

december 2009 | nummer 10

AMC

MAGAZINE

Fertiliteit

Stamcellen voor een gezin

Soelaas voor gekmakende jeuk

De lange slagschaduw van een IC

PVV-klimaat helpt niet tegen recidive

1

PROMOTIE

Hans Bogaardt: 'Current aspects of assessment and treatment of dysphagia'.

Promotor is prof.dr. W.J. Fokkens, hoogleraar Keel-, Neus- en Oorheelkunde.

Tijd: 12.00 uur

Zie artikel elders in dit nummer

2

PROMOTIE

Marjolein van Maanen: 'Cholinergic nervous system as therapeutic approach for the treatment of arthritis'.

Promotor is prof.dr. P.P. Tak, hoogleraar Inwendige Geneeskunde, in het bijzonder de reumatologie. Co-promotor is dr. M.J. Vervoordeldonk.

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat het zenuwstelsel een rol speelt bij ontstekingen. Ook bij reumatoïde artritis is dit het geval, laat Van Maanen zien. Het onderbreken van de nervus vagus, de tiende hersenzenuw, bij muizen met gewrichtsontstekingen, leidde tot verergering van de ontsteking. Bij het toedienen van nicotine, wat stimulatie van de nervus vagus nabootst, namen de klachten juist af. Daarbij is met name een bepaald onderdeel van de nicotinerge acetylcholine-receptor betrokken. Stimulatie van deze receptorunit in weefsel afkomstig van patiënten, remt de productie van ontstekingsstoffen. Volgens de promovenda opent deze bevinding perspectieven voor een geheel nieuwe behandelwijze van reumatoïde artritis, al is uitgebreid aanvullend onderzoek nodig.

Tijd: 10.00 uur

3

PROMOTIE

Karim Elharchaoui: 'The puzzle of High-Density Lipoprotein in cardiovascular prevention'. Promotor is prof.dr. J.P. Kastelein, hoogleraar Inwendige Geneeskunde in het bijzonder de genetische aspecten van vasculaire aandoeningen. Co-promotores zijn dr. E.S. Stroes en dr. J.A. Kuivenhoven.

LDL-cholesterol verhoogt de kans op hart- en vaatziekten. Maar niet ieder LDL-deeltje is wellicht even schadelijk. Kleine LDL-partikels zouden een grotere kans op cardiovasculaire aandoeningen geven dan grote LDL-deeltjes. Het meten van het aantal LDL-partikels, ontdekte El Harchaoui echter, leidt niet tot een betere risico-inschatting. Een hoog HDL verlaagt het risico op hart- en vaatziekten. HDL is een complexe lipoproteïne, met verschillende verschijningsvormen. Het kan verhoogd worden door het remmen van de activiteit van het Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP). Maar of verlaging van CETP ook zorgt voor een lagere kans op hart- en vaatziekten, blijft onduidelijk.

Tijd: 10.00 uur

3

PROMOTIE

Ron Hoebe: 'Controlled light exposure microscopy (CLEM)'. Promotores zijn prof.dr. C.J.F. van Noorden, hoogleraar Celbiologie & Histologie, en prof.dr. T.W.J. Gadella, hoogleraar Moleculaire Cytologie (UvA). Co-promotores zijn dr. E.M.M. Manders (UvA) en dr. J.A. Aten.

Hoebe ontwikkelde een nieuwe techniek om levende cellen te kunnen bestuderen via een microscoop, de controlled light exposure microscopy (CLEM). Dit apparaat bepaalt pixel voor pixel de juiste belichting, waardoor informatie-arme achtergrond niet belicht wordt en gebieden met veel informatie wel, maar kort. Hierdoor wordt schade aan levende cellen tot een minimum beperkt. Met CLEM is het mogelijk om levende cellen 24 uur te volgen zonder dat ze afsterven, in plaats van één uur, zoals met de traditionele fluorescentiemicroscopie. Hoebe paste de nieuwe techniek onder meer toe voor het bestuderen van de ruimtelijke verdeling en beweging van telomeren (uiteinden van chromosomen).

Tijd: 14.00 uur

3

SYMPOSIUM

Tijdens het veertiende Infectieziekten Symposium Amsterdam worden aan de hand van ziektegeschiedenissen onderwerpen als immuungecompromiteerde reizigers, darmparasieten en oudere HIV-patiënten belicht. Ook actuele ontwikkelingen op het gebied van infectieziekten, zoals nieuwe influenza A H1N1 en Q-koorts, komen aan de orde.

Plaats: AMC, Collegezaal 5

Tijd: 9.15 – 17.30 uur

Inlichtingen: AMC congresorganisatie, mw. M. Beunk-Timmers, 020 566 8585, infectieziekten@amc.nl

4

PROMOTIE

Filip Cools: 'Prevention of Ventilator Induced Lung Injury in preterm infants with respiratory distress syndrome: preVILIG'. Promotor is prof.dr. M. Offringa, hoogleraar Klinische Epidemiologie in de kindergeneeskunde.

Tijd: 12.00 uur

Zie artikel elders in dit nummer

7

NASCHOLING

De Netherlands School of Public & Occupational Health (NSPOH) organiseert een kennisbijeenkomst voor bedrijfs- en verzekeringsartsen over 'Jeugdpsychiatrische stoornissen en werk'.

Plaats: AMC, Collegezaal 4

Tijd: 16.00 – 19.30 uur

Inlichtingen: NSPOH opleidingssecretariaat, 020 409 7000, info@nspoh.nl

8

PROMOTIE

Lan Phuong Hoang: 'Acute differentiated fever at primary health centers in Vietnam'. Promotor is prof. dr. P.A. Kager, emeritus-hoogleraar Tropische Geneeskunde. Co-promotores zijn dr. P.J. de Vries en dr. Tran Quang Binh (Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam).

Het Nationale Malaria Controle Programma in Vietnam leidde tot een afname van malaria, maar verschaft geen inzicht in andere oorzaken van acute ongedifferentieerde koorts (acute undifferentiated fever, AUF). Het proefschrift presenteert de resultaten van onderzoek naar AUF, uitgevoerd in gezondheidscentra in de provincie Binh Thuan tussen 2001 tot 2006.

Dengue blijkt de meest voorkomende boosdoener, AUF veroorzaakt door virale luchtweginfecties is zeldzaam. Vooral het terugdringen van dengue verdient daarom aandacht, stelt Hoang.

Tijd: 12.00 uur

8

NASCHOLING

In het kader van het nascholingsprogramma Jeugdgezondheidszorg spreekt jeugdarts en bestuurslid van de Johannes Wier Stichting drs. M. Begemann over de zorg aan illegale en onverzekerde kinderen onder de titel 'Onzichtbare kinderen in Nederland'. Dr. M. Chegary bespreekt de resultaten van een onderzoek naar de beleving van de gezondheidszorg van ouders van chronisch zieke kinderen met verschillende niet-westerse achtergronden.

Tijd: 19.30 – 22.00 uur

Plaats: AMC, Collegezaal 4

Inlichtingen: AMC congresorganisatie, mw. S. Beeke, 020 566 8585, jgz@amc.nl

9

PROMOTIE

Jasper de Vries: 'Management of chronic lateral ankle instability. Alternatives for diagnosis and treatment'. Promotor is prof.dr. C.N. van Dijk, hoogleraar Orthopedie. Co-promotor is dr. L. Blankevoort. Onderwerp van het proefschrift is diagnostiek en behandeling van chronische enkelinstabiliteit. Atleten met de aandoening kunnen het beste behandeld worden met balans- en krachttraining en preventief een flexibele brace dragen. Een mogelijk volgende stap is het inkorten van de enkelbanden. Een relatief nieuwe techniek daarvoor is verhitting van gewrichtsbanden aan de buitenkant van de enkel via een kijkoperatie. De Vries onderzocht de techniek bij 39 patiënten.

Tijd: 10.00 uur

Zie verder pagina 11

2

Wetenschapskalender

4

Cholestatische leverziekten
SOELAAS VOOR GEKMAKENDE JEUK



6

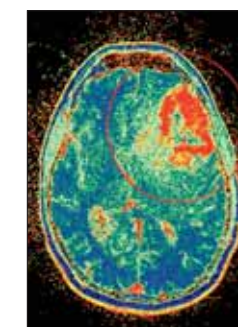
Intensieve zorg
DE LANGE SLAGSCHADUW VAN EEN IC

8

Fertiliteit
STAMCELLEN VOOR EEN GEZIN

12

Logopedie
OPNIEUW LEREN SLIKKEN



14

Kwaadaardige gliomen
ZANDZAKKEN OP DE DIJK

16

Forensische psychiatrie
PVV-KLIMAAT HELPT NIET TEGEN RECIDIVE

20

Fascinaties
EEN OPDRACHT TOT BESCHIEDENHEID



24

Artritis
MET PRECISIE-INSTRUMENTEN DE CEL IN

26

Neonatologie
LUCHT VOOR KLEINE MENSJES



28

AMC Collectie
DINGEN MET MENSELIJKE EIGENSCHAPPEN

30

De Stelling
NAGESLACHT SLOOPT

31

Colofon/Berichten

Foto omslag: Spermavorming in het buisvormige zaadbalweefsel (groen op de foto)
Foto: Science Photo Library/janp

Al jaren tasten onderzoekers in het duister over de vraag waar de gekmakende jeuk vandaan komt die sommige patiënten met een cholestatische leverziekte (verstoorde galafvoer) kwelt. Wat blijkt: de hoeveelheid van het enzym autotaxine in het serum van patiënten is sterk gerelateerd aan hun jeuk. En al is dé oorzaak nog niet glashelder, een geschikt aangrijpingspunt voor medicijnen is er nu zeker.

Speuren naar de jeukfactor

Kort nadat de aankondiging van hun praatje te vinden was op de website van het congres van de American Association for the Study of Liver Diseases in Boston, waar de onderzoekers van het Levercentrum hun bevindingen wereldkundig maakten, kwamen de eerste enthousiaste reacties van collega's uit het buitenland al binnen. Ulrich Beuers, hoogleraar Maag-, Darm- en Leverziekten, begrijpt dat wel. Al jaren behandelt hij patiënten met cholestatische leverziekten en verricht hij onderzoek naar de oorzaak. De jeuk die met de aandoening gepaard gaat, was tot nu toe eveneens een mysterie.

Bij cholestatische leverziekten is de afvoer van gal vanuit de lever naar de darm verstoord. Dit kan allerlei oorzaken hebben. Het meest voorkomend is de autoimmuunziekte primaire biliaire cirrose, die vooral vrouwen boven de vijftig treft. Vooral bij jonge mannen komt primaire scleroserende cholangitis voor. Bij beide gaat het om een ontsteking van de galwegen. Andere oorzaken zijn een tumor die de galwegen blokkeert of een erfelijke afwijking in de galvorming. Daarnaast bestaat er zwangerschapscholestase.

Naast leverschade en afwijkingen in de vetopname komt bij een deel van de patiënten jeuk voor; bij zwangerschapscholestase is dit zelfs het belangrijkste symptoom. Beuers: 'Die jeuk kan ondraaglijk zijn. Patiënten kunnen er niet van slapen, kunnen zich niet concentreren, worden obsessief. Bij sommigen is het zelfs zo sterk dat ze suïcidaal worden. Met medicijnen is een deel van de mensen te helpen, maar er blijft een

kleine groep over die niet te behandelen is.'

Over de oorzaak van de jeuk is veel gespeculeerd. Galzouten die zich ophopen in de circulatie leken een voor de hand liggende mogelijkheid, maar een verband met jeuk is nooit aangetoond. Ook lichaamseigen opioïden waren een optie. Het is bekend dat bij pijnstilling met opiaten jeuk kan ontstaan. En andersom is jeuk te bestrijden door te krabben; de pijn die zo wordt gecreëerd, onderdrukt de jeuk. Maar ook hier geldt: nooit werd er een verband gevonden tussen opioïdspiegels in het bloed en de ervaren jeuk.

FILTEREN

Toen Beuers zijn vorige werkgever in München verruilde voor het AMC, was hij vastbesloten de speurtocht naar de jeukfactor voort te zetten. Dat kwam prima uit want Ronald Oude Elferink, hoogleraar Experimentele Hepatologie, was inmiddels gestart met een onderzoek naar de biochemie van cholestatische jeuk. 'Andy Kremer, onze promovendus, voegde het serum van zwangere vrouwen zonder en met cholestase bij een cellijn van neuroblastomacellen', vertelt Oude Elferink. 'De neuronale activiteit van deze cellen was veel hoger als het serum afkomstig was van een vrouw met jeuk.' Om het stofje dat deze reactie teweegbracht op te sporen, paste de promovendus vervolgens allerlei fysisch-chemische analyses toe. Hij filterde stoffen uit het serum op zaken als grootte, lading en pH-gevoeligheid. Zo werd duidelijk dat een vetoplosbaar molecuul met een negatieve lading de neuronen tot vuren aan-

zette. Uit de literatuur kwam één goede kandidaat naar voren: lysophosphatidaat (LPA). En inderdaad: patiënten met jeuk hadden meer LPA in het serum dan degenen zonder kriebels.

De vreugde over deze vondst werd onmiddellijk getemperd. 'Bij het maken en bewaren van serum uit bloed kan LPA gevormd worden', zegt Oude Elferink. 'Dan zouden we hier dus te maken hebben met een artefact, een door het onderzoek zelf geïnduceerd effect. Een mogelijk foutieve bevinding dus.' Niet helemaal ondenkbaar, want het serum van de zwangere vrouwen was afkomstig van oud onderzoek dat Beuers eerder in Litouwen uitvoerde. Even overwogen de onderzoekers af te haken, totdat ze hun pijlen richtten op autotaxine, het enzym dat LPA vormt. En dat bleek zelfs een nog sterker verband met de jeuk te vertonen dan LPA. Oude Elferink: 'Vervolgens hebben we bij allerlei klinieken serum opgevraagd van patiënten met diverse cholestatische aandoeningen. En altijd gold: als de patiënten jeuk hadden, hadden ze ook verhoogde gehalten autotaxine in hun bloed. We hebben de monsters blind getest. Steeds konden wij aan de hand van het autotaxine-gehalte exact zeggen of het serum afkomstig was van een patiënt mét of zonder jeuk. Dat was een verrassende uitkomst.' Zo verrassend dat het Kremer een prijs opleverde toen hij vorige maand een voordracht over het onderzoek hield op een internationaal congres over jeuk in Tokyo.

MAGNEETJE

Een bewijs dat autotaxine ook echt de oorzaak is van de jeuk is er echter nog niet. Daarom ontwikkelde Job Martens, promovendus in het Levercentrum, een jeukassay in muizen. Met een magnetische spoel en een minuscuul magneetje in de achterpoten werd de krabbeweging van muizen geregistreerd. Na het inspuiten van een dosis LPA begonnen de proefdieren flink te krabben: een sterke aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Autotaxine heeft dat effect overigens niet. Dit enzym wordt te snel uit het bloed verwijderd, binnen een minuut of tien.

Er zijn meer aanwijzingen dat er een rol is weggelegd voor LPA en autotaxine. Oude Elferink: 'Het is bekend dat beide stoffen betrokken zijn bij de beweeglijkheid en uitzaaing van kankercellen. Lymfoomcellen bijvoorbeeld, scheiden veel autotaxine uit. Patiënten met lymfomen hebben vaak last van jeuk. Een ander interessant aspect is dat LPA wordt geproduceerd bij wondheling. En jeuk is natuurlijk een bekend fenomeen bij genezende wondjes.'

MISSING LINK

Toch blijft er een 'missing link', namelijk die tussen gal en autotaxine. Dat zit als volgt. Beuers behandelde met succes verschillende patiënten met een nasobiliaire drain: het opgehoopte gal wordt dan afgevoerd via een slangetje dat endoscopisch door de neus naar de galgangen is gebracht. Beuers: 'Bij gezonde mensen worden galzouten direct vanuit de darm in de lever opgenomen. Bij cholestase komen de galzouten echter in het perifere bloed terecht. Met de drain voorkom je dat. Het effect is spectaculair: na jaren van ellende zijn de patiënten binnen 24 uur verlost van de ergste jeuk. Dat betekent dat er dus iets moet zijn in de gal wat die jeuk veroorzaakt. De link tussen gal en autotaxine ontbreekt nog.' Overigens is de nasobiliaire drain nog een zeer experimentele behandeling, die slechts tijdelijk verlichting kan bieden en alleen wordt toegepast bij zeer gemotiveerde patiënten die ernstige hinder van de jeuk ondervinden.

Hoe dan ook, autotaxine kan wél een aangrijpingspunt vormen voor het ontwikkelen van een medicijn. Daarnaast kan het bruikbaar zijn in de diagnostiek van zwangerschapscholestase. Oude Elferink: 'Vanuit het kankeronderzoek zijn er remmers van autotaxine ontwikkeld, met als doel het tegengaan van tumor-metastases. Dat is erg pril, en de middelen zijn nog niet geschikt om bij mensen uit te testen. Maar als we hiermee ook de jeuk kunnen bestrijden, hebben we natuurlijk een mooi instrument in handen tegen dit gekmakende symptoom.'

FOTO: PUSH PICTURES/CORBIS

Connie Engelberts

Mensen die langer dan twee dagen op de Intensive Care hebben gelegen, dragen de gevolgen daarvan vaak lange tijd mee. Vreemd genoeg is dat niemand ooit opgevallen. 'Nu moeten we nog ontdekken waaróm dat zo is, en wat er aan te doen valt', zegt promovenda Marike van der Schaaf.

De IC laat diepe sporen na

Eén IC-patiënt kan onderzoekster Marike van der Schaaf van de afdeling Revalidatie zich nog extra goed herinneren. 'Het was een man die een aantal dagen gesedeerd op de IC had gelegen. In die periode had hij de meest waanzinnige avonturen beleefd met uitgerekend de mooiste verpleegkundige van het ziekenhuis. Op een dikke roze wolk had hij de halve wereld met haar afgereisd, naar de meest romantische oorden. Die man is me vooral bijgebleven omdat de beelden die hij zichtbaar in zijn delier langs zag komen, haaks staan op die van de gemiddelde IC-patiënt. Veel mensen maken juist verschrikkelijke angstdromen mee. Drains en infusen worden dodelijke spinnen, verpleging en zelfs familie en vrienden worden mensen uit een groot complot om jou dood te maken.'

AANZIENLIJK ZWAKKER

Ieder jaar belanden tweeduizend patiënten in het AMC op de afdeling Intensive Care. De helft van die mensen blijft daar langer dan twee dagen. Het is de taak van onder andere de fysiotherapeuten van de afdeling Revalidatie, om ervoor te zorgen dat deze patiënten tijdens dat langere verblijf fysiek niet te veel achteruitgaan. Van der Schaaf: 'Wij proberen bijvoorbeeld met gerichte oefeningen ervoor te zorgen dat hun spieren niet al te zeer verslappen. Tijdens dat werk merkten wij dat veel mensen aanzienlijk zwakker uit het IC-bed komen dan je op grond van hun eigenlijke ziekte zou verwachten.' Een speurtocht in de medische literatuur naar het herstel van deze IC-patiënten met extreme spierzwakte leverde niets op. Die kennisleemte werd de basis voor het promotieonderzoek van fysiotherapeute Van der Schaaf.

Een van de schaarse aanknopingspunten die de onderzoekster vond, was de 'Critical Illness Polyneuropathie', CIP. 'CIP is nog maar relatief kort bekend als ziektebeeld. Het lijkt in veel gevallen samen te hangen met sepsis. Je ziet in ieder geval dat mensen, vaak enige tijd nadat ze op de IC zijn opgenomen, last krijgen van

zwakte in armen en benen en ook niet los kunnen komen van de beademing. Maar wat je er precies aan kunt doen en wat de prognose is, kon niemand ons vertellen.'

Toen Van der Schaaf haar onderzoek verbreedde naar de herstelperiode van alle IC-patiënten, ook die zonder CIP, sloeg de verbazing pas echt toe. 'De medewerkers van de afdeling Revalidatie hebben vaak een wat langere en intensievere band met patiënten. Wij blijven ze volgen als ze van de IC weer naar de afdeling gaan en zijn continu bezig om hun dagelijks functioneren te verbeteren. In die zin hebben we een dankbare taak en was het ook niet heel moeilijk om patiënten, lang nadat ze uit het ziekenhuis waren ontslagen, nog eens op te roepen voor een onderzoek. Hoe zit het nu met hun spierkracht en uithoudingsvermogen? En hoe staat het zoveel maanden na de IC met hun dagelijks functioneren en hun welbevinden? Het bleek over het algemeen allemaal vies tegen te vallen.'

HOKJESDENKEN

Meer dan de helft van de patiënten die langer dan twee dagen op de IC hebben gelegen, bleek een jaar na dato nog beperkingen te ondervinden in het dagelijks functioneren. 'En dan hebben we het dus niet over een onbetekenend pijntje', verduidelijkt Van der Schaaf. 'Van de mensen die nog in het arbeidsproces zitten, kan de helft een jaar na de IC-opname nog niet werken.' Hoe kan een dergelijk, drastisch effect nu nieuws zijn? 'Dat heeft mij ook verbaasd', geeft de onderzoekster toe. 'Maar je raakt hier wel een gevoelig punt. Toen ik bij bijvoorbeeld de afdelingen Chirurgie en Inwendige Geneeskunde bekend maakte dat we ex-IC patiënten wilden oproepen voor een follow-up onderzoek, keken ze in eerste instantie heel raar op. 'Wat moet jij met ónze patiënten?', zo leek de vraag. In het traditionele hokjesdenken van de medische specialisaties zijn we zichtbaar niet gewend om intensive care en revalidatie als een aparte specialisatie te beschouwen. En zo kan



het dus zichtbaar ook gebeuren dat de effecten die sec aan het IC-verblijf lijken toe te schrijven, tot nu toe over het hoofd werden gezien bij de controles door de traditionele specialismen.'

In haar proefschrift pleit Van der Schaaf daarom voor een nieuwe aanpak: patiënten die langer dan twee dagen op de IC hebben gelegen, zullen – naast de reguliere follow-up door het medisch specialisme waarvoor de patiënt op de IC werd opgenomen – op een aparte poli moeten worden gezien. Plannen voor zo'n polikliniek zijn al concreet, maar op dit moment is nog onduidelijk hoe deze gefinancierd moet worden. Op zo'n poli zouden de patiënten geïnformeerd moeten worden over het te verwachten functioneel herstel en, zo nodig, vroegtijdig moeten worden doorverwezen naar verschillende specialisten. 'Binnen de groep die wij hebben onderzocht, konden we tot nu toe geen factoren ontdekken die voorspellen of iemand wel of geen problemen zal ondervinden. We kunnen de zorg dus nog niet toespitsen op die mensen die dat waarschijnlijk het hardst nodig zullen hebben. Ook de mogelijkheden om evidence based zorg te kunnen aanbieden, zijn nog beperkt. We staan aan het begin van een nieuw traject en willen niets liever dan onderzoeken wat de

effectiviteit is van specialistische zorg die is gericht op de specifieke behoefte van IC-patiënten.'

FOTO: XANDER REMKES

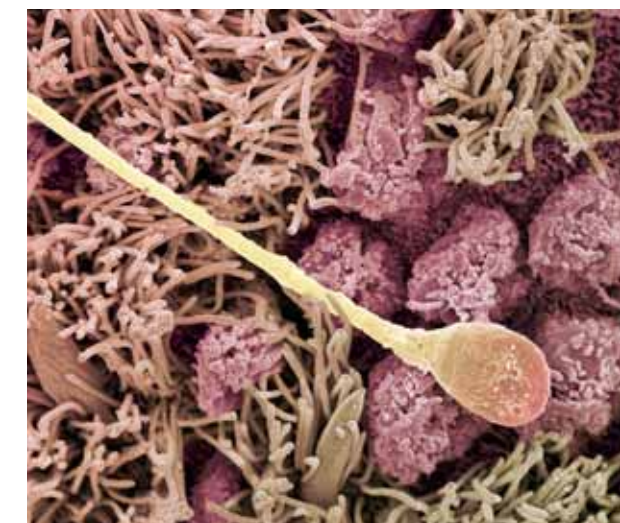
ZIELSGELUKKIG

Met het signaleren van het probleem is in ieder geval al een belangrijke slag gemaakt, vindt Van der Schaaf. 'De erkenning dat mensen als gevolg van een verblijf op de IC bijvoorbeeld posttraumatische stress kunnen oplopen, is heel waardevol. Met hun huisarts, en zelfs met hun partner konden veel mensen er tot nu toe niet goed over praten. Want wat zeg je tegen je vrouw als je er heilig van overtuigd bent geweest dat zij, samen met al die "angstaanjagende verpleegkundigen" onderdeel van een complot was om jou uit de weg te ruimen? Ik heb hier mensen aan tafel gehad die zielsgelukkig waren met de documentatie voor ons onderzoek, waar dit soort fenomenen ook in beschreven werd. Sommigen hadden het zelfs aan hun collega's of arbo-arts laten lezen om duidelijk te maken wat ze hadden doorgeemaakt. Die erkenning is een noodzakelijke eerste grote stap.'

Rob Buijter

Stamcellen tegen onvruchtbaarheid

Het AMC mag weefsel wegnemen uit de zaadbal van jonge jongens die een ingrijpende behandeling tegen jeugdanker moeten ondergaan. De kans is zeer groot dat zij later geen kinderen kunnen verwekken doordat hun spermavormende cellen verwoest zijn. Onderzoekers van het Fertilitelaboratorium hopen dat zij tegen de tijd dat de jongens een gezin willen stichten, hun vruchtbaarheid kunnen herstellen met uit het weggenomen weefsel opgekweekte spermastamcellen.



Vorming van sperma in het buisvormige testisepitheel. In het midden van de buisjes rijpen de spermacellen tot ze klaar zijn voor de bevruchting.

FOTO'S: SCIENCE PHOTO LIBRARY/ANP

Steeds meer jongeren overleven jeugdanker. Jaarlijks zijn er in Nederland ongeveer vierhonderd nieuwe gevallen van kanker bij kinderen onder de achttien jaar. Veel patiëntjes blijven gelukkig in leven na chirurgie, bestraling of een chemokuur. Onder hen bevindt zich een honderdtal jongens die nog niet in de puberteit zijn. Daardoor zijn ze nog niet geslachtsrijp en kunnen ze geen sperma produceren. Van volwassen mannen die een chemokuur of bestraling moeten ondergaan en daarmee het risico lopen op onvruchtbaarheid, wordt voorafgaand aan de behandeling zaad ingevroren voor eventueel later gebruik. Bij kinderen voor de puberteit kan dat niet. Hun enige optie is om voorafgaand aan de tumortherapie een stukje weefsel uit de testis (zaadbal) te laten halen en dit in te vriezen voor later gebruik. 'In de Verenigde Staten is in 1994 bewezen dat je spermatogoniale stamcellen uit een muizentestis kunt halen en kunt transplanteren in een muis waarvan de stamcellen in de zaadbal zijn gedood. Deze cellen zijn in staat om zich vervolgens tot volwaardige spermacellen te ontwikkelen. Een decennium later heeft men in Japan laten zien dat je deze spermatogoniale stamcellen in kweek kunt vermenigvuldigen', vertelt Ans van Pelt, stamcelbioloog en hoofd van de onderzoekslijn Spermatogoniale Stamcellen. 'Wij hebben nu aangetoond dat dit ook mogelijk is met menselijk zaadbalweefsel.' De techniek hiervoor is ontwikkeld in het laboratorium voor Voorplantingsbiologie van Sjoerd Repping, hoogleraar Humane Voortplantingsbiologie, en Ans van Pelt. Dankzij donaties van patiënten met prostaatkanker die werden gecastreerd als onderdeel van hun behandeling, konden zij over het hiervoor benodigde weefsel beschikken. De AMC-primeur leidde tot een publicatie in de *Journal of the American Medical Association* (JAMA) van 18 november 2009.

18.000 KEER VERMENIGVULDIGEN

De ontwikkeling van spermastamcellen tot spermacel die in de zaadbal plaatsvindt, is ingewikkeld. Bij

mensen duurt dat proces zeventig dagen. De stamcellen moeten zich delen en differentiëren en er is ook een meiotische deling noodzakelijk, waarbij het aantal chromosomen in een cel wordt gehalveerd. Bovendien moeten de cellen in de loop van het proces migreren van plaatsen aan de randen van het buisvormige testisepitheel naar het centrum van de buisjes en tenslotte naar de bijbal. Een complex proces dat vooralsnog niet in het laboratorium kan worden nagebootst en waarvoor een levende testis noodzakelijk is. Van Pelt: 'Wel kunnen we nu dus de stamcellen opkweken en zich in kweekflesjes laten vermenigvuldigen. Zo kunnen we de stamcellen in 64 dagen vermenigvuldigen met een factor van meer dan 18.000.' Dat is ook wel nodig, want een klein stukje weefsel van de testis bevat heel weinig spermatogoniale stamcellen. Van mensen is het onbekend, maar bij muizen vormen stamcellen slechts 0,03 procent van alle zaadvormende cellen in het testis-epitheel. En dan zitten er ook nog grote hoeveelheden epitheelcellen tussen de zaadvormende cellen. Het gaat in elk biopt dan ook om misschien slechts enkele honderden exemplaren. Van Pelt: 'Een lastige bijkomstigheid is dat we de stamcellen niet kunnen onderscheiden van de andere cellen. Daarvoor zijn helaas geen specifieke markers bekend. We moeten dus alles tezamen opkweken in het laboratorium.' Gelukkig kennen de specialisten in celkweek wat trucjes om epitheelcellen, die zich gemakkelijk hechten aan de bodem van een kweekbakje, te scheiden van andere cellen. Ook gedragen de stamcellen zich gedurende de kweek wat anders dan andere cellen. Zo blijken ze na een paar weken clusters te vormen. Die kunnen worden geïsoleerd en verder doorgekweekt in speciale kweekmedia en op een matrix van laminine – een netwerk van eiwitstructuren dat in het lichaam steun geeft aan organen. Repping: 'Deze in het laboratorium opgekweekte spermatogoniale stamcellen zijn in staat om een lege testis opnieuw te bevolken. Dat hebben we geconstateerd in speciale laboratoriummuizen zonder

afweer (naakte muizen). Na meer dan twintig weken gekweekt te zijn in het lab, zijn die cellen nog steeds in staat zich in het testisweefsel te verplaatsen naar de plek waar ze thuishoren – de stamcelniche.’

EERSTE KLINISCHE EXPERIMENTEN

Op grond van deze veelbelovende bevindingen oordeelde de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) in september van dit jaar dat Repping en zijn collega's van de afdelingen Kinderoncologie en Urologie mochten beginnen met het nemen van biopoten uit de zaadbal van pre-adolescente jongens die een tumorbehandeling moeten ondergaan. Repping: 'We hebben enquêtes afgenomen bij ouders van zulke jongens die bij ons in behandeling komen. Driekwart van hen zou graag van deze mogelijkheid gebruik maken in de hoop dat hun zoon later toch kinderen kan krijgen. Een kwart wil het niet, wellicht omdat ze vinden dat hun kind al zwaar genoeg wordt belast door de therapie. Ook al geschiedt het nemen van het biopt onder narcose, gelijktijdig met het plaatsen van het infuus voor de chemotherapie.'

Repping benadrukt dat het hier vooralsnog alleen gaat om het nemen en het invriezen van het biopt. 'We hebben de CCMO geen toestemming gevraagd om stamcellen uit het biopt op te kweken en terug te zetten bij de patiënt. Dat is ook niet urgent omdat deze kinderen nog lang niet de vruchtbare leeftijd hebben bereikt. De komende vijf tot tien jaar willen we gebruiken om de veiligheid van de techniek verder te onderzoeken. Daarbij moeten we met zekerheid vaststellen dat we de stamcellen zonder problemen kunnen doorkweken, dat ze bijvoorbeeld – genetisch – stabiel blijven. Daarnaast gaan we onderzoeken of we door het terugzetten van de opgekweekte stamcellen geen nieuwe kanker induceren. Door het opkweekproces zelf of doordat we bij het nemen van het biopt toevallig ook wat kankercellen hebben meegenomen. Op dit moment is onze indruk dat het kweken van de spermatogoniale stamcellen eerder zuiverend werkt ten aanzien van kankercellen, dan dat het extra risico met zich meebrengt.'

PLURIPOTENTE STAMCELLEN

Tijdens het onderzoek van de spermastamcellen stuitten Repping en Van Pelt nog op een ander type stamcellen dat in de kweekbakjes werd gevormd. Behalve de eerder genoemde clusters – die spermatogoniale stamcellen blijken te bevatten – ontstaan in de kweekbakjes ook kleine kolonies van cellen die als het

ware zijn samengesmolten. 'Dat blijken geen spermatogoniale stamcellen te zijn, maar voorlopers ervan: de pluripotente stamcellen, vergelijkbaar met embryonale stamcellen, die zich tot elk weefseltype kunnen ontwikkelen', legt Van Pelt uit. 'Dat is interessant, want er is veel discussie over het gebruik van pluripotente stamcellen voor het herstel van beschadigd weefsel. De meest geëigende bron daarvoor zijn embryo's, maar het gebruik daarvan ligt ethisch gevoelig. Een andere manier is deze stamcellen maken uit andere, meer volwassen, voorlopercellen door het manipuleren van vier genen: de geïnduceerde pluripotente stamcellen. Maar er is discussie over wat er dan, bij die dedifferentiatie, precies gebeurt in de cellen. Hier zien we een derde bron, waarbij pluripotente stamcellen spontaan ontstaan in de kweek van menselijke testiscellen.' In 2005 was het verschijnsel al waargenomen bij muizen. Dit type cellen blijkt zich inderdaad te kunnen ontwikkelen tot elk soort weefsel. En toegevoegd aan een muizenembryo, worden ze tot een integraal onderdeel van het muisje dat wordt geboren. Repping: 'Net als wij hebben ook andere onderzoeksgroepen geprobeerd om de studies naar pluripotente stamcellen in muizen te herhalen bij mensen. Helaas waren we met onze publicatie niet de eerste, maar we hebben die pluripotentie wel kunnen aantonen bij de mens. Ik denk overigens, dat we bij mensen niet helemaal van embryonale stamcellen mogen spreken omdat ze waarschijnlijk niet zo ver terug zijn gedifferentieerd. Ze kunnen, anders dan bij muizen, waarschijnlijk geen volwaardig embryo vormen. Misschien is dat een voordeel omdat er dan wellicht ook minder kans is dat deze stamcellen ontsporen en bijvoorbeeld tumoren vormen.'

Deze pluripotente stamcellen zijn een interessant fenomeen, zegt Van Pelt. 'Je haalt wat weefsel uit de testis. Kweekt dat op en er ontstaan spontaan pluripotente stamcellen. Dit past heel goed in ons onderzoek naar de regeneratie van de testis. We gaan nu onderzoeken in hoeverre deze nieuwe categorie van stamcellen uit de zaadbal lijkt op echte embryonale stamcellen. Ook willen we weten hoe het komt dat in eenzelfde cultuur sommige cellen zich ontwikkelen tot unipotente stamcellen – die zich maar tot één soort weefsel kunnen verder ontwikkelen, zoals de spermatogoniale stamcel – en andere tot pluripotente stamcellen.'

9

PROMOTIE

Joost Verhoeff: 'Angiogenesis inhibition in high grade glioma'. Promotores zijn prof.dr. C.C.E. Koning, hoogleraar Radiotherapie en prof.dr. D.J. Richel, hoogleraar Medische Oncologie. Co-promotores zijn dr. R.W. van Furth en dr. L.J.A. Stalpers.

Tijd: 14.00 uur

Zie artikel elders in dit nummer

9

SYMPOSIUM

Voorafgaand aan de officiële opening van de Huisartsenpost Zuidoost Diemen Duivendrecht bij de afdeling Spoedeisende Hulp van het AMC is er een mini-symposium over de samenwerking tussen de huisartsenpost en de SEH. Marijke Vos, wethouder Zorg van de gemeente Amsterdam, zal de officiële opening verrichten.

Plaats: AMC, Collegezaal 1

Tijd: 14.30 – 16.00 uur (symposium)

en 16.15 – 18.00 uur (officiële opening)

Inlichtingen: mw. K. Paalman, 020 566 3046, k.paalman@amc.nl

9

SYMPOSIUM

Opening van het 'Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research'. Al het labonderzoek van de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten is onlangs in één onderzoekscentrum gebundeld. Deze samenvoeging heeft ertoe geleid dat de naam AMC Levercentrum de lading niet meer dekt. Daarom is besloten het nieuwe onderzoekscentrum te noemen naar emeritus-hoogleraar Guido Tytgat, de wetenschappelijke 'vader' van de afdeling.

Plaats: AMC, Collegezaal 5

Tijd: 16.00 – 18.00 uur

Inlichtingen: mw. J. Goedkoop, 020 566 3926, j.goedkoop@amc.nl

10

SYMPOSIUM

'Uit de kinderschoenen: pediatrie psychologie in perspectief' is het symposium bij het afscheid van prof.dr. B.F. Last, hoogleraar Pediatrie Psychologie aan de Vrije Universiteit en hoofd van de Psychosociale afdeling van het Emmakinderziekenhuis AMC.

Plaats: AMC, Collegezaal 5

Tijd: 15.15 – 18.30 uur

Inlichtingen: mw. M. Gras, secretariaat PSA, 020 566 5674, m.p.gras@amc.nl

11

PROMOTIE

Joana Ferreira de Abreu: 'Small GTPases: emerging targets in rheumatoid arthritis'. Promotor is prof.dr. P.P. Tak, hoogleraar Reumatologie. Co-promotor is dr. K.A. Reedquist.

Tijd: 12.00 uur

Zie artikel elders in dit nummer

11

PROMOTIE

Marike van der Schaaf: 'Functional recovery after critical illness'. Promotores zijn prof.dr. F. Nollet, hoogleraar Revalidatiegeneeskunde en prof.dr. M.B. Vroom, hoogleraar Intensive Caregeneeskunde.

Tijd: 14.00 uur

Zie artikel elders in dit nummer

11

LEZING

De Heijermanslezing van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten handelt dit keer over 'Onzekerheid in diagnostiek van en advisering over beroepsziekten'.

Tijd: 14.00 – 17.00 uur

Plaats: AMC, Collegezaal 1

Inlichtingen: mw. A. Mulder, 020 566 5387, a.a.mulder@amc.nl, zie ook www.beroepsziekten.nl

14 en 15

SYMPOSIUM

Tijdens de derde editie van 'Amsterdam Live Endoscopy '09', georganiseerd door de European Postgraduate Gastro-surgical School (EPGS), laten experts van over de hele wereld de nieuwste technieken, procedures en apparatuur voor endoscopische ingrepen zien.

Plaats: Amsterdam, Okura Hotel

Tijd: 8.30 – 19.00 uur (14/12) en 7.30 – 17.30 uur (15/12)

Inlichtingen: EPGS, mw. J. Goedkoop, 020 566 3926, info@amsterdamendoscopy.com, www.amsterdamendoscopy.nl

15

PROMOTIE

Astrid van Beelen: 'Control of T cell immunity by dendritic cell-derived IL-12 cytokine family members'. Promotor is prof.dr. M.L. Kapsenberg, hoogleraar Immunobiologie. Co-promotor is dr. E.C. de Jong.

Dendritische cellen, regelcellen van het afweersysteem, maken bij de herkenning van bacteriën gebruik van de sensoren TLR2 en NOD2, ontdekte Van Beelen. Met de cytokinen IL-1 en IL-23 als mediator stimuleren dendritische cellen de vorming van Th17-cellen die bacteriën kunnen bestrijden. Cellen afkomstig van patiënten met de ziekte van Crohn en een afwijking in het gen voor NOD2 vormden minder Th17 cellen. Ook bij enkele andere inflammatoire aandoeningen zoals jicht, multiple sclerose en reuma

zijn Th17-cellen betrokken. In haar proefschrift belicht zij verder de verschillende mechanismen waarmee dendritische cellen T-cellen instrueren en de rol van de IL-12 familie hierin.

Tijd: 14.00 uur

15

RUYSCH LEZING

De Ruysch Lezing wordt verzorgd door professor Marc Feldmann (Imperial College London), expert op het gebied van reumatoïde artritis. Hij stond aan de basis van de veel gebruikte TNFalpha-remmers, die ontstekingen en weefselbeschadigende effecten van cytokines in ziekten zoals reuma en de ziekte van Crohn blokkeren. Momenteel richt Feldmann zijn aandacht op regulatie van cytokines bij chronische ziekten. Een van zijn vragen is waarom de cytokinegeïnduceerde processen vastlopen in plaats van dat ze zichzelf automatisch uitschakelen, zoals dat in gezonde cellen gebeurt. Hij is ook betrokken bij de evaluatie van nieuwe vaccins voor onder andere auto-immuunziekten. Voorafgaand aan de lezing zal professor Feldmann een masterclass verzorgen. Voor meer informatie kunt u contact opnemen met prof.dr. Paul Peter Tak (p.p.tak@amc.nl).

Plaats: AMC, Collegezaal 1

Tijd: 17.00 - 18.00 uur

Inlichtingen: mw. S. van Vliet, 020 566 7806, s.a.vanvliet@amc.nl

16

PROMOTIE

Frans Slebus: 'Disease oriented work ability assessment in social insurance medicine'. Promotores zijn prof.dr. M.H.W. Frings Dresen, hoogleraar Arbeidsgezondheidskunde in het bijzonder het ontstaan en de preventie van arbeidsgebonden aandoeningen, en prof.dr. J.H.B.M. Willems, hoogleraar Sociale Verzekeringeneeskunde. Co-promotoren zijn dr. J.K. Sluiter en dr. P.P.F.M. Kuijter.

Werknemers die door ziekte ten minste 21 maanden niet in staat zijn te werken, worden beoordeeld door een verzekeringsarts. Op basis van literatuuronderzoek keek Slebus onder andere of er factoren zijn die de werkhervatting kunnen voorspellen bij mensen met een hartinfarct, chronische lage rugpijn en depressie. Voor de eerste twee aandoeningen bleken die er inderdaad te zijn - maar het is niet duidelijk ze ook bruikbaar zijn voor beoordeling van het werkvermogen. Er blijkt nogal wat variatie te bestaan in het oordeel van verzekeringsartsen. Slebus ging na of het gebruik van een checklist die variatie vermindert, maar dat bleek niet het geval.

Tijd: 10.00 uur

Zie verder pagina 19

Slikproblemen wegwerken



Veel slikproblemen zijn te wijten aan te zwakke, ongevoelige spieren. Logopedist Hans Bogaardt onderzocht op de afdeling KNO in het AMC het effect van twee therapeutische technieken die vaak in de fysiotherapie worden toegepast: biofeedback en elektrostimulatie. Bij CVA- en MS-patiënten met langdurige slikproblemen behaalde hij goede resultaten. Zijn conclusie is dan ook dat de logopedist deze technieken veel vaker bij sliktherapie moet gaan gebruiken.

Om uiteenlopende redenen krijgen mensen met een slikstoornis te maken. 'Deze kan ontstaan na een beroerte, ook wel cerebrovasculair accident of CVA genoemd', vertelt logopedist Hans Bogaardt, 'maar het kan ook het gevolg zijn van een andere neurologische aandoening zoals multiple sclerose. Ook na een operatie in het hoofdhalsgebied treden soms slikstoornissen op. Kortom, er zijn veel oorzaken voor aan te wijzen. In veel gevallen is dan - vaak tijdelijk - sondevoeding nodig.' Mensen met een slikstoornis kunnen een beroep doen op een logopedist, die hen weer zo goed mogelijk zelfstandig leert slikken. Hoewel dat niet altijd lukt. Dat gegeven vormde voor Bogaardt de aanleiding om te gaan onderzoeken of de logopedische behandeling van slikstoornissen misschien nog verder verbeterd kon worden. Bogaardt: 'Vertrekpunt voor elke therapie is natuurlijk een goede diagnose. Daarom wordt een patiënt met slikstoornissen onderzocht door een KNO-arts, die zondig ook andere specialisten inschakelt zoals een radioloog. Een slikvideo, functionele endoscopie en gegevens over

het ziektebeeld worden allemaal meegenomen. Daar rolt dan een diagnose uit, die meteen consequenties heeft voor wat een patiënt aan herstel mag verwachten. En wat er met logopedie nog mogelijk is. Bij mensen met een progressieve spierziekte of een ernstige cognitieve beperking is extra logopedische training bijvoorbeeld niet zinvol.'

EXTRA DUWTJE

Als logopedist heeft Bogaardt vooral gekeken naar de rol van spieren en spiergroepen bij slikproblemen. Die spieren zijn meestal verzwakt door de aandoening. Gerichte training is daarom meestal een uitstekende therapie. 'Juist op dit gebied - het oefenen van de spieren - lijken verbeteringen mogelijk', zegt Bogaardt. In zijn onderzoek focust hij daarom op twee technieken die in de fysiotherapie al vaker worden gebruikt. Het gaat om oppervlakte EMG (sEMG), dat gebruikt wordt als biofeedback, en neuromusculaire elektrostimulatie (NMES).

Bogaardt: 'Biofeedback is een systeem dat laat zien hoe je je spieren gebruikt, zodat je meteen kunt zien wat je precies aan het doen bent. Tijdens een cursus biofeedback die we geven aan logopedisten, zagen we bijvoorbeeld dat ze hun eigen spieren vaak te zwak aanspannen om profijt te hebben van een oefening. Ook de patiënt heeft veel baat bij zo'n terugkoppeling: hij ziet hoe hard hij zijn spieren kan of moet aanspannen, waardoor het rendement van een training duidelijk verbetert. Daarnaast geeft de elektrostimulatie van spieren een extra duwtje aan het eigen gebruik van slikspieren, waardoor de trainingsopbrengst wordt vergroot.'

De twee technieken worden door Bogaardt toegepast bij twee verschillende patiëntengroepen: mensen met multiple sclerose (MS) en CVA-patiënten. 'Bij MS kun je relatief weinig aan training doen', zegt Bogaardt. 'Ga je intensief oefenen, dan wordt de spiertonus in het lichaam zo hoog, dat patiënten makkelijk in een soort spasme schieten. Daarom hebben we korte periodes getraind waarbij patiënten drie keer per minuut moeten slikken. Zodra ze een slikbeweging inzetten, wordt aan de samentrekking van de slikspieren extra kracht toegevoegd door een elektrische puls.'

Zelfs met deze beperkte trainingsmogelijkheden bleken duidelijke vorderingen mogelijk in de groep van vijftwintig MS-patiënten die de therapie hadden gevolgd. Bogaardt: 'In het algemeen gaven patiënten aan dat ze beter konden slikken. Zes patiënten hadden duidelijk minder last van speekselstuwing en negen patiënten rapporteerden een aanmerkelijke daling van het aantal keren dat er voeding in hun keel bleef steken.'

KROKET

Ook bij CVA-patiënten werd het effect van de technieken beproefd. Jaarlijks krijgen ongeveer dertigduizend mensen in Nederland een CVA. Ongeveer de helft van

hen kampt in de acute fase met slikproblemen, waardoor ze zijn aangewezen op sondevoeding. Na drie maanden geldt dit nog voor ongeveer zeventigduizend mensen. Ook daarna kunnen de slikproblemen verdwijnen, maar volgens enkele studies zijn vijftien van de duizend CVA-patiënten na een jaar nog steeds aan de sondevoeding.

Om vertekening door natuurlijk herstel zoveel mogelijk uit te schakelen, behandelde Bogaardt elf patiënten die gemiddeld tweeëneenhalf jaar eerder een CVA hadden doorgemaakt. 'De meeste van hen hadden uitgebreid logopedie gehad, in het ziekenhuis, in het revalidatiecentrum, enzovoort, maar zonder resultaat. Bij deze patiënten zijn we biofeedback en elektrostimulatie gaan toepassen. Opnieuw met opmerkelijke resultaten. Een patiënt die twee jaar lang niet kon eten en drinken op een natuurlijke manier, die zelfs zijn speeksel moest uitspuwen, at na enkele weken training weer zelfstandig een kroket! Een andere patiënt, volgens de revalidatiearts "uitbehandeld", zat na zes weken training bij diezelfde revalidatiearts voor een controleafspraak in de wachtkamer een kopje koffie te drinken.'

Natuurlijk zijn dat anekdotes en zijn beide therapieën niet voor iedere patiënt succesvol. Maar de spaarzame gegevens uit de literatuur in combinatie met het eigen onderzoek rechtvaardigen volgens Bogaardt zeker meer studies, liefst in grote groepen patiënten. Want als de technieken in veel gevallen bij uitbehandelde patiënten werken, is de kans op succes bij lichtere patiënten waarschijnlijk nog groter. Bogaardt: 'Sondevoeding kost gemiddeld 27 euro per persoon per dag. Een patiënt die zelf eet, kost de zorgverzekeraar niets. Stel dat de slikklachten bij CVA-patiënten gemiddeld vier maanden duren en je kunt dat met deze technieken terugbrengen tot twee maanden, dat levert jaarlijks een behoorlijke besparing op. En kijk naar de winst in kwaliteit van leven voor de patiënt die zijn sondevoeding kan inwisselen voor het zelfstandig drinken van een kop koffie en het eten van een kroket...'

Bogaardt sluit het onderzoek af met zijn promotie in december, maar hij blijft wel betrokken bij het trainen van logopedisten in binnen- en buitenland. 'Vaak hebben logopedisten watervrees, zijn ze niet gewend om te behandelen met apparaten en elektroden. In *hands on* trainingen laten we zien hoe het werkt, wat het effect is. Dan worden ze vaak heel enthousiast en willen ze zelf aan de slag. Ik moedig logopedisten ook aan om met fysiotherapeuten te praten: zij hebben vaak de benodigde apparatuur al, bezitten de expertise om ermee om te gaan en zitten in veel gevallen in de buurt of zelfs in hetzelfde gezondheidscentrum. Als ze elkaar een beetje helpen, creëren ze een beter perspectief voor de patiënt met slikproblemen.'

FOTO: W. PERRY CONWAY/CORBIS

Pieter Lomans

Angiogeneseremmers – stoffen die de groei van nieuwe bloedvaten tegengaan – bieden niet het verwachte succes bij de behandeling van hersentumoren. Promovendus Joost Verhoeff weet nu hoe dat komt: sommige tumorcellen verschuilen zich op een plek waar medicijnen ze niet kunnen bereiken.

Schieten op de boodschapper

Tumoren hebben nieuwe bloedvaten nodig, anders kunnen ze niet groeien en zich ook niet uitzaaien. Ziedaar een mooie manier om de gezwellen te dwarsbomen. Jaren geleden al dachten onderzoekers dat het afremmen van bloedvatgroei een effectieve therapie is tegen allerlei soorten kanker. Er kwamen medicijnen op de markt die de boodschapperstof VEGF wegvangen. Via VEGF laten weefsels aan bloedvatcellen weten dat het tijd is om nieuwe vaten te maken. Ook tumorcellen scheiden grote hoeveelheden uit van deze boodschapperstof, net als weefsel dat door bestraling beschadigd is geraakt. Als je de communicatie tussen kanker- en bloedvatcellen verstoort door de boodschapper ertussenuit te halen, zou een tumor dus verstoken blijven van bloed en niet verder kunnen groeien. Inmiddels is de angiogeneseremmer Avastin in de VS al in gebruik tegen uitgezaaide dikkedarmkanker, en tegen vormen van long- en borstkanker. En in mei van dit jaar keurde de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) Avastin ook goed voor patiënten met een recidief (teruggekeerd) kwaadaardig glioom,

een tumor die uit hersenweefsel is ontstaan. Maar of dat laatste nu wel zo veel zoden aan de dijk zet, waagt radiotherapeut in opleiding Joost Verhoeff te betwijfelen. Voor zijn proefschrift deed hij onderzoek naar het gebruik van angiogeneseremmers bij patiënten met een recidief kwaadaardig glioom.

DIJKDOORBRAAK

Jaarlijks wordt bij zo'n achthonderd mensen in Nederland een kwaadaardig glioom gevonden. Omdat de hersentumor het omliggende weefsel ingroeit, is hij lastig te bestrijden zonder het gezonde hersenweefsel te beschadigen. Als je geen behandeling toepast, overlijden de meeste patiënten binnen twee maanden. Wordt de tumor door een neurochirurg verwijderd, dan leven patiënten gemiddeld nog een half jaar. De overleving verdubbelt als je daar dertig bestralingsbehandelingen aan toevoegt. Zelfs met chemotherapie erbij leven de sterkste patiënten gemiddeld slechts 14,6 maanden. Maar uiteindelijk keert ook bij hen de tumor terug. Dan rest er weinig meer dan het beste te hopen van experimentele behandelingen.

In het AMC bestudeerde Verhoeff de effecten van angiogeneseremmers op deze laatste groep patiënten. In eerste instantie leken de effecten spectaculair. 'We zagen op MRI-scans de omvang van de tumor flink afnemen. Dan ga je echt denken dat je mensen aan het genezen bent.' Maar de beelden bleken bedrieglijk. De gemiddelde overleving van de patiënten verbeterde niet. Sterker nog, de tumor lijkt wel kleiner te zijn geworden, maar is dat niet.

Verhoeff legt uit hoe dat komt: 'Je zou de bloed-hersenbarrière met een dijk kunnen vergelijken. Deze voorkomt dat allerlei stoffen vanuit de bloedvaten in het hersenweefsel terechtkomen. Een hersentumor – zelf een zeer vaatrijk geheel – veroorzaakt een dijk-doorbraak. Je ziet op de MRI talloze lekkages aan de bloedvaten. Via deze lekkages verzamelt zich veel vocht in en rond de tumor, en dat is wat je op de scans ziet.

Angiogeneseremmers leggen als het ware zandzakken op de dijk om hem te versterken. Daardoor verdwijnen de vaatlekkages, neemt de vochtophoping af en lijkt het alsof de tumor slinkt. Ook de klachten verminderen omdat er minder vocht op de hersenen drukt. Maar na verloop van tijd zal de dijk toch weer doorbreken en ben je weer terug bij af.'

Deze waarneming verklaart ook waarom bestraling in combinatie met chemotherapie tot nu toe het beste werkt. 'Tijdens het bestralen schiet je als het ware gaten in de dijk, zodat de toegediende medicijnen kunnen uitlekken naar de tumor.' Volgens die redenering zouden angiogeneseremmers, die de dijk versterken, alleen maar goed tegen gliomen kunnen werken als je daarnaast ook bestraalt. In de VS is dat onlangs geprobeerd bij zeventig patiënten. Voorlopige resultaten laten zien dat de overlevingsduur zonder klachten langer wordt, terwijl de totale overleving hetzelfde blijft. 'Op zich is dat winst. Niet in de lengte, maar wel in de kwaliteit van leven', stelt Verhoeff.

GUERRILLASTRIJDERS

Je zou natuurlijk betere resultaten willen, zoals een slinkende tumor. Waarom dat niet lukt, kon Verhoeff wel raden na het bestuderen van dynamische MRI-beelden en de hersenen van overleden patiënten. Daaruit blijkt dat er, naast de bulk van de tumor (die prima te behandelen is) nog invasieve glioomcellen zijn die zich als een soort guerillastrijders schuilhouden in het gezonde weefsel, actief op zoek naar bloedvaten voor hun levensonderhoud. Ze zitten achter de bloed-hersenbarrière, onbereikbaar voor medicijnen, en zijn er verantwoordelijk voor dat er na verloop van tijd op een heel andere plek een nieuwe tumor opduikt. 'Er zijn middelen die de barrière tijdelijk kunnen openen, want

je kunt natuurlijk niet alle hersengebieden langdurig bestralen. Dat geeft op lange termijn vervelende bijwerkingen. Ook zijn er middelen die ervoor zorgen dat de tumorcellen minder goed bewegen en minder invasief worden. Die stoffen moeten echter nog uitgebreid bij proefdieren getest worden.'

Kortom, angiogeneseremmers verdienen zeker een plek in de behandeling van gliomen, maar ze zullen de tumoren niet bestrijden. Nu is aangetoond dat ze veilig te gebruiken zijn bij patiënten met een recidief glioom, zullen ze ook ingezet worden bij mensen met een eerste glioom. Een studie daarnaar is inmiddels gestart in het AMC.

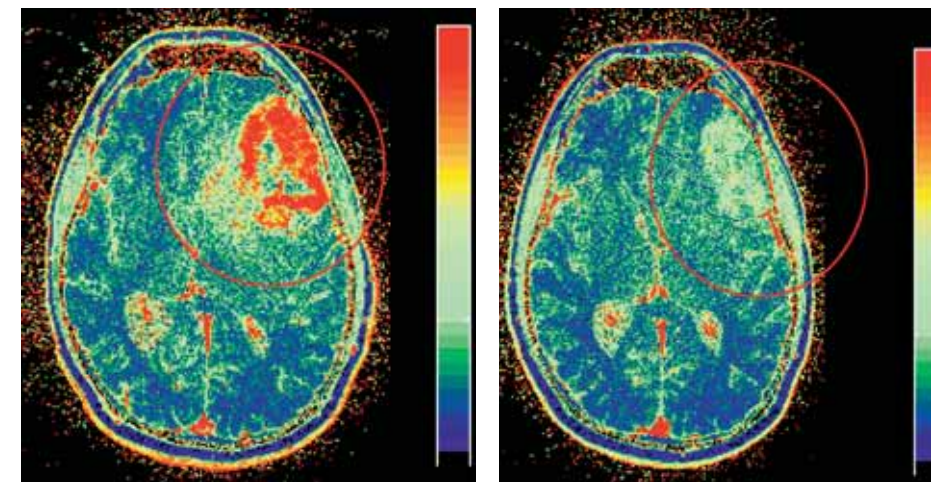
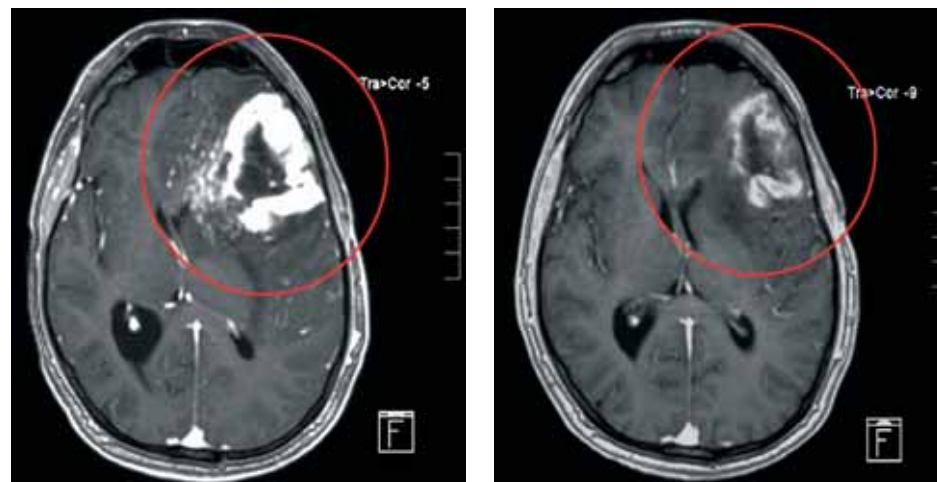
KANKERSTAMCELLEN

Grotere verwachtingen heeft Verhoeff van de aanpak van kankerstemcellen. Het bestaan hiervan is nog maar recent aangetoond. Vóór deze ontdekking was de gedachte dat alle tumorcellen dezelfde eigenschappen hebben, dat ze zich allemaal tot in het oneindige kunnen delen en onsterfelijk zijn. Maar er blijken grofweg twee typen te bestaan: een bulk van cellen die niet het eeuwige leven heeft en zich niet ongebreideld kan delen en de kankerstemcellen, die deze eigenschappen wel hebben. Als je die stamcellen bestrijdt, stopt de tumor met groeien.

Verhoeff: 'Er zijn aanwijzingen dat stamcellen van gliomen beschermd worden door bloedvatcellen, net als de neuronale stamcellen. Uit mijn onderzoek is duidelijk geworden dat een kankerstemcel beter kan overleven als er direct contact is met een bloedvatcel. Hopelijk lukt het ons in de toekomst om het contact te verstoren. Misschien is Avastin hierbij al een stap in de goede richting.'

Irene van Elzakker

MRI-beelden van de hersenen met in de rode cirkel de tumor. Links is vóór de behandeling met bloedvat-groeiremmers, het rechterbeeld is tijdens de therapie gemaakt. Hoewel de foto's anders doen vermoeden, was de tumor niet kleiner geworden.



Dynamische MRI waarop de lekkage van de bloedvaten zichtbaar is. Rood is hoge lekkage, blauw is vrijwel geen lekkage. De linker-scan is vóór het toedienen van de angiogeneseremmers gemaakt, de rechterscan tijdens de behandeling. FOTO'S: JOOST VERHOEFF

Criminaliteit te lijf met goede ervaringen

Een betere kwaliteit van leven beschermt tegen toekomstig crimineel gedrag. Daarom loont het om in de behandeling van forensische patiënten aandacht te besteden aan welzijn en welbevinden. Dat is de boodschap van Yvonne Bouman, senior onderzoeker bij de Pompestichting in Nijmegen. Op 10 december promoveert ze aan de Universiteit Maastricht op 'Kwaliteit van leven en criminele recidive bij ambulante forensische patiënten met een persoonlijkheidsstoornis.'

In de forensische psychiatrie is het eerste behandel-doel om zoveel mogelijk te voorkomen dat patiënten opnieuw in de criminaliteit belanden. Risicotaxatie en risicomanagement worden ingezet om dit doel te bereiken. In gedragstherapeutische sessies onderzoeken therapeut en cliënt hoe de delicten tot stand zijn gekomen. Is er sprake van drank- of drugsmisbruik, van gebrekkige impulsbeheersing, van agressie? En: in hoeverre kan iemand grip krijgen op de individuele risicofactoren en zo crimineel gedrag een halt toeroepen? 'Deze benadering focust eenzijdig op negatieve aspecten, op wat er mis is met de cliënt', zegt Aart Schene, hoogleraar Psychiatrie in het AMC en promotor van Bouman. 'Het gaat om moeilijke mensen die veel overlast bezorgen, maar als je hen daadwerkelijk wilt helpen met hun herstel, zul je een balans moeten vinden tussen straffen en steunen. Daarbij is het zaak aan te sluiten bij de sterke kanten van mensen. Je gaat na wat iemand zelf kan en wat hij kan leren. Zo geef je mensen het gereedschap in handen om een meer bevredigend bestaan op te bouwen.' 'Op mijn eigen vakgebied zijn we begin jaren negentig al met veel succes de weg ingeslagen van de psychiatrische rehabilitatie en revalidatie. Dat gebeurde in een tijd waarin de grote psychiatrische klinieken en hun populaties naar de grote steden verhuisden. De

vraag was hoe deze zieke mensen zich staande konden houden in de samenleving. Samen met het Trimbos instituut onderzochten we welke aspecten relevant zijn voor de kwaliteit van leven van ernstig psychiatrische patiënten en hoe we die aspecten kunnen versterken. Het resultaat daarvan was de Nederlandse versie van het "Lancashire Kwaliteit van Leven Profiel". Dat instrument is nu in het promotieonderzoek van Bouman gebruikt om de kwaliteit van leven van ambulante forensische patiënten te meten. Met daaraan gekoppeld de vraag of verbetering van die kwaliteit beschermt tegen toekomstig crimineel gedrag.'

TEVREDEN

Zeven jaar geleden startte de promovenda haar speurtocht naar een mogelijke relatie tussen kwaliteit van leven en crimineel gedrag bij ambulante forensische patiënten met een persoonlijkheidsstoornis. Bouman: 'Het merendeel van de forensische patiënten lijdt aan zo'n persoonlijkheidsstoornis. Zij hebben vaak moeite met sociale relaties, met het vinden en houden van werk en kennen weinig normbesef en empathie. Daarnaast hebben ze een delict gepleegd of is de kans groot dat ze dat gaan doen. Omdat hun situatie niet ernstig genoeg is om klinisch te worden behandeld, is hen een justitiële maatregel opgelegd of zijn ze op andere



manieren verwezen naar de polikliniek. Daar is de behandeling gericht op het voorkomen van terugvallen in crimineel gedrag, maar de vraag is hoe je dat bereikt. Sommige criminologische theorieën veronderstellen dat iemand op het verkeerde pad belandt wanneer hij de vaardigheden mist om een gewenst doel op een sociaal geaccepteerde wijze te realiseren. Is hij daarentegen tevreden over zijn leven, dan zou de kans op herhaling kleiner zijn. Een bemoedigende theorie, die ik bij Nederlandse patiënten heb getoetst.' 241 mannelijke patiënten, afkomstig uit vier ambulante forensisch psychiatrische centra in Nederland, zijn steekproefsgewijs geselecteerd. Aan de eerste meting namen 135 patiënten deel van gemiddeld 37,5 jaar oud. Bouman inventariseerde bij deze groep objectieve en subjectieve indicatoren van kwaliteit van leven. Op zeven levensdomeinen speurde zij naar beschermende factoren: vrije tijd en maatschappelijke participatie, religie en kerkbezoek, financiën, leefomstandigheden, legale status en veiligheid, familiërelaties en gezondheid. Een half jaar later werd dit interview herhaald, ditmaal met 102 respondenten. In diezelfde periode rapporteerden patiënten eventueel recent door hen gepleegde delicten. Twee jaar later vroeg Bouman gegevens op over criminele recidive bij de Centrale Justitiële Documentatie. Deze justitiële data plus de gegevens

verkregen uit de rapportages van de patiënten zijn vergeleken met het in kaart gebrachte niveau van kwaliteit van leven.

WONEN, WERK EN WIJF

Dat een betere kwaliteit van leven beschermend werkt tegen gewelddadig gedrag, kon op vrijwel alle terreinen worden aangetoond. Bouman: 'Goede relaties met collega's op het werk, gestructureerde vrijetijdsactiviteiten, maar ook tevredenheid over de financiële situatie en over de gezondheid als ook het hebben van doelen in het leven, vormen een duidelijke buffer tegen recidive. Zo begaan hoogrisicopatiënten die ontevreden zijn over hun gezondheid drie keer meer delicten dan lotgenoten die wel tevreden zijn: 66,7 procent versus 20 procent.' Nog opmerkelijker is het verschil als alleen gekeken wordt naar gepleegde geweldsmisdrijven. Van de hoogrisicopatiënten die niet te klagen hebben over hun gezondheid pleegt 5,9 procent een geweldsdelict, terwijl dat percentage bij ontevreden patiënten op 36,8 procent piekt. Ook binding aan een religieuze gemeenschap heeft een positieve invloed. Het hebben van een vaste partner werkt niettemin averechts. Hoogrisicopatiënten met een intieme relatie gaan, in vergelijking met lotgenoten zonder partner, maar liefst zes keer zo vaak in de fout met vermogensdelicten. Schene: 'Er wordt

vaak gezegd: het gaat om de drie W's. Wonen, werk en wijf. Als je dat voor elkaar hebt, is er voldoende structuur in je leven om op het rechte pad te blijven. Voor deze categorie patiënten zijn wonen en werken zeker van belang, maar het wijf kan beter op afstand blijven. Patiënten met serieuze persoonlijkheidsproblematiek hebben moeite met intieme relaties. Dat veroorzaakt dermate veel spanningen dat mensen "stoute" dingen gaan doen. Dat was bij ons psychiaters deels bekend, maar is nu empirisch onderbouwd.'

EIGEN SCHULD DIKKE BULT

Een behandelaar doet er goed aan een tweesporenbeleid te volgen. Zo kan er ook aandacht worden besteed aan – veelal verborgen – sterke kanten en positieve *life events*. Aan periodes in het leven van een patiënt waarin geen of minder delicten werden gepleegd. Waarom ging het toen beter en wat valt daarvan te leren? 'Dit onderzoek prikkelt om na te denken over zaken die potentieel beschermend werken tegen recidive', oordeelt Boumans andere promotor Corine de Rooter, hoogleraar Forensische Psychologie aan de Universiteit Maastricht. 'Ik vermoed dat behandelaars positief zullen reageren op deze bevindingen. De therapeut- cliënt relatie krijgt met zo'n gecombineerde aanpak meteen een andere kleur.' 'Probleem is echter de verharding van het maatschappelijk klimaat en de enorme druk op instellingen en behandelaars om te zorgen dat cliënten niet opnieuw in de fout gaan. We zitten in Nederland in een neerwaartse spiraal. Het eigen-schuld-dikke-bult denken viert hoogtij in combinatie met een zoek-het-zelf-maar-uit houding. Op behandelingen wordt beknibbeld, nazorgprogramma's sneuvelen. Dat werkt niet.' 'In Amerika en Canada worden al jarenlang vergelijkingen gemaakt tussen mensen die een "kale" detentiestraf uitzitten en anderen die in de gevangenis een behandeling ondergaan gevolgd door een nazorgprogramma. Van de behandelde groep valt zo'n vijftien procent in herhaling en in de niet behandelde groep is dat ongeveer vijfendertig procent. Voorts is gekeken naar kosteneffectiviteit. Hoe duur is detentie en welk prijskaartje hangt er aan detentie plus behandeling en nazorg. Dan blijkt twintig procent afname van recidive enorme maatschappelijke baten op te leveren. Immers: iemand opsluiten is duur, een rechtszaak is duur, opsporing is duur.' 'Maar er is meer, want antisociaal gedrag is meestal een uitvloeisel van onderliggende psychische problematiek. Die moeten we behandelen. Ik zie niet in waarom iemand met een depressie of een eetstoornis fundamenteel anders is dan iemand met een persoonlijkheidsstoornis. Je moet mensen wel verantwoorde-

lijk stellen voor hun delict en duidelijk maken dat dit niet nog een keer mag gebeuren, maar je moet ze ook helpen om daar een positieve draai aan te geven. Een louter repressieve aanpak leidt tot uitstoting en kweekt gedemoraliseerde mensen. Straffen leidt niet tot terugdringing van de criminaliteit. Het heeft evenmin een afschrikwekkend effect, zoals mensen die zich laten leiden door primitieve onderbuikgevoelens denken. De meeste criminaliteit komt domweg voort uit psychiatrische problematiek, in combinatie met verslaving en factoren die te maken hebben met gebrekkige sociale binding.'

IN EEN HOEK GEDREVEN

In Nederland staat wetenschappelijk onderzoek naar crimineel gedrag bij forensische patiënten in de kinderschoenen. Het ontbreken van een academische setting is hier debet aan, maar ook subsidieverstrekkers laten het afweten. 'Onterecht en onbegrijpelijk', vonnist Schene. 'Dit type onderzoek is vernieuwend en de thematiek is buitengewoon maatschappelijk relevant. Het gaat erom te voorkomen dat gestoorde mensen anderen de schedel inslaan. Dan zou je toch denken dat alles wat maar enigszins kan bijdragen aan een positieve uitkomst, met beide handen wordt aangegrepen. In het huidige PVV-achtige klimaat is de forensische populatie steeds meer in een hoek gedreven. Bij onze eigen ernstig psychiatrische patiënten hebben we in het verleden gezien welke negatieve gevolgen er kleven aan stigmatisering. Iets soortgelijks moeten we ditmaal voorkomen.' 'De forensische psychiatrie loopt altijd tien jaar achter op de algemene psychiatrie, waar de kwaliteit van leven al veel langer op de behandelagenda staat', weet Bouman. 'Op dit moment schenken enkele instellingen aandacht aan beschermende factoren. Behandel-effectstudies moeten uitwijzen of deze insteek op langere termijn daadwerkelijk leidt tot minder draaideurcriminelen. De forensische psychiatrie kan onmogelijk zorgen voor nul delicten. Maar ze kan wel zorgen voor een substantiële vermindering. Dit promotieonderzoek is geen academische exercitie. Aandacht voor positieve aspecten in het leven van een patiënt komt ook het contact met de behandelaar en de effectiviteit van de therapie ten goede. Patiënten kunnen weer het idee krijgen dat hun leven betekenis heeft. Het pakt ook positief uit voor de behandelaars, die op elk feestje moeten uitleggen waarom ze met die onmogelijke delinquenten in de weer zijn. Hun werk mag eindelijk wel eens de waardering krijgen die het verdient.'

Annet Muijen



WETENSCHAPSKALENDER DECEMBER

17

PROMOTIE

Annette Groenendijk: 'Selecting diagnostic strategies in primary pelvic organ prolapse'. Promotores zijn prof.dr. M.J. Heineman, hoogleraar Verloskunde en Gynaecologie, en prof.dr. G.J. Bonsel, hoogleraar Evaluatie Gezondheidszorg (Erasmus MC). Co-promotores zijn dr. E. Birnie en dr. J.P.W.R. Roover. Groenendijk behandelt in haar proefschrift POP (Pelvic Organ Prolapse, oftewel vaginale verzakking). Zij onderzocht in hoeverre plasproblemen en defaecatiestoornissen bij vrouwen met POP gerelateerd zijn aan de ziekte. Een duidelijk verband tussen deze klachten en POP ontbreekt, en daarom adviseert zij om bij patiënten met plas- of defaecatieproblemen als voornaamste symptomen, terughoudend te zijn met chirurgische behandeling van de verzakking. De betrouwbaarheid van twee veelgebruikte systemen om de mate van POP te classificeren (het Baden & Walker-systeem, en de Pelvic Organ Proplapse-Quantificati-on) is ongeveer gelijk.

Tijd: 14.00 uur

18

PROMOTIE

Karen Koldewijn: 'Supporting resilience in very preterm infants. The effect of the Infant Behavioral

Assessment and Intervention Program in very preterm infants and their parents'. Promotores zijn prof.dr. J.H. Kok, hoogleraar Neonatologie en prof.dr. F. Nollet, hoogleraar Revalidatiegeneeskunde. Co-promotores zijn dr. M.J. Wolf-Vereecken en dr. A.G. van Wasse-naer-Leemhuis.

Te vroeg geboren kinderen hebben een verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen. Op babyleeftijd uiteten deze zich vaak als problemen met zelfregulatie: het afstemmen van het functioneren op zintuiglijke prikkels uit de omgeving, noodzakelijk om informatie te kunnen onderzoeken en ervan te leren. Koldewijn onderzocht het effect van het Infant Behavioral Assessment and Intervention Program (IBAIP). IBAIP blijkt de zelfregulatie en de ontwikkeling op de leeftijd van zes maanden te verbeteren. Ook was er een verbetering zichtbaar van de motorische ontwikkeling op de leeftijd van 24 maanden. Bovendien zijn er aanwijzingen dat de meest kwetsbare groepen prematuren het meeste baat hebben bij deze ondersteuning.

Tijd: 10.00 uur

18

ORATIE

Ter gelegenheid van zijn benoeming tot hoogleraar Experimentele Vasculaire Geneeskunde houdt prof. dr. J.C.M. Meijers zijn oratie getiteld 'Bloedstollend'.

In de afgelopen jaren is grote vooruitgang geboekt in het onderzoek naar bloedstolling. Nieuwe inzichten in bloedplaatjes, het stollingssysteem, het anticoagulante systeem en de fibrinolyse leverden een aantal nieuwe risicofactoren op voor veneuze trombose en aangrijpingspunten voor therapie van veneuze en arteriële trombose. In zijn oratie gaat Meijers in op de interacties tussen het wonderschone bloedstollings-systeem en andere biologische processen zoals de fibrinolyse, kanker en ontsteking.

Tijd: 14.30 uur

18

SYMPOSIUM

Bij het afscheid van kinderlongarts Jan van Nierop organiseert de onderafdeling Kinderlongziekten van het AMC een symposium. Collega's van verschillende UMC's spreken er over de rol van de genetica bij diverse longaandoeningen.

Plaats: AMC, Collegezaal 5

Tijd: 14.00 – 17.15 uur

Inlichtingen: mw. A. van der Wurff, 020 566 2851, a.veenstra@amc.nl

Tegen inlevering van deze bon krijgt u € 4,50 korting op

Verzamelaars van Vorm

van Laurens de Rooy en Hans van den Bogaard

Amsterdam University Press

ISBN 978 90 5629 551 6

van € 29,50 voor € 25,-

Geldig van 5 november 2009 t/m 4 februari 2010

actienummer: AUP-0001

In te leveren bij de erkende boekhandel



Verzamelaars van vorm



In een reeks van vijftien autobiografische essays kijkt Jaap van Heerden terug op de kwesties die hem de afgelopen decennia hebben beziggehouden. Bij eerste inventarisatie waren het eerder spontane en aangename fascinaties, te vergelijken met verliefdheden, dan beroepsmatige verplichtingen. Maar waar dienden ze toe en wat heeft het opgeleverd? Door welke toevalligheden werd de voorkeur bepaald en is er een lijn te ontdekken in wat zich voordoet als een grillige verzameling obsessies? Aflevering zeven: het dilemma van de attributiefout.

Bescheiden wachten op beter inzicht

Bij ons thuis geldt de regel dat je bij een spelletje Mens-erger-je-niet pas met je pion op het bord mag verschijnen als je eerst een zes gegooid hebt. Misschien is die regel standaard. Ik vermoed dat het zo is, want die regel schept in overeenstemming met de naam van het bordspel een onzinnige ergernis. Je kunt, zoals ik mij herinner, rondes lang niet aan het spel deelnemen, omdat je de vereiste zes nog niet gegooid hebt en dan moet je lijdelijk toezien hoe de anderen ongehinderd reeds redelijke vorderingen maken.

Als die situatie aanhoudt is dat, zelfs voor een volwassene die uit louter vriendelijkheid met zijn kleinkinderen meespeelt, zeer slecht te verdragen. Je verliest al terwijl je nog niet hebt kunnen tonen wat je waard bent. Dit wordt gevoeld als zeer onredelijk, zoals alle spelers wel eens hebben ervaren. Mocht bij gelegenheid het lot je welgezend zijn, omdat je bij de eerste poging al meteen een zes gooit, dan is het verschrikkelijk moeilijk een gevoel van superioriteit te onderdrukken. De impuls om te roepen *zie je wel hoe goed ik ben* is ook bij volwassenen zeer krachtig aanwezig. De verleiding tot een moment van zelfverheerlijking

lijkt haast een natuurlijke reactie. Je neigt er toe het geluk dat je deelachtig werd toe te schrijven aan je eigen capaciteiten. Tegenslag wordt echter niet geweten aan een gebrek daaraan. Als het geluk uitblijft, wordt dat toegeschreven aan een hinderlijke ribbel in het tafellaken die het natuurlijke rollen van de dobbelsteen blokkeerde. Je hebt eigenlijk recht op nog een keer gooien. De mens neemt verantwoordelijkheid voor zijn geluk, niet voor zijn ongeluk.

ONDERLIGGEND PATROON

De psychologie is vanouds geïnteresseerd in de vraag hoe mensen hun eigen en andermans gedrag verklaren. Wat merken zij daarbij als oorzaak aan? De psychologische theorie die zich op die vraag toelegt, heet de attributietheorie. Mensen verdragen het niet als de werkelijkheid aangemerkt zou moeten worden als chaotisch, onsamenhangend en willekeurig. Dus is iedereen als van nature op zoek naar oorzakelijk verband en samenhang. Men wil de gebeurtenissen toeschrijven aan een onderliggend oorzakelijk patroon; dat maakt het leven overzichtelijk en begrijpelijk. Psychologisch

gezien is elke verklaring beter dan geen verklaring. De verklaring van menselijk gedrag blijkt doorgaans ontleend te zijn aan twee categorieën: gedrag wordt of extern verklaard als veroorzaakt door de omstandigheden, of intern als de uitkomst van een eigenschap, persoonskenmerk, aanleg of dispositie. Dit klinkt nogal triviaal, maar er is meer. Experimenteel onderzoek heeft uitgewezen dat mensen ertoe neigen de invloed van interne factoren te overschatten en de invloed van de externe te onderschatten. Dat wordt de 'fundamentele attributiefout' genoemd. Als iemand een agressieve opmerking maakt, wint de verklaring dat dit gedrag voortvloeit uit zijn agressief karakter het van de verklaring dat de omstandigheden ernaar waren. Deze observatie kan nog verfijnd worden. Neem het zogenaamde *actor-observer-fenomeen*: als mensen hun eigen gedrag moeten verklaren, verkiezen zij een verklaring in termen van aanleg of karakter als hun handeling een succes is. Is hun optreden een mislukking, dan verkiezen zij een verklaring in termen van externe omstandigheden. Moeten zij het gedrag verklaren van een ander dan treedt het omgekeerde op: andermans

succes wordt bij voorkeur verklaard uit de gunstige omstandigheden, andermans falen bij voorkeur uit zijn aard of aanleg. Ook hierin openbaart zich een systematische vertekening, zoals aangetoond kan worden in experimenten waarin gedrag louter de uitkomst is van kans. Denk aan het net genoemde bordspel. Ten slotte geldt deze vertekening van het oordeel ook voor groepen. Zit het de eigen groep tegen dan wordt dat geweten aan de nadelige omstandigheden, zit het mee... enzovoort.

WANPRESTATIE

Dit vooroordeel is zeer algemeen, het lijkt van alle tijden. Zo zit onze omgang kennelijk in elkaar. Maar met die constatering hebben psychologen natuurlijk niet volstaan, zij willen verklaren waarom mensen zo gemakkelijk en massaal deze fouten maken. Hoe moet deze wanprestatie verklaard worden? Hier komt de psychologie met een aantal interessante suggesties. Mensen maken de fundamentele attributiefout omdat zij het slecht verdragen steeds naar de invloed van de omstandigheden te moeten zoeken,

Foto: Lex van Lieshout/ANP





die immers voortdurend wisselen en geen vastigheid geven. Het maken van de fout berust op een behoefte snel tot een overzicht te komen. Het *actor-observer*-fenomeen wordt door psychologen verklaard door het motief van de almachtillusie, door de wens het ego te beschermen en zijn zeggenschap te versterken door uitbreiding van zijn aanspraken. Het voorziet in de behoefte meer te kunnen dan men kan; men streeft naar maximalisatie van de eigendunk. In groepsverband speelt het verlangen naar distinctie een beslissende rol. Bij wanprestatie bestaat de behoefte verantwoordelijkheid te ontlopen.

Ik heb eens een overzicht gemaakt van de oorzaken waaraan psychologen het maken van deze fouten toeschrijven, en tot mijn verbazing bleken alle verklaringen dispositioneel en intern, dat wil zeggen: gevat in termen van karakter, aanleg en aard. De psychologen spreken een oordeel uit over mensen die een wanprestatie leveren en zonder uitzondering schrijven zij die wanprestatie toe aan de menselijke aard, in ieder geval nooit aan de omstandigheden.

Dat bracht mij onvermijdelijk op de vraag of psychologen bij het beoordelen van hun proefpersonen zelf de attributiefout maken. De psycholoog is immers de *observer* en de proefpersoon die faalt de *actor*. Een betere vraag is misschien nog wel of de psycholoog bij de verklaring van de beoordelingsfout kan vermijden dat hij zelf de beoordelingsfout maakt.

Die vraag is nog niet zo gemakkelijk te beantwoorden. Gegeven is dat psychologen bij de verklaring van de attributiefout de voorkeur geven aan een uitleg in termen van aard, aanleg en dispositie. Maar is dat een fout? Dat is moeilijk te zeggen omdat een norm ontbreekt waarmee je het oordeel van de psychologen kunt vergelijken. Bedenk dat een controlegroep bestaande uit niet-psychologen met de opdracht de attributiefout oorzakelijk te verklaren ons niet verder helpt, omdat een vergelijking misschien wel een verschil oplevert, maar geen informatie over wie gelijk heeft.

Men zou kunnen zeggen dat psychologen krachtens hun opleiding de attributiefout niet zullen maken. Maar dat brengt ons dichtbij de selfexcepting fallacy: wat voor allen geldt, geldt niet voor mij. Bovendien ondergraaft het de generalisatie dat mensen bij de beoordeling van gedrag ten onrechte een causale verklaring in termen van aanleg prefereren boven een

verklaring in termen van omstandigheden. Anderzijds: als wij aanvaarden dat psychologen in hun uitleg van de fout zelf die fout maken, aanvaarden wij dat de attributietheorie de empirische bevindingen die zij heeft verzameld niet kan verklaren.

Men zou ook kunnen zeggen dat de neiging om de verklaringfout te maken zo sterk is, dat zelfs geoefende psychologen er niet aan ontsnappen. Dit geeft aan dat de attributietheorie in staat is een verklaring te geven voor het gedrag van psychologen die de attributiefout formuleerden. Op het eerste gezicht betekent dat een versterking van de theorie en een uitbreiding van haar toepasbaarheid. Maar de prijs die je hiervoor moet betalen is dat de verklaring die psychologen bieden noodzakelijkerwijs fout is. Anders zou de attributietheorie niet van toepassing zijn op psychologen die de fout proberen te verklaren. Zo koop je een uitbreiding van de toepasbaarheid van het concept tegen de prijs dat je niet in staat bent een correcte verklaring te geven waarom die fout wordt gemaakt.

NIVEAU HOGER

En wat is trouwens de waarde van een verklaring van empirische gegevens die door haar ondeugdelijkheid alleen maar een uitbreiding is van die gegevens en geen verklaring ervan? In dat geval is de attributietheorie eigenlijk geen theorie. De vraag 'Hoe moeten de gevonden regelmatigheden verklaard worden?' bevindt zich een niveau hoger, maar het antwoord blijkt op hetzelfde niveau te liggen als waarop de regelmatigheden zich bevinden.

Datzelfde geldt eigenlijk wanneer men zou voorstellen dat de attributietheorie helemaal niet moet proberen de attributiefout te verklaren, omdat zij zich niet kan ontdoen (of zich niet kan bevrijden) van het onderscheid tussen aanleg en omstandigheid, interne en externe oorzaak. Dat zou inhouden dat de attributietheorie niet kan verklaren waarom mensen de fouten maken die zij maken. Zij kan die fouten alleen maar registreren en opsommen.

Die conclusie zou wel erg vervelend zijn, want nu zijn wij gedwongen verlangend uit te zien naar een nieuwe theorie van een hogere orde die de resultaten kan verklaren die de attributietheorie bijeen gebracht heeft. Maar zo'n conclusie lijkt voorlopig onvermijdelijk. Ik ben althans nooit een psycholoog tegengekomen die

het dilemma kon oplossen. De situatie toont eigenlijk aan hoe zwak de theoretische basis van de psychologie is en hoe beperkt toepasbaar één van haar populairste theorieën.

Blijft de vraag wat wij hier nu van moeten vinden. Met de regelmaat van de klok worden analyses als bovenstaande in de psychologie gepresenteerd, denk maar eens aan de problematiek van de homunculus. Veel psychologische theorieën bevatten een mannetje op lager niveau dat de taken overneemt van de proefpersoon op hoger niveau. Je zegt bijvoorbeeld gemakkelijk dat je iets uit het geheugen hebt opgediept, maar dan moet er dus een mannetje zijn dat de zoekopdracht heeft begrepen en het object herkend, enzovoort.

Het advies luidt dan meestal dat wij gewoon even moeten wachten op een betere theorie die het opgemerkte manco niet bevat. En die strategie is vaak succesvol. Een soortgelijk probleem heeft zich voorgedaan bij het experimenteel psychologisch onderzoek waarin aangetoond werd dat psychologische experimenten de verwachtingen van onderzoekers louter en alleen bevestigen, omdat die verwachtingen zo sterk zijn dat de uitkomsten erdoor gekleurd worden. Iedereen - proefleider, proefpersoon en experimentator - gaat zich naar de verwachting gedragen, als hij of zij er eenmaal een vermoeden van heeft. Dat waren overtuigende demonstraties. Maar toen kwam na enige tijd natuurlijk de vraag of deze demonstraties niet onder hetzelfde manco leden: ook in die experimenten werd immers een hypothese beproefd die als sterke verwachting de uitkomst kon kleuren. Een redenering die niet ondeugdelijk is. Ook hier werd een zekere consensus bereikt voorzichtig verder te gaan, vertekeningen zoveel mogelijk op voorhand te elimineren en te leven bij de gedachte dat de soep nooit zo heet gegeten wordt als hij wordt opgediept.

SPORTVERSLAGGEVERS

Maar wat moeten wij dan verder met de attributietheorie en wat zijn haar bevindingen nog waard? In zekere zin kun je op de oude, vertrouwde voet doorgaan. Bij nieuwe groepen kun je proberen de hardnekkigheid van de attributiefout vast te stellen. Ook verpleegkundigen maken hem, ook rekruten, ook sportverslaggevers en dus niet alleen eerstejaars psychologiestudenten, die

tot nog toe als proefpersoon fungeerden. De analyse dat de attributietheorie niet in staat is de attributiefout te verklaren, heeft geen effect op de kwaliteit van de empirische gegevens die tot nog toe zijn verzameld of die nog verzameld zullen worden. Want hoe zou dat ook? De analyse heeft echter wel effect op de interpretatie van die gegevens. Teneinde de fundamentele attributiefout te vermijden bij de interpretatie of de uitleg van de gegevens, moet de psycholoog afzien van enige interpretatie of uitleg in termen van de attributietheorie. Een opdracht tot bescheidenheid waar hij zich in de loop der jaren aan gewend heeft en die hem waarschijnlijk in het geheel niet hindert.



Jaap van Heerden.
ILLUSTRATIE: SIEGFRIED WOLDHEK

Reuma ontraadseld

Het afweersysteem bij patiënten met reumatoïde artritis heeft iets weg van een defecte telefooncentrale. De communicatiesignalen in en tussen afweercellen komen niet goed door. De klassieke aanpak van de ziekte kiest voor het platleggen van de telefooncentrale. Een veelbelovende en elegantere oplossing heeft echter de toekomst, ontdekte promovenda Joana Abreu van de afdeling Klinische Immunologie en Reumatologie: repareer de verbinding.

Het was onlangs weer een vrolijke boel op de Amerikaanse Harvard University, waar traditiegetrouw de Ig-Nobelprijzen werden uitgereikt. U weet wel: de jaarlijkse nep-Nobelprijzen voor grappig onderzoek met een serieuze ondertoon. De prijs voor Geneeskunde werd dit jaar gewonnen door de Californische arts-onderzoeker Donald Unger. Hij verwees een hardnekkige volkswijsheid naar het rijk der fabelen, namelijk dat je van het knakken van je vingers gewrichtsontstekingen zoals reuma kunt krijgen. Unger nam zelf de proef op de som. Zestig jaar lang knakte hij tweemaal daags de vingers van zijn linkerhand, terwijl hij zijn rechterhand ongemoeid liet. Het resultaat? Zelfs na al die tijd kreeg hij helemaal nergens last van, links niet én rechts niet. Klinisch epidemiologen zullen gegarandeerd vraagtekens zetten bij dit kleinschalige experiment, maar toch mooi dat de Amerikaan misschien een raadsel rond reuma heeft opgelost.

En aan raadsels helaas geen gebrek bij reumatoïde artritis (RA), zoals de officiële naam luidt van de ziekte waaraan circa 150.000 Nederlanders lijden. De oorzaak van hun chronische aandoening blijft namelijk nog steeds een mysterie. Al is wel duidelijk dat het een auto-immuunziekte betreft waarbij afweercellen zich vergissen en plots gezond weefsel gaan aanvallen. Bij RA-patiënten leidt dit tot repeterende ontstekingsreacties in het synovium, de binnenste bekleding van onze

gewrichten. Door de ontstekingen groeien de cellen van dit membraan de gewrichtsruimte in en ontstaan pijnlijke zwellingen. In ernstigere gevallen worden ook kraakbeen- en botcellen afgebroken. Met desastreuze gevolgen, want daardoor vervormen de gewrichten. Patiënten krijgen dan bijvoorbeeld karakteristieke 'reumavingers' die hun bewegingen beperken.

REMMERS

Hoewel de exacte achtergrond van reumatoïde artritis onbekend is, staan arts- en gelukkig niet met lege handen. De afgelopen decennia zijn er tal van medicijnen op de markt gekomen voor de behandeling van de ziekte. 'Het gaat vooral om ontstekingsremmers en om middelen die iemands afweer onderdrukken, zoals methotrexaat. Verder zijn er de laatste jaren antilichamen beschikbaar die heel gericht bepaalde ontstekings-eiwitten kunnen remmen', vertelt Abreu co-promotor, moleculair bioloog Kris Reedquist van de afdeling Klinische Immunologie en Reumatologie. 'Probleem van deze middelen is dat ze lang niet altijd het gewenste effect hebben. Bijna eenderde van de RA-patiënten verbetert onvoldoende na behandeling met deze middelen. Ook kunnen er soms bijwerkingen optreden. Daarom zoeken wij naar andere manieren om ontspoorde afweercellen onder controle te krijgen en zo de ontstekingsreacties bij RA tegen te gaan.' Reedquist en zijn collega's bewandelen hierbij een bijzondere weg. Zij gebruiken geen antilichamen die buiten de cel werken, maar richten hun pijlen op de processen die plaatsvinden binnen de afweercel. 'Bij ziekte en gezondheid draait het uiteindelijk allemaal om eiwitten die wel of niet worden geactiveerd in onze cellen', legt Reedquist uit. 'Voor die activatie gebruiken cellen complexe communicatieroutes, de signaaltransductiepaden. Wij proberen grip te krijgen op die signalen. Waarom? Omdat het specifiek blokkeren van zo'n signaal in ziekteverwekkende cellen volgens ons eleganter werkt dan het elimineren van alle afweercellen.'

SUPERFAMILIE

Een mooi voorbeeld van dit werk is het onderzoek van de Portugese biologe Joana Abreu, die deze maand promoveert bij AMC-hoogleraar Reumatologie Paul-Peter Tak. Zij bestudeerde *small GTPases*, kleine eiwitten die allerlei processen in de cel reguleren. Ze maken deel uit van de Ras-superfamilie, waartoe eiwitten behoren met namen als Ras, Rap, Rac, etcetera. 'Kleine GTPases zijn een soort mini-schakelaartjes die aan of uit kunnen staan', aldus Abreu. 'Ze zitten binnen onze cellen in het cytoplasma en zorgen ervoor dat signalen die van buiten komen, worden vertaald en doorgegeven. Je kunt je voorstellen dat processen in

de cel anders verlopen wanneer deze signaaleiwitten abnormaal functioneren. Vergelijk het maar met een rij dominostenen: als er daarin eentje verkeerd staat of ontbreekt, vallen de stenen die erna komen niet meer om. In onze cellen wordt een signaal dan niet meer goed doorgegeven.'

Abreu onderzocht in gekweekte afweercellen en in experimentele modellen het GTPase-eiwit Rapi. 'Het was al bekend dat de activatie van dit eiwit bij RA-patiënten verminderd is of zelfs geblokkeerd wordt. Wij hebben gekeken wat er gebeurt als in cellen Rapi zit dat voortdurend "aan" staat. Daarvoor hebben we genetisch veranderde muizen gebruikt met een gemuteerde variant van het eiwit. Het bleek dat zij beschermd waren tegen artritis, en als ze de ziekte toch kregen, was de ontsteking veel minder heftig.'

Volgens de AMC'ers is Rapi daarmee wellicht een aanknopingspunt voor nieuwe medicijnen tegen reumatoïde artritis. De achterliggende theorie blijkt simpel: wanneer zo'n middel het signaaleiwit activeert in afweercellen van patiënten, zou de progressie van de aandoening geremd kunnen worden. Maar de praktijk is lastiger, waarschuwt Abreu alvast. 'Wat je niet wilt, is een permanente activatie van Rapi, zoals in onze muizen. Want dan verstoort je waarschijnlijk ook allerlei andere celprocessen. Vandaar dat wij gekeken hebben naar manieren om het schakelwit te beïnvloeden. Dat zou kunnen via zogeheten GEF- en GAP-eiwitten, waarvan eerder ontdekt is dat ze deze moleculaire schakelaar aan en uit kunnen zetten. Tijdens mijn promotie-onderzoek hebben we de eerste stappen in die richting gezet in gekweekte cellen van RA-patiënten. Het manipuleren van signaaleiwitten zal in de toekomst verder moeten uitkristalliseren.'

EYE OPENER

Een tastbaar medicijn heeft Abreu's research dus nog niet opgeleverd, maar enige roem al wel. Tijdens een congres van de European League Against Rheumatism werd haar Rapi-studie afgelopen najaar beloond met een prijs voor het beste fundamenteel-wetenschappelijke onderzoeksproject op het gebied van de reumatologie. Bovendien heeft haar promotie-onderzoek ook andere zaken opgeleverd, aldus Reedquist. 'Dankzij een nieuwe onderzoekstechniek heeft Abreu een oude hypothese in de reumawereld onderuit gehaald. Er werd altijd gezegd dat T-afweercellen niet goed reageren op activatie via de T-cel receptor, een eiwit op de buitenkant van dit type afweercellen. Daardoor zouden ze minder ontstekingsstoffen zoals cytokines produceren, was altijd de gedachte. Maar haar studies laten zien dat er iets heel anders aan de hand is. De T-cellen werken

normaal; er zijn er echter veel minder doordat ze in de reageerbuis massaal afsterven. Per cel is de cytokine-productie dus in orde, maar doordat er minder cellen zijn ligt de totale productie lager. Voor het veld is dat een eye-opener.'

Arthur van Zuylen



Welke manier van beademen is de beste voor te vroeg geboren baby's met onrijpe longen? Internationaal vergelijkende onderzoeken bleven het antwoord op die vraag schuldig. Promovendus Filip Cools analyseerde alle originele patiëntengegevens van deze studies. De resultaten van zijn onderzoek vormen een hot topic voor neonatologen.

Ademnood op maat

Op 5 december, de dag na zijn promotie, vliegt neonatoloog Filip Cools met onder andere promotor Martin Offringa naar Washington DC. Hij is uitgenodigd om op het congres 'Hot topics in neonatology' de resultaten van zijn dissertatie te bespreken. Collega's willen er alles over weten, vertelt Offringa, kinderarts en AMC-hoogleraar Klinische Epidemiologie in de kindergeneeskunde. Want in de praktijk doemt bij elk patiëntje de vraag op: welke beademingstechniek is in dit geval het best?

Kunstmatige beademing van te vroeg geboren baby's met onrijpe longen redt levens, maar bezorgt een aanzienlijk deel van de patiëntjes schade doordat de nog onvolgroeide longblaasjes overrekt kunnen raken. Irritatie en ontstekingsreacties remmen vervolgens de ontwikkeling van de luchtwegen en longen. Neonatologen noemen dat bronchopulmonale dysplasie (BPD).

HONDERDEN ADEMTEUGJES

'Van de baby's die na een zwangerschapsduur van 25 tot 27 weken zijn geboren en beademd worden, krijgt de helft BPD', vertelt Offringa. 'Bij een zwangerschapsduur tot dertig weken gaat het om een kwart van de kinderen. Jaarlijks gaat het alleen al in Nederland om zo'n achthonderd tot duizend patiëntjes.'

De meeste kinderen groeien na enkele jaren over de symptomen van BPD heen. Maar ze kunnen er ook aan overlijden, en zeker is dat ze er onder lijden. Offringa: 'In hun eerste levensjaar kunnen deze kinderen thuis meestal niet zonder zuurstof. Ze worden herhaaldelijk benauwd, hebben allerlei medicijnen nodig en belanden vaak opnieuw in het ziekenhuis. Een aantal van hen blijft achter in de motorische en cognitieve ontwikkeling en sommigen hebben een verhoogd risico op astma.'

Met de introductie van hoogfrequente beademing,

twintig jaar geleden, hoopten neonatologen op een betere uitkomst van de behandeling. Deze techniek past minimale luchtvolumes toe, tot honderden ademteugjes per minuut. Uit dierexperimenteel onderzoek was gebleken dat drastische verkleining van de ademteugen de longschade kon beperken.

Hand-in-hand met de introductie werden gerandomiseerde klinische trials gedaan. Die vergeleken de nieuwe behandeling met de bestaande. Maar zowel de onderzoeken als de praktijk lieten zien dat BPD een hardnekkig probleem bleef, ook na hoogfrequente beademing.

ALLEMAAL GEMIDDELDEN

Filip Cools is neonatoloog in het Universitair Ziekenhuis Brussel en directeur van het Belgisch Centrum voor Evidence Based Medicine (CEBAM). Van 1996 tot 1998 was hij fellow neonatologie bij Offringa, die destijds het Dutch Cochrane Center (DCC) leidde. Dit centrum, in het AMC gevestigd, helpt medici bij het maken van onderbouwde behandelkeuzes, door al het beschikbare wetenschappelijk onderzoek naar effecten van bepaalde technieken, geneesmiddelen of andere medische interventies systematisch samen te vatten in meta-analyses.

In 1999 startte Cools vanuit Brussel, in samenwerking met het DCC, zijn promotieonderzoek naar de effectiviteit van hoogfrequente beademing. Hij begon met een meta-analyse van de tien klinische trials die toen beschikbaar waren. Ook de meta-analyse liet geen overtuigend betere effecten zien van de hoogfrequente beademing.

'We hebben alles gedaan wat we konden', vertelt Cools telefonisch vanuit Brussel. 'We actualiseerden de Cochrane systematische review, pasten de methodologie aan, keken naar allerlei subgroepen in de gegevens – dat alles omdat we hoopten bruikbare informatie te kunnen geven aan neonatologen.' Het mocht niet baten. Toch concludeerde de promovendus niet dat beide technieken uitwisselbaar waren, want er was een methodologisch probleem.

'De klassieke meta-analyse is een zeer goede methode als je onderwerp niet te ingewikkeld is', legt Cools uit. 'Doordat je gegevens uit vele studies bijeenvoegt, zie je de effecten van een behandeling vaak beter.' Anders is dat wanneer er veel onderlinge verschillen tussen patiënten in een onderzoek zijn, zoals in de neonatologie. Het maakt nogal wat uit of een kindje veertien of negen weken te vroeg is geboren, maar in een meta-analyse zie je dat niet terug. 'De klassieke meta-analyse maakt louter gebruik van in de literatuur gerapporteerde resultaten. Dat zijn samengevatte gegevens: gemiddelde effecten die gemeten zijn in de hele onderzoeksgroep. Ook de kenmerken van de patiëntjes, zoals zwangerschapsduur en gewicht, zijn allemaal gemiddelden.'

Een van de vragen die dat opriep, aldus Cools, was

of hoogfrequente beademing misschien beter is voor extreem jonge kinderen en minder nuttig voor de totale groep patiëntjes. Ook het type beademingsmachine zou een rol kunnen spelen, net als de manier van instellen van het apparaat. 'Er was inmiddels een nieuwe beademingsstrategie ontwikkeld, die zowel wordt toegepast bij hoogfrequente als bij conventionele beademing. Die maakt met een wat hogere druk de longblaasjes eerst open en houdt die vervolgens goed open door de druk bij uitademing hoger af te stellen. Als je dát doet en bovendien allerlei longbeschermende maatregelen treft, kan conventionele beademing mogelijk even effectief zijn als hoogfrequent beademen.'

ERVARING

In 2005 gooide Cools het roer om. In nauwe samenwerking met onderzoekers van inmiddels achttien trials, verzamelde hij alle oorspronkelijke individuele patiëntendata (IPD). Die vormden het ruwe materiaal voor zijn meta-analyse (IPD meta-analyse). In de neonatologie is dit helemaal nieuw. De gebruikelijke onderzoeksfondsen zagen de methode volgens Cools als 'het herkauwen van gegevens' en kwamen niet over de brug. Een firma in beademingsapparatuur was uiteindelijk wel bereid om het onderzoek mee te financieren. 'Delicaat', geeft Cools toe, 'maar er waren van onze kant strikte voorwaarden aan verbonden. De firma heeft het geld gestort en mocht zich niet bemoeien met de proto-

collen en de analyse en mocht de publicaties vooraf niet bekijken.'

De resultaten van de inspanningen lijken niet wereldschokkend – opnieuw bleken hoogfrequente en conventionele beademing in het algemeen genomen even effectief. Maar de kwalitatief veel betere IPD-analyse maakt dat Cools op basis daarvan durft te adviseren. 'De clinicus kan de keuze voor een type beademingsapparaat laten afhangen van zijn of haar ervaring. Er is geen reden om conventionele beademing te laten vallen als je er goed in bent.'

'Totaal nieuw' noemt de promovendus dat het effect van hoogfrequente oscillatie – de longen met een minuscuul teugvolume laten trillen op een hoge frequentie van 600 tot 900 per minuut – bij de hele groep vroeggeborenen hetzelfde is. En ten slotte lijkt hoogfrequente beademing effectiever te zijn als er vroeg mee wordt gestart.

Cools en zijn promotor verwachten met IPD meta-analyse nog veel méér verborgen informatie uit bestaande trials te kunnen halen. 'Van een gelijkaardig project over beademing met stikstofmonoxide is driekwart van de gegevens inmiddels geanalyseerd. Daarnaast worden ook over andere onderwerpen onderzoekers gepolst of ze interesse hebben om daaraan mee te gaan doen.'

Angela Rijnen



FOTO: ZORGINBEELD / FRANK MULLER

Gespiegelde clichés

Janneke Wesseling

Merijn Bolink (Amsterdam, 1967) creëert een wereld vol objecten. Het komt eigenlijk niet in je op om ze sculpturen te noemen. Het zijn dingen met menselijke eigenschappen, kwetsbaar, hulpeloos en hunkerend naar gezelschap. Vaak brengen ze zelf hun gezelschap voort. Ze vermeederen zichzelf op wonderbaarlijke wijze middels kloon-, ent- of delingsprocessen. Zo ontstond uit een ouderwetse kinderwagen een groep van veertien kinderwagentjes, de ene iets groter dan de andere en verschillend van kleur en samenstelling, maar allemaal gemaakt van materiaal van de oorspronkelijke kinderwagen. Naast een gasfles staat een frame dat in eerste instantie op een vogelkooi lijkt en dezelfde afmetingen heeft als de gasfles waar het door een pijpje mee verbonden is. Maar het is het binnenste van de fles en de vlam komt nu uit het frame en niet uit de fles. Vooral Bolinks twee piano's kregen bekendheid. Bolink bouwde de tweede piano uit materiaal van de binnenkant van de eerste, zodat binnen- en buitenkant nu tegelijkertijd te zien zijn. Hij is op zoek naar de ziel van de dingen. De prent die Bolink in opdracht van het AMC maakte voor De Anatomische Les, vormt het begin van een nieuwe fase van zijn kunstenaarschap. Hij is, zoals hij zegt, even klaar met het uit elkaar halen en weer in elkaar zetten van dingen. Nu wil hij tweedimensionale afbeeldingen driedimensionaal maken; objecten op de rand van sculptuur en een tweedimensionaal werk. Dit doet hij door illustraties uit boeken te zagen. Niet alleen het plaatje zelf, maar alle bladzijden die erachter zitten én de kaft. Net als bij de eerdere werken is de bron van het werk, in dit geval een boek, niet meer bruikbaar, maar is het wel onderdeel van het kunstwerk.

Voor de prent gebruikte Bolink twee verschillende afbeeldingen die allebei op een eigen manier een cliché zijn in onze cultuur: een röntgenfoto van een mens – afkomstig uit een medische encyclopedie, compleet met cijfertjes die verwijzen naar de toelichting in de tekst – en een foto van het Danseresje van de impressionist Edgar Degas. Bolink wilde de twee beelden op zo'n manier samenbrengen dat ze voor ons opnieuw tot leven komen. De man of vrouw, dat weet Bolink niet, houdt de hand beschermend achter het hoofd van het meisje. Aan de randen van de foto's is de dikte van de uitgezakte figuren zichtbaar, de mensfiguur wordt met blauwe touwtjes bijeengehouden. Bolink vroeg zich af hoe deze opstelling er gespiegeld in het water uit zou zien, en bedacht vervolgens dat het nog beter zou zijn om een echte spiegel te gebruiken. Hij stelde het geheel op in zijn atelier en fotografeerde het. Het kille fotolicht paste hij aan bij de wat sombere

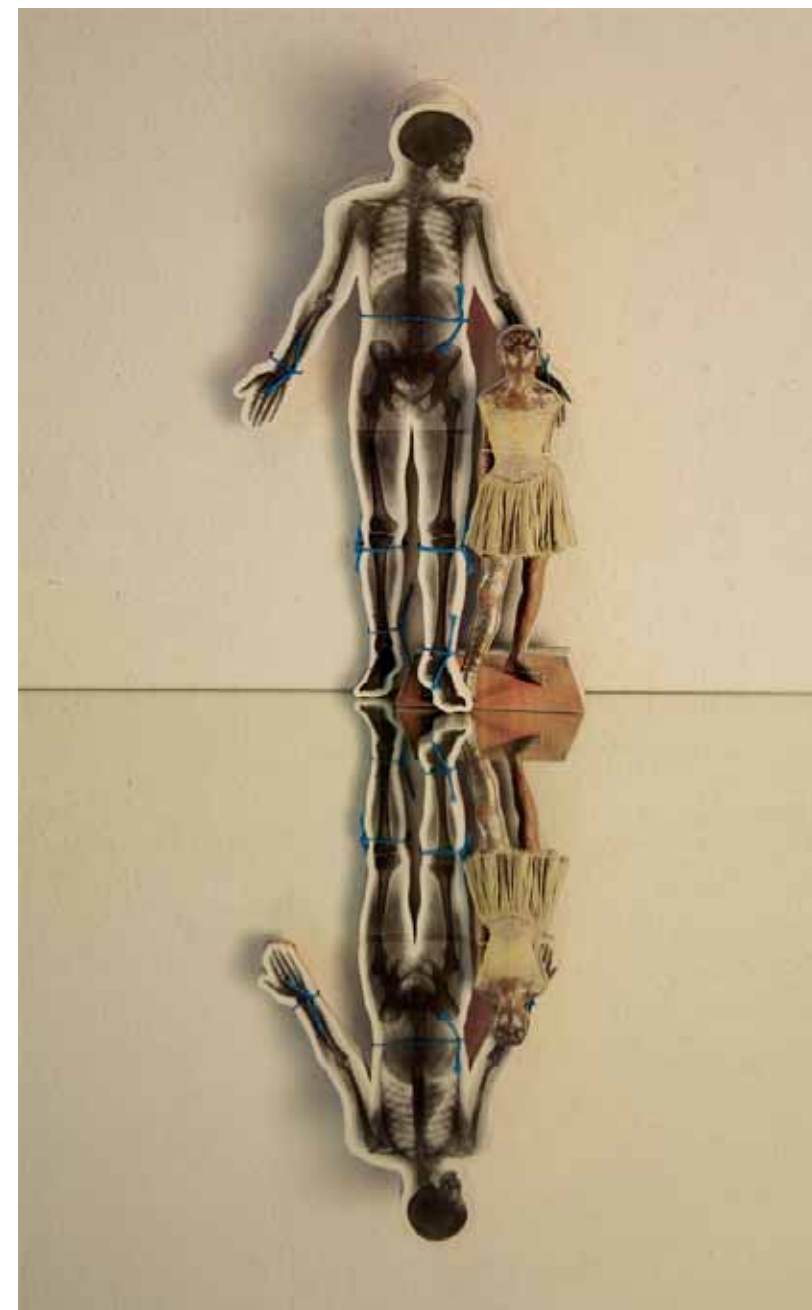
en nostalgische, bijna kleurloze atmosfeer van het meisje, in een licht sepiakleurige toon.

Bolink is een bricoleur. Zijn werken ontstaan al doende, door te experimenteren met materialen en vormen. Zo ontstond ook de sculptuur die afgelopen zomer is geplaatst in het restaurant van het Academisch Psychiatrisch Centrum. Dit reusachtige beeld, dat reikt tot bovenaan de vijfde verdieping, bestaat uit een stapeling van elementen waarvan de meeste al eerder in zijn werk voorkwamen, zoals een tijger die door een frietsnijder stapt en een heel grote hand. Bolink recyclet alles, zowel materialen als motieven, en al doende verwijst hij ook naar zijn persoonlijke geschiedenis en herinneringen uit zijn jeugd. Hij is het jongetje dat dingen uit elkaar haalt om te begrijpen wat ze zijn, en ze op een liefdevolle en creatieve manier weer in elkaar zet.

Vroeger, zoals met de piano's, gebeurde dit ontleden en weer in elkaar zetten op een strenge, methodische, quasi-wetenschappelijke manier. Bolink werkte min of meer volgens formules, bijvoorbeeld A wordt B en opnieuw A. Hij ging als een onderzoeker te werk, zoals met het werk Tak. Daarbij entte hij de grillige twijgen van een tak op zo'n manier dat een geometrische Mondriaan-tak het resultaat was. Ook was hij geïnteresseerd in metamorfoses. Een sinaasappel vermomt zich tot appel, een luierende kameleon neemt de kleur en de textuur van zijn fauteuil over, en de latten die hij uit de vloer zaagde zodat een hartvormig gat ontstond, vormde hij om tot een realistische sculptuur van een hart. Nu is Bolink op zoek naar een nieuwe vrijheid in zijn werk. Hij hoeft de objecten niet langer per se te analyseren, maar assembleert ze tot grotere geheelen.

De dingen om ons heen zijn niet wat ze lijken. Ze kunnen in onze verbeelding talloze gedaanten aannemen en betekenissen voortbrengen. Bolink schreef eens, in de vorm van een soort rebus: 'De Waarheid verhoudt zich tot haar afbeelding als de oneindigheid tot het Einde'. En zo is het maar net. Wanneer we de werkelijkheid alleen benaderen op één enkele, vertrouwde, doelgerichte manier – de manier die ons is aangeleerd of die we ons hebben aangeleerd – sterft de wereld om ons heen.

De genummerde en gesigneerde piezografie is uitgegeven in een beperkte oplage van 50 stuks. Geïnteresseerden die in het bezit ervan willen komen, kunnen contact opnemen met Kunstzaken AMC 020 566 3332 of kunstzaken@amc.nl. De prijs bedraagt voor AMC'ers €350 (exclusief BTW en inlijsten), zolang de voorraad strekt.



Merijn Bolink

zonder titel, 2009

piezografie, 50 x 80 cm

tot 12 januari te zien in de Brummelkamp Galerie



zonder titel, 2009

Opdracht van de AMC- Kunststichting voor het atrium

van het Academisch Psychiatrisch Centrum

Huisje, boompje, kwelgeestje

'Het hebben van kinderen maakt niet gelukkiger.' Achtste stelling bij het proefschrift van Lindsay Silva (Erasmus MC Rotterdam) over de invloed van sociaal-economische status op de foetale en vroegkinderlijke ontwikkeling. Sommige misverstanden blijven eendeloos voortwoekeren. Draagt het verwekken van kinderen bij aan de levensvreugd? Het voor de hand liggende antwoord luidt: natuurlijk, anders wilden we ze allemaal niet zo graag hebben. Maar daar fop je de wetenschap niet mee. Lindsay Silva herinnert aan onderzoek van de Rotterdamse socioloog Ruut Veenhoven, die al in 1975 zevenhonderdvijftig paren met en zonder nageslacht aan de tand voelde met vragen over gezondheid en satisfactie. 'Veenhoven stelde vast dat ze allebei even gelukkig waren', aldus Silva. 'Liever gezegd: koppels met kinderen neigden ertoe iets minder gelukkig te zijn. Maar het verschil was niet significant.' Wel significant waren de verschillen in gezondheid: kinderloze paren rapporteerden namelijk aanzienlijk minder klachten. Het zijn terugkerende deuntjes in nagenoeg alle soortgelijke studies die sindsdien zijn verschenen, nog eens handzaam samengevat in het aprilnummer van het Britse vakblad *The Psychologist*. Kinderen hebben blijkt een vrij slopende zaak, en wie eenmaal is gezegend met een vaste partner, heeft van nakroost zeker niet méér geluk te verwachten. Waarom blijven we die fictie dan toch zo hardnekkig omhelzen? 'Huisje, boompje, beestje, dat is nog steeds het beeld van een bevredigend leven', vermoedt de promovendus. 'En kinderen horen per traditie in dat plaatje.' *The Psychologist* oppert nog een andere verklaring. Het krijgen van kinderen zou zo'n euforisch gebeuren zijn, dat ook in retrospectief de dagelijkse zorgen en irritaties erdoor overstraald blijven. Zoals lottowinnaars blijven volhouden dat hun geluk tot ongekende hoogten is opgestuwd, terwijl de meesten - ook daar bestaat mooi onderzoek naar - vóór de grote omslag toch echt meer van het leven genoten. Willen ze dat dan niet zien, die ouders en die lottowinnaars? Nee, dat willen ze niet. En wie zou het ze ook kwalijk nemen? [SK]



ZES VENI'S VOOR AMC

Zes AMC'ers ontvingen begin november een Veni-subsidie van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). De jonge, recent gepromoveerde wetenschappers kregen elk 250.000 euro, goed om drie jaar onderzoek mee te doen en ideeën te ontwikkelen.

NWO keerde een recordaantal van 143 Veni-subsidies uit. Vanaf dit jaar is er namelijk meer geld beschikbaar gekomen. Er waren in totaal 809 aanvragen voor de subsidie, die bedoeld is voor jonge, recent gepromoveerde wetenschappers die vernieuwend onderzoek doen. Tot de gelukkigen behoorden de volgende AMC'ers: Adriaan Bins (Inwendige Geneeskunde), Vincent de Boer (Genetisch Metabole Ziekten), Lizzy Brewster (Inwendige en Vasculaire Geneeskunde), Mariska Leeflang (Klinische Epidemiologie), Imkje Stienstra (Inwendige Geneeskunde) en Joost Wiersinga (Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA)). Bins wil het huidige, verouderde vaccin tegen tuberculose verbeteren. Om tot een tbc-inenting op basis van DNA te

komen, gaat hij uitzoeken hoe tbc-genen in het vaccin omgebouwd moeten worden voor optimale DNA-vaccinatiëkracht. De Boer gaat na of patiënten die vet niet goed kunnen verbranden door een erfelijke stofwisselingsziekte, baat hebben bij verhoogde glucoseverbranding. Hiervoor bestudeert hij het anti-aging enzym SIRT4. Als dit de glucoseverbranding kan verhogen, kan een energiecrisis worden voorkomen. Hoge bloeddruk is het onderwerp van Brewsters onderzoek. Wereldwijd de grootste risicofactor voor vroege sterfte, maar de precieze oorzaak van de aandoening is nog steeds onbekend. Brewster trof in populaties met de hoogste bloeddruk ook de snelste sprinters. Zij wil nu onderzoeken of hoge energieproductie, die het sprinten mogelijk maakt, evenals een rol speelt bij het ontstaan van hypertensie.

Medische diagnostische tests maken fouten. Die fouten worden veroorzaakt door de test zelf of door patiëntkenmerken. Leeflang gaat een methode ontwikkelen waarbij resultaten uit eerder onderzoek gecombineerd worden om voor een bepaalde situatie de beste medische test te kiezen. Stienstra wil de behandeling verbeteren van de ziekte buruli

ulcus, een invaliderende, zwerende ziekte die vooral in West-Afrika steeds vaker voorkomt. Daarnaast gaat zij een diagnostische test ontwikkelen. Toll-like-receptoren zijn eiwitten die de afweer tegen schadelijke bacteriën in gang zetten, maar wat gebeurt er precies als binnendringende bacteriën ons immuunsysteem uitdagen? Wiersinga analyseert welke gen-eiwitcombinaties ervoor zorgen dat dodelijke bacteriën zoals *Burkholderia pseudomallei* onschadelijk gemaakt kunnen worden.

SUBSIDIES NEDERLANDSE HARTSTICHTING

Vier aanvragen van AMC'ers zijn dit jaar gehonoreerd door de Nederlandse Hartstichting.

Barbara Hutten (KEBB) en Maud Vissers (Vasculaire Geneeskunde) krijgen een subsidie voor hun studie 'Ten years of statin therapy that was started in childhood: efficacy, safety, compliance and tolerability of patients with familial hypercholesterolemia (AfterTen-study)'. Erik Stroes (Vasculaire Geneeskunde) en Jan Albert Kuivenho-

ven (Experimentele Vasculaire Geneeskunde) gaan onderzoek doen naar 'HDL alterations determine adrenal steroid synthesis capacity: consequences for cardiovascular prevention in clinical practice'. Connie Bezzina en Tamara Koopmann (Experimentele Cardiologie) krijgen een subsidie voor de studie 'Understanding the role of DPP6 in predisposition to sudden cardiac death'. Jan Stam (Neurologie) gaat onderzoek doen naar 'Endovascular thrombolysis for severe cerebral venous and sinus thrombosis'.

PERSONALIA

Op 29 oktober is **prof.dr. S. Repping** benoemd tot hoogleraar Humane Voortplantingsbiologie.

Prof.dr. H.L. Zaaijer is op 29 oktober benoemd tot hoogleraar Bloedoverdraagbare Infecties.

Chirurg **dr. M.A. Boermester** en hoogleraar Radiologie **prof.dr. J. Stoker** kregen op 12 november de ZonMw Parel uitgereikt voor hun onderzoek naar beeldvorming bij acute buikpijn. Uit deze OPTIMA-stu-

die blijkt dat het vaak zinloos is om conventionele röntgenfoto's te maken als een patiënt met buikpijn bij de Spoedeisende Hulp binnenkomt. Echografie moet de eerste keus zijn, gevolgd door een CT-scan bij een negatieve echo. ZonMw zet jaarlijks enkele projecten in het zonnetje door het uitreiken van Parels. Deze projecten hebben bijzonder vernieuwende resultaten, die zich lenen voor landelijke invoering. Ze zijn tot stand gekomen via uitstekende samenwerking of hebben extra oog voor aspecten als diversiteit, patiëntgerichtheid of innovatie.

Op zijn jaarlijkse congres over gokken en verslaving in Las Vegas reikt het NCRG (National Center for Responsible Gaming) op 16 november de Young Investigator Award uit aan **A.E. Goudriaan** van de afdeling Psychiatrie. De prijs is bedoeld voor jonge onderzoekers die een buitengewone bijdrage hebben geleverd aan de research naar verslaving en gokgedrag.

COLOFON

AMC Magazine is een uitgave van het Academisch Medisch Centrum. Het verschijnt 10 maal per jaar. Oplage: 18.000 exemplaren. AMC Magazine wordt toegezonden aan huisartsen, specialisten, gezondheidszorginstellingen in de regio Amsterdam, Het Gooi en Almere en aan (oud) medewerkers van het Academisch Medisch Centrum en de in het AMC gevestigde onderzoeksinstituten, alsmede aan studenten van de Faculteit Geneeskunde. Verder ontvangen alle Nederlandse ziekenhuizen en de landelijke advies- en beleidsorganen op het terrein van de gezondheidszorg het magazine, evenals de persmedia, de rijksoverheid en AMC-relaties in het bedrijfsleven.

REDACTIE

Frank van den Bosch, Connie Engelberts, Edith Gerritsma, Simon J. Knepner, Andrea Hijmans, Johan Kortenray (hoofdredactie) en Irene van Elzaker (eindredactie).

MEDEWERKERS

Rob Buitert, John Ekkelboom, Olivia Ettema (illustraties rubriek), Maarten Evenblij, Tom Haartsen (fotografie werken AMC Collectie).

Liesbeth Jongkind, Pieter Lomans, Hans van Maanen, Annet Muijen, Len Munnik (illustratie De Stelling), Xander Remkes (fotografie), Tineke Reijnders, Angela Rijnen, Henk van Ruitenbeek (illustraties), Janneke Wesseling, Arthur van Zuylen

NFU

Het AMC maakt deel uit van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). De NFU is een samenwerkingsverband van de acht universitair medische centra (UMC's) in Nederland en heeft als algemene doelstelling het behartigen van de gezamenlijke belangen van de UMC's.

Andere UMC's die deel uitmaken van de NFU zijn het AZM, Erasmus MC, LUMC, UMC, UMC St Radboud, UMC Utrecht en VU medisch centrum. In totaal zijn 60.000 medewerkers verbonden aan de acht UMC's.

REDACTIE-ADRES

AMC afdeling Voorlichting Co-229, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam.

+31 (20) 566 24 21 fax +31 (20) 696 78 99

E-mail: magazine@amc.uva.nl

ABONNEMENTEN

Abonnementen-administratie: zie redactie-adres.

Jaarabonnement € 22,00.

ADVERTENTIE - EXPLOITATIE

Van Vliet, Bureau voor Media-Advies, t 023 571 47 45

ONTWERP

Grob[en]zo, www.grobenzo.nl

DRUK

Drukkerij Mart. Spruijt bv

COPYRIGHT

© AMC Magazine. ISSN: 1571-411X Niets uit deze uitgave mag worden gereproduceerd zonder voorafgaande toestemming van de uitgever. Van werken van beeldende kunstenaars aangesloten bij een CISAC-organisatie zijn de publicatierechten geregeld met Pictoright te Amsterdam.

© 2009 c/o Pictoright Amsterdam.



Beter onderwijs, betere artsen

Weten wat de studentenraad doet?
www.studentenraad.nl/amc

