hebben een revolutie teweeg gebracht in het onderzoek.

Dit onderzoek biedt een belangrijk perspectief voor het begrijpen van de afwijkingen van het ontstaan en verergeren van de ziekte. Bovendien wordt een individuele benadering van bestrijding van hart- en vaatziekten mogelijk. Duidelijk is wel dat hart- en vaatziekten niet door één afwijking wordt veroorzaakt maar door verschillende afwijkingen die elkaar in hun kwalijke werking kunnen versterken. Er gaat bijna geen week voorbij zonder dat een wetenschapsbijlage van een van onze dagbladen ingaat op een aspect van het moderne biomedische onderzoek. Heel recent nog besteedden VPRO en NRC Handelsblad aandacht aan het feit dat het bloed van de vroegere Vikingbevolking in IJsland heden-tendage nog steeds onvermengd bij de huidige bevolking voorkomt. Degelijke stambomen en goede medische dossiers maken IJsland een mooi jachtgebied voor onderzoek naar de relatie genetica, ziekte en gezondheid. Door de genetische kennis over ziekte en gezondheid mag verwacht worden dat de diagnose en behandeling van deze ziekten kunnen worden geïndividualiseerd. Ook biedt die kennis belangrijke aanknopingspunten voor nieuwe manieren van preventie en behandeling.

Afwijkende genen kunnen ziekte veroorzaken maar zij kunnen ook het omgekeerde doen nl. beschermen tegen ziekte. Een voorbeeld hiervan beschreef een van onze medewerkers recentelijk in haar proefschrift. Het betreft een afwijkend gen voor een stollingsfactor waardoor er minder kans op een hartinfarct bestaat dan bij het normaal voorkomende gen. Het interessante is hierbij verder dat een reeds bekend antistollingsmiddel dat dit eiwit verlaagt een gunstig effect heeft namelijk dat een hartinfarct uitblijft.

De preventie van hart- en vaatziekten berust in eerste instantie op verandering van leefstijl. Of daarnaast het preventief gebruik van geneesmiddelen aangewezen is, hangt af van het individuele risico. Voor mensen met een laag risico is dat risico ongeveer een half procent per jaar. Bij een dergelijk laag risico ligt een algemene medicamenteuze preventieve behandeling, evenals trouwens grootschalige opsporing in de bevolking, niet voor de hand. Het is daarom van belang de groep van pechvogels met een verhoogd risico op een andere wijze te kunnen opsporen.

Dit kan in ieder geval gebeuren bij mensen met erfelijke verhoogd cholesterolgehalte. Wel is hiervoor voorlichting bij de bevolking nodig. Familieleden in de eerste graad, (dat zijn broers, zussen, ouders en kinderen) van een man die voor zijn 50e of van een vrouw die voor haar 60e jaar door hartklachten of een hartaanval wordt getroffen, doen er goed aan hun cholesterolgehalte te laten meten. Wordt er geen verhoogd cholesterolgehalte gevonden dan is verder onderzoek meestal niet nodig.

Is het wel het geval dan kan nagegaan worden of er sprake is van een erfelijke aandoening en moeten er maatregelen worden getroffen om het cholesterolgehalte te verlagen. Ook andere erfelijke afwijkingen die door wetenschappelijk onderzoek aan het licht komen, zullen zo op den duur kunnen worden getraceerd en wellicht kunnen worden behandeld.

Onze toegenomen kennis over de relatie van voeding en het ontstaan van hart- en vaatziekten en de nieuwe inzichten over de genetische oorsprong van vaataandoeningen, bieden kansen om de negatieve effecten van een genetische aanleg door leefgewoonten of medicijnen te neutraliseren. Een ander voorbeeld is de situatie waarbij een medicijn bij de één beter werkt dan bij de ander. Dit soort verschillen, indien zij berusten op het bezitten van verschillend erfelijk materiaal, zal een rol gaan spelen bij de voorspelling wie er wel en wie er niet een verhoogde kans loopt op het krijgen van een hartinfarct. De te geven medicijnen, evenals de doses hiervan, kunnen op deze kennis worden afgestemd. Het genetisch decoderen van ziekteprocessen zal een rationele gedifferentieerde preventie en een therapie op het individu afgestemd mogelijk

maken.

Traditioneel wordt herstel van gezondheid als het doel van de gezondheidszorg gezien. Het toepassen van de juiste therapie ter behandeling van de individuele patiënt is daarbij het centrale gegeven.

Behoud en bevordering van gezondheid zijn uiteraard even belangrijk en in bredere zin is het geneesmiddel er niet alleen om de genezing te bevorderen, maar ook om de ziekte tegen te gaan en zo behoud en bevordering van de gezondheid te verwezenlijken. De toegenomen kennis over het functioneren van ons lichaam met name op het gebied van orgaansystemen en cellen maken een rationele ondersteuning van sommige processen en functies mogelijk. Door het benutten van de kennis van de celfysiologie en moleculaire biologie is het mogelijk stoffen te ontwikkelen en toe te dienen aan chronische zieken en aan ouderen als een hulpmiddel voor het beter functioneren van het lichaam.

Al generaties lang is bijvoorbeeld vingerhoedskruid- digitalis- bekend ter ondersteuning van een gestoorde hartfunctie. Wel is daarbij van belang de functiestoornis goed te diagnostiseren daar digitalis niet bij iedere hartkwaal helpt. Een goede diagnose van de ziekte of van de aard van de afwijking die iemand een verhoogd risico voor een bepaalde aandoening geeft, is daarom van het grootste belang. Het aantal middelen en mogelijkheden van behandeling zal toenemen en zal iedere keer weer toegespitst moeten worden op het individu.

Door het ouder worden, door ziekte of gebreken, functioneert het lichaam vaak niet zoals wij willen. Er is een progressieve leeftijdsgebonden vermindering van het functioneren van vele van onze organen.

Van oudsher kennen wij hulpmiddelen zoals het gebruik van een wandelstok bij slecht lopen, een bril bij slecht zien of een gehoorapparaat bij slecht horen.

Door nieuw verworven kennis kunnen voedingssupplementen en nieuwe geneesmiddelen een belangrijke rol gaan spelen als hulpmiddel: het geneesmiddel, het voedingssupplement als onze wandelstok op onze weg naar een gezonder leven.

SAMENWERKEN EN ORGANISATIE

Bij mijn komst naar het Gaubius Instituut in Leiden, was dit instituut onderdeel van de faculteit Wis- en Natuurkunde (8). Het was opgezet door de hoogleraar Böttcher, die vanuit de discipline van de fysische chemie zeer fijne chromatografische technieken had ontwikkeld om de chemische samenstelling van de zieke vaatwand te bestuderen. Gezien de aard van het probleem was meer betrokkenheid van de medische discipline nodig en de omvang van het probleem vereiste bovendien meer financiële middelen.

Mede gestimuleerd door de overheid heeft de toen nog bestaande Gezondheidsorganisatie TNO het instituut in 1973 overgenomen. Op inhoudelijk onderzoeksterrein zijn de banden met de universiteit en specifiek met wat nu het LUMC heet, sterk toegenomen. Een aantal medici is als brugfunctionaris aangesteld om de noodzakelijke band tussen de kliniek en het basale onderzoek beter tot zijn recht te laten komen. Speciaal noem ik hier de interne geneeskunde, cardiologie, endocrinologie, dermatologie, hemostase en andere groepen waar het bloedvatonderzoek direct of indirect van belang is. Uit deze opsomming blijkt dat het LUMC op dit gebied veel te bieden heeft.

Sinds een aantal jaren wordt er in Leiden op dit onderzoeksgebied nauw samengewerkt in Leiden Vascular Medicine. Door dit soort samenwerking is o.a. het moleculair cardiologie programma tot stand gekomen. Dit programma is dankzij de Hartstichting mogelijk.

Geformaliseerd is de samenwerking op het gebied van vaatziektenonderzoek tussen het LUMC en TNO Preventie en Gezondheid niet, maar het is interessant om te zien hoe de mensen op de werkvloer door de jaren heen elkaar hebben weten te vinden. Voor een betere profilering en een betere afstemming op elkaar is een beperkte structurering echter wel wenselijk en voorbereidingen daartoe worden nu getroffen. TNO heeft sinds kort een dergelijk samenwerkingsverband met de VU. Samenwerkingprojecten met groepen maar ook met individuele onderzoekers in binnen- en buitenland worden op een ad hoc-basis aangegaan. Een belangrijk deel van mijn werk heeft bestaan uit het begeleiden, coördineren en leidinggeven aan research.

Het kiezen van het programma is hierbij een van de meest essentiële stappen. Samen met medewerkers en met toetsing door een Adviesraad werden keuzes gemaakt en incidenteel aangepast.

Zoals u uit het voorgaande heeft kunnen begrijpen, zijn drie belangrijke pijlers van het programma hieruit voortgekomen nl. de vetstofwisseling, trombose en eiwitsplitsende enzymen en de vaatwand als biologisch orgaan.

Meer algemeen hebben wij bijzondere belangstelling voor weefselherstelprocessen. Reparatie, herstel van weefselschade van het organisme, is één van de meest specifieke kenmerken van het leven. Met inzicht in de processen die hierbij een rol spelen is veel op het gebied van hart- en vaatziekten te verklaren. Binnen dit ruime kader zijn er onnoemlijk veel onderwerpen voor studie.

Mogelijkheid tot aanpak, wensen van opdrachtgevers, financiering, kans op succes spelen alle mee in het maken van een keuze voor een onderzoeksproject. Dit kiezen is een dagelijks terugkerende bezigheid. Vragen vanuit de kliniek, van de patiënt, de mogelijkheid tot toepassing in de gezondheidszorg etc. spelen mee in het kiezen en het stellen van prioriteiten. Plannen voor de toekomst moeten gemaakt worden, een toekomst waar wij ons een beeld van moeten kunnen vormen.

Het verleden kunnen wij natuurlijk niet naast ons neerleggen, maar het gaat vooral om de toekomst. De jongere generatie zal hierbij betrokken moeten zijn, zij staat al met één been in die toekomst.

Na het kiezen van een deelprogramma is de invulling met projecten aan de orde. De projectleider/onderzoeker komt hier in beeld. Hij of zij is degene die het project naar zijn hand moet zetten. Projectbeoordeling, veelal door vakgenoten, komt daarna en tenslotte komt de uitvoering. Het bijhouden van het programma, het bijsturen, de vaart erin houden en de organisatie zijn de taken van de leiding. Daarna volgen nog het rapporteren, het verslag uitbrengen aan opdrachtgevers en het publiceren.

Het belang van dit laatste wordt door de niet-wetenschappelijke wereld nogal eens onderschat. Het dient voor het bekend maken van de nieuwe wetenschappelijke bevindingen, en voor het bekend maken van de onderzoeker bij zijn vakgenoten. Aangezien het om een wereldomvat-

tende bezigheid gaat, is publiceren in internationale toptijdschriften wenselijk. Het publiceren geeft ons een belangrijk kwaliteitskenmerk en het moet gezien worden als een soort *benchmark*.

Dan is er de vraag hoe groot de groep wetenschappers moet zijn, welke faciliteiten nodig zijn en hoe breed de aanpak moet zijn of moet er juist meer de diepte ingegaan worden? In ieder geval moet de groep in staat zijn om ontwikkelingen op haar gebied in de literatuur te volgen, om zelf baanbrekend werk te doen, om internationale erkenning te krijgen en ook om klinisch onderzoek te steunen. Dit is nog maar het minimum. De ernst van het probleem - en die is naar mijn mening bij de hart- en vaatziekten groot -, vereist door het menselijk en maatschappelijk economisch belang een grotere inspanning.

Door samenwerking bijvoorbeeld zoals genoemd in het *Leiden Vascular Medicine*, is wel een bredere en intensiever aanpak te organiseren, maar dat dicht niet alle hiaten .

Al jaren loopt de financiering van het onderzoek door de overheid en door TNO terug. Van steun voor het instandhouden van een onderzoeksgroep is nauwelijks meer sprake. Dit heeft geleid tot veel inspanningen, die als resultaat moeten hebben dat ons onderzoek op andere wijze wordt gefinancierd. Praeventiefonds, charitatieve instellingen, NWO, industriële contracten, speciale Nederlandse en Europese stimuleringsprogramma's, hebben alle bijgedragen tot het uitvoeren van ons onderzoeksprogramma.

Een niet gering probleem zal in de komende jaren zijn het continueren en vernieuwen van het onderzoek. Jong talent moet de kans krijgen zich te ontplooien. Gezien de vele Aio's en promovendi is ons dat de laatste jaren wel gelukt.

Hierbij moet genoemd worden dat we hierin alleen slaagden dankzij de steun van de collectebusfondsen. Dankzij deze fondsen konden Aio's worden aangesteld op projecten die vaak de zo noodzakelijke vernieuwing brengen. Het lukt ons ook nog wel een postdoc tijdelijk bij het onderzoek te betrekken, maar zeer zorgelijk is het gebrek aan carrière vooruitzichten voor deze postdocs. In het begin van de volgende eeuw zal dit zeker grote moeilijkheden gaan geven in het toegepast medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Biomedisch onderzoek is een multidisciplinair georkestreerde activiteit geworden.

De individuele spelers moeten getalenteerde, sterk gemotiveerde, gedreven en goed opgeleide onderzoekers zijn. Duidelijk gestelde prioriteiten en voldoende materiële middelen zijn onmisbaar.

Wetenschappelijk onderzoek is heel kostbaar en de onderzoekers zijn daarvan doordrongen. Onze moderne kennisintensieve maatschappij kan niet zonder wetenschappelijk onderzoek. Dit betekent dat daar, waar de kosten niet direct op de gebruiker zijn te verhalen en de commercie geen rol speelt, uit maatschappelijk belang onder strenge zakelijke voorwaarden hulp moet worden geboden. Als astronomen in staat zijn honderdmiljoen lichtjaren van hier het ontstaan van een zwart gat te observeren, dan moet het toch waarachtig mogelijk zijn het ontstaan van aderverkalking, de atherosclerose, zoverre te ontrafelen dat een zinnige *evidence based* preventie mogelijk is!

Aan het einde van dit college sta ik ook ten naaste bij aan het einde van mijn actieve loopbaan.

Graag wil ik U over deze loopbaan nog een paar dingen vertellen.

In Amsterdam studeerde ik medicijnen. We kregen een goede vakopleiding waarbij verschillende hoogleraren veel aandacht schonken aan achtergrond en mechanismen van ziekten. Nog steeds profiteer ik van deze manier van aanpakken die mij destijds in Amsterdam is bijgebracht. Na mijn artsexamen was ik in de gelegenheid als huisarts geruime tijd waar te nemen. Daarna kwam ik in de kinderkliniek bij professor van Creveld te werken en werd betrokken bij het probleem van de hemofilie, bloederziekte.

Voor onderzoek op dit gebied werd ik naar Kopenhagen gestuurd. Na een aantal jaren vertrok ik van daaruit, in goed overleg met de hoogleeraar, naar de Verenigde Staten, waar ik bijna 10 jaar verbleef.

Mijn onderzoek verlegde zich van de bloedingsneigingen naar de trombose en later ook naar de vetten en de hart- en vaatziekten. Zo werd ik in 1970 gevraagd om naar Nederland terug te komen en kreeg ik in het Gaubius Instituut in Leiden de gelegenheid een modern onderzoeksprogramma op het gebied van hart- en vaatziekten op te

zetten.

De Universiteit van Leiden en TNO ben ik veel dank verschuldigd dat zij mij dit toevertrouwen.

Mijn meeste dank gaat echter uit naar al mijn medewerkers die aan het onderzoeksprogramma mede vorm hebben gegeven.

Velen in den lande en daarbuiten zijn ons daarbij op cruciale momenten tot steun geweest en ook hen allen ben ik veel dank verschuldigd.

Ik kijk terug op een boeiende tijd en een interessante loopbaan.

Een afscheidscollege heeft altijd een titel en de titel waar ik voor heb gekozen is :

VOORZORG VOORKOMT ACHTERZORG

Deze voordracht wil ik nu beëindigen met een metafoor ontleend aan de Georgica van Virgilius in een vertaling van Van den Blink (9) :

“Zo zong ik vredig van het wel en wee
Van het landelijk leven, akkerbouw en vee.”

Ik heb gezegd.

Noten:

1. Lyons, A.S., Petrucelli II, R.J. *Medicine. An illustrated history.* Abrams Inc., New York, 1978
2. Querido, A., *Introduction to the first day: emerging concepts.*
In : Querido A., Van Es, L.A., Mandema E., eds. *The Discipline of Medicine.* North Holland, 1995
3. Feskens, E.J.M., Gorgels, A., Bots M.L. et al., *Ziekten van het hart-vaatstelsel. Coronaire hartziekten.*
In : Maas, I.A.M., Gijsen, R., Lobbezoo et al. *Volksgezondheid toekomstverkenning 1997. I De gezondheidstoestand: een actualisering.*
RIVM. Elsevier de Tijdstroom, 1997.
4. Murray, C.J.L., Lopez, A.D., *The global burden of disease.* Harvard University Press, 1996.
5. Howson, C.P., Reddy, K.S., Ryan, T.J., eds. *Control of cardiovascular diseases in developing countries: research, development and institutional strengthening.* Institute of Medicine Washington D.C., National Academy Press, 1998.
6. *Obesity Guidelines.*
National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), 1998.
7. Daviglius, M.L., Liu, K., Greenland P., et al. *Benefit of a favorable cardiovascular risk-factor profile in middle age with respect to medicare costs.*
N. Engl J Med 1998; 339: 1122-9.
8. Brakman, P., Kluft, C., *Twenty-five years of the Gaubius Institute.*
In: *Plasminogen activation in fibrinolysis, in tissue remodeling, and in development.*
Ann. N.Y. Acad. Sci. : 667, xi - xii. New York, 1992.
9. Van den Blink, L.P., *De Georgica van Vergilius.* Amsterdam, 1998.

