Uit het hart gegrepen

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 280 3
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2003

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Uit het hart gegrepen

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar Fysiologie
aan de Universiteit van Amsterdam
op dinsdag 17 december 2002

door

Jan Hindrik Ravesloot

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus,
Hooggeachte leden van de Raad van Bestuur van het AMC,
Hooggeleerde ambtsgenoten,
Zeergeleerde en geleerde confraters,
Lieve familie, vrienden en toehoorders,
Beste studenten,

Inleiding

Fysiologie, de inleiding

'Fysiologie gaat over leven…' Deze zin is zowel een premisse, 'n vooraf geponeerde stelling, als een promissie, 'n belofte. Ik waardeer het enorm dat u allen hier gekomen bent om mij, in deze gewijde omgeving te horen uitweiden over deze zin en andere zaken die mij uit het hart gegrepen zijn. Leven raakt mensen. Zo is voor de schrijver Van den Steen 'het leven een geschenk, dat we niet cadeau krijgen', voor de ietwat sombere Biesheuvel 'een lichtflits tussen twee eeuwigheden duisternis' en volgens Nijhoff 'een vreemde reis…', maar, zo voegt de dichter eraan toe, '…wellicht leert een mensch wat onderweg'.

Welnu, onze reis duurt zo'n 45 minuten en het is mij een voorrecht u voor te gaan op een pad dat voert langs de geschiedenis van mijn discipline, de belangwekkende internationale ontwikkelingen. Daarna een kort woord over de nationale Fysiologie, en dan het onderzoek en onderwijs van mijn afdeling alsook mijn toekomstplannen. Ik sluit tenslotte af met het traditionele dankwoord.

Fysiologie, de historie

Onderzoek naar de menselijke levensverrichtingen komt al voor in hele oude beschavingen waaronder die uit de tijd van de bijbelse koningen David en Salomo. De grootste invloed op de Westerse Beschaving komt echter van de grote antieke artsen Herodicus, Hippocrates en Galenus die leefden in de eeuwen rondom het begin van onze jaartelling. Wat mij betreft was de eerste echt goed herkenbare fysioloog de arts/anatoom/fysioloog Claudius Galenus (129-200) die rondom het jaar 100 leefde. Galenus ontleedde dierlijke en menselijke kadavers en ontwikkelde op basis van zijn directe waarnemingen ideeën over de functies van organen. In het antieke begin ging Fysiologie dus over lijken. Galenus' ideeën waren deels logisch deels mythologisch. Zo beval hij zijn tijdgenoten aan frisse lucht in te ademen, het juiste voedsel te eten, de juiste dranken te nuttigen, voldoende lichaamsbeweging te nemen, genoeg te slapen, dagelijks het toilet te bezoeken en de emoties onder controle te houden. Twee millennia later klinken Galenus' 'wetten van gezond leven' ons nog zeer bekend in de oren. Maar Galenus betoogde ook dat het bloed de harthelften overstak door poriën in het harttussenschot. Die poriën bestaan helemaal niet…

Na Galenus ontwikkelt de Fysiologie zich maar liefst vijftien eeuwen niet verder! Een verstikkend geloof in de almacht van het bovennatuurlijke hield de mensen die leefden ten tijde van het Romeinse rijk en de Middeleeuwen in het donker omtrent de natuurwetten van de levensverrichtingen. Eerst gedurende de Renaissance begon men nuances op Galenus' fysiologische denkbeelden aan te brengen. Een belangrijke stap in dat proces was het loslaten van de dogmatische Hippocratische gedachte dat mensen uit vier lichaamssappen bestaan. Een tweede belangrijke stap was het verlaten van de mondelinge 'overlevering' als bron van kennis. De verlichte wetenschappers wilden weer het menselijke lichaam zien, voelen en het verstand laten werken, en daarmee het stoffelijke lichaam herontdekken. Dogma wordt vervangen door experiment. Het negeren van de kerkelijke ban op de ontleding van het menselijke lichaam is derhalve een mijlpaal in de geschiedenis van ook de Fysiologie. In de Renaissance begint de Fysiologie ergens op te lijken.

De Italiaan Da Vinci in de vijftiende eeuw, en Andreas Vesalius in de zestiende eeuw maakten accurate en gedetailleerde afbeeldingen van menselijke organen en filosofeerden over hun functies. De Engelsman William Harvey (1578-1657), die leefde in de zeventiende eeuw, ontkrachtte als een van de eersten Galenus' antieke

opvatting dat bloed steeds wordt aangemaakt en als eb en vloed door het lichaam vloeit. Eenmaal in de zeventiende eeuw wordt de Fysiologie gesteund door de eveneens ontluikende scheikunde en natuurkunde. De Italiaan Borelli boog zich over de werking van spieren en longen. De Brit Boyle deed dat met de ademmechanica. De Engelse plantenfysioloog Hales liet zien dat de spieren en het zenuwstelsel met elkaar verbonden waren. Aan het einde van de achttiende eeuw ontdekte de Italiaan Spallanzani dat weefsels de plekken zijn waar in het lichaam zuurstof wordt verbruikt en koolstofdioxide wordt geproduceerd. De negentiende eeuw kent mensen als Berthollet, Proust, Gay-Lussac en Prout die zich allen met de chemie van de stofwisseling bezighielden. De Fransman Magendie (1783-1855) legde tezelfdertijd de relatie tussen het ruggenmerg en de spierbewegingen en richtte het eerste fysiologische tijdschrift op: *Journal de Physiologie Expérimentale*. Welnu, deze Magendie geldt als de mentor van Claude Bernard (1813-1878) die door veel Fysiologen wordt beschouwd als de grondlegger van de Fysiologie. Ik sta bij dit icoon van de Fysiologie dan ook wat langer stil.

Geboren in 1813 als zoon van een wijnboer had Bernard aanvankelijk literaire aspiraties maar werd door een kunstcriticus overtuigd om geneeskunde te gaan studeren. 'Decentrale selectie' zouden we dat nu noemen. Bernard bleek een sterk onderpresterende student die evenwel zeer bedreven werd in het ontleden van proefdieren. Bernard was zo succesvol dat hij op 41 jarige leeftijd hoogleraar werd aan de Sorbonne en Magendie opvolgde als voorzitter van de afdeling Experimentele Fysiologie van het Parijse Collège de France. Uit de pen van Bernard vloeide het centrale theorema van de Fysiologie: *La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre.* Dat betekent zoveel als 'de onveranderlijkheid van het *milieu intérieur* is de voorwaarde voor een vrij en onafhankelijk leven'. Ik zal u deze beroemde stelling uitleggen en *en passant* het werkterrein van de Fysiologie verder afbakenen.

Bernard realiseerde zich dat het stoffelijke menselijke lichaam uit cellen bestond. Een verzameling gelijksoortige cellen vormt een organisatorische eenheid die 'weefsel' wordt genoemd. Verscheidene weefsels dragen bij tot de vorming van een orgaan. Zo is daar het orgaan 'zenuwstelsel', maar ook 'longen', 'hart, bloed en bloedsomloop', 'maag-darmkanaal' en 'nieren' zijn allen uit verscheidene weefsels opgebouwd. Die organen liggen binnen het benige skelet dat op diens beurt weer behangen is met een mantel van spierweefsel waaroverheen het huidweefsel gedrapeerd is. Voilá, het stoffelijke menselijke lichaam. Welnu, een aantal levensverrich-

tingen die één afzonderlijk mens in zijn gedrag waarneembaar uitvoert, wordt ook uitgevoerd door de cellen waaruit diezelfde mens is opgebouwd.

Het celinwendige bestaat voor een groot deel uit water dat bij elkaar gehouden wordt door de celmembraan. De celmembraan is het vettige omhulsel van de cel. Omdat het celinwendige uit water bestaat moeten cellen dus drinken. Maar cellen moeten ook eten en ademhalen teneinde het zuurstof binnen te krijgen om het opgenomen voedsel om te zetten in energie en bouwstoffen waarmee ze de rest van het celinwendige volbouwen. Cellen moeten tenslotte hun afvalstoffen kwijtraken. Nu is niet alleen binnenin de cellen water aanwezig, maar ook daarbuiten. Dat water bevindt zich in de ruimten tussen naburige cellen. Het is dat 'weefselwater' dat *milieu intérieur* genoemd wordt. Al onze lichaamscellen eten en drinken uit deze ietwat gezouten en gezoete waterige ruif en doen daar hun behoefte in. Het *milieu intérieur* verarmt en vervuilt dus. Gelukkig is het *milieu intérieur* zeer goed verplaatsbaar. Er is een voortdurende aanvoer van vers, schoon weefselwater uit de bloedsomloop en afvoer van vervuild en verarmd weefselwater naar de bloedsomloop. Eenmaal in de bloedsomloop wordt dat weefselwater langs een aantal organen geleid om de verarming en vervuiling weer teniet te doen. Zo zullen de longen er frisse zuurstof aan toevoegen en er het overschot koolstofdioxide aan onttrekken. Als het weefselwater langs lever en maag-darmkanaal komt, worden de energieleverende stoffen en bouwstoffen weder aangevuld, en de nieren tenslotte, zuiveren het weefselwater. Onze cellen zijn zeer afhankelijk van een waterige buitenwereld van constante, gunstige samenstelling. Maar door de zojuist geschetste organisatie van ons stoffelijke en waterige lichaam, zijn wij juist tamelijk onafhankelijk geworden van de buitenwereld. Wij hebben daarmee de ultieme vrijheidsgraad gekregen die het leven biedt: om te gaan en te staan waar wij willen op aarde, of zelfs in het heelal.

Deze en andere raak geformuleerde denkbeelden van Bernard werden opgepikt door de Amerikaanse Fysioloog Cannon (1871-1945) die het begrip 'homeostase' introduceerde om daarmee aan te duiden dat er regelmechanismen in het lichaam bestaan die er op toezien dat de stoffelijke toestand van het lichaam en de chemische samenstelling van het *milieu intérieur* intact blijven. Het begrip 'homeostase' valt tot op de dag van vandaag in vrijwel iedere verhandeling over een willekeurig fysiologisch onderwerp.

Aan het einde van de negentiende en begin van de twintigste eeuw vindt er een verdere functiedifferentiatie plaats onder de fysiologen. Claude Bernard kon zich

nog met circulatiefysiologie, maag-darmfysiologie en neurofysiologie bezighouden maar al spoedig krijgt ieder orgaansysteem zijn eigen school van fysiologen. Het zou te ver voeren om de voortrekkers van al die scholen hier de revue te laten passeren. Ik beperk mij tot die van mijn eigen onderzoeksgebied: de hartfysiologie, en bovendien beperk ik mij verder tot die voortrekkers wier namen onverbrekelijk verbonden zijn met het hart en dikwijls tot eponiemen zijn uitgegroeid. Tot mijn genoegen zijn daaronder drie grote Nederlandse fysiologen uit die periode, te weten Willem Einthoven (1860-1927) grondlegger van het electrocardiogram, Hartog Jakob Hamburger (1856-1924) die zich bezig hield met de zoutige samenstelling van het *milieu intérieur* dat door het hart wordt rondgepompt en Karel Frederik Wenckebach (1864-1940).

Wenckebach beschreef een van de voorkeurspaden van de elektrische prikkels door de boezems van het hart op het moment dat zij uit de sinu-atriale knoop van Martin Flack (1882-1931) treden. Via de bundels van die eerder genoemde Wenckebach en de Duitse-Amerikaan Bachmann (1877-1959), loopt die prikkel dan vervolgens naar de atrio-ventriculaire knoop van de Japanner Tawara (1873-1952). Vanuit de knoop van Tawara en via de gemeenschappelijke bundel van His en de linker en de rechter bundeltak komen de elektrische prikkels uiteindelijke in de hartkamers aan. De samenhang tussen de kracht waarmee de hartkamers samentrekken en de mate waarmee zij met bloed zijn gevuld, wordt beschreven door de wet waaraan de Duitser Otto Frank (1865-1944) en de Brit Ernest Henry Starling (1866-1927) hun naam hebben verbonden.

De tweede helft van de twintigste eeuw brengt de fysiologen waardoor ikzelf direct ben beïnvloed. De Britten Allan Loyd Hodgkin (1914-1998) en Andrew Fielding Huxley (1917) zijn onlosmakelijk verbonden met de opheldering van de wijze waarop zenuwen elektrische prikkels maken. Zij, samen met de Australier John Carew Eccles (1903-1997), ontvingen voor hun inspirerende werk de Nobelprijs voor de Geneeskunde of Fysiologie in 1963. De principes van de vorming van elektrische prikkels in zenuwcellen, waaraan in Nederland fysiologen als de hooggeleerde Bert Verveen werkten, blijken dezelfde te zijn als die gelden voor hartcellen: namelijk de verandering van de geleidbaarheid van de celmembraan voor ionen. Hodgkin en Huxley bereidden de weg voor een nieuwe generatie hartelectrofysiologen die voor het eerste op het juiste spoor waren gezet omtrent de prikkelvorming. De Zwitser Silvio Weidmann (1921) was degene die dit voor het eerst voor hartcellen verifieerde. De Nederlandse exponenten van deze generatie zijn mijn

voorganger de hooggeleerde Lennart Bouman, maar ook hooggeleerde fysiologen als Peter Biersteker, Vic Bonke, Maurits Allessie, Habo Jongsma en Dick Ypey hebben allen een groter of een kleiner deel van hun wetenschappelijke carrière aan de hartelectrofysiologie besteed.

In de tweede helft van de twintigste eeuw doet de cellulaire Fysiologie zijn intrede. Het zijn de celbiologen die technieken ontwikkelen om cellen uit hun weefselverband te isoleren en buiten de mens of buiten de proefdieren in leven te houden en zelfs te kweken. Fysiologen kunnen dan voor het eerst experimenten doen met enkelvoudige levende cellen. Daarmee kregen zij voor het eerst direct zicht op de functie van de eiwitten die zich in en op cellen bevinden. Eiwitten zijn in feite enorme grote organische moleculen, vandaar dat de jongste loten aan de fysiologiestam de cellulaire en moleculaire fysiologie zijn.

De Duitsers Neher en Sackmann kregen in 1991 de Nobelprijs voor de Geneeskunde of Fysiologie voor hun ontdekkingen over de functie van ionkanalen. Ionkanalen bleken de eiwitjes in de celmembraan die gezamenlijk de geleidbaarheid van het membraan voor ionen bepalen. Instrumenteel bij hun ontdekkingen was de ontwikkeling van de 'patch-clamp techniek' waarmee de elektrische prikkels heel nauwkeurig gemeten worden. Neher en Sackmann bereidden de weg voor een nieuwe generatie hartelectrofysiologen die voor het eerste op het juiste spoor waren gezet omtrent de moleculen betrokken bij de prikkelvorming.

Nu van de elektriciteit naar de zuurgraad van het celinwendige. De cellulaire en moleculaire zuur-base Fysiologie is voornamelijk vormgegeven door de Amerikaan Walter Boron die samen met de Amerikaanse Nederlander Albert Roos hierin school heeft gemaakt. Het meten van de zuurgraad van het water in het celinwendige van hartcellen gaat met behulp van kleurstoffen. Deze techniek is door de Amerikaan Roger Tsien geperfectioneerd en uitgebreid tot het meten van andere ionen in het celinwendige zoals calcium en natriumionen. Dames en heren, het moge duidelijk zijn dat ik op de schouders van wetenschappelijke geweldenaren sta wier levensverrichtingen worden gekenmerkt door het aan de dag leggen van een enorme zelfstandige denkkracht, creativiteit en originaliteit waar het gaat om het doorgronden van het stoffelijke leven.

Fysiologie, het vakgebied internationaal

Bij het doorgronden van het stoffelijke leven zijn we anno 2002 bij de cellen en moleculen aangekomen. Hartcellen kunnen hun taken uitvoeren omdat zij een gereedschapskist vol met verschillende eiwitten hebben. Er zijn eiwitten betrokken bij het maken van de elektrische prikkel, de 'ionkanalen'. Er zijn eiwitten betrokken bij het doorgeven van de elektrische prikkel, de 'gap junction' eiwitten. Er zijn eiwitten betrokken bij het regelen van de zuurgraad van het celinwendige, de 'zuur-base transporters'. Weer andere eiwitten zijn betrokken bij het samentrekken van de cel en weer andere bij de regulatie van al die processen. De samenstelling van een eiwitmolecuul, en daarmee de functie, ligt op ingenieuze wijze gecodeerd in het DNA in de genen in de chromosomen in de celkern. Onlangs zijn wetenschappers er na dertien jaar onderzoek in geslaagd alle circa 35.000 menselijke genen te beschrijven. 35.000 genen coderen voor misschien wel meer dan 80.000 eiwitten.

Van 60% van de genen en de eiwitten waarvoor zij coderen, weten we ongeveer de functie. Van 40% is die volstrekt onbekend. Het is aan de fysiologen en hun collegae in de andere medische disciplines om het stoffelijke leven te ontdekken in die ruim 80.000 verschillende stofjes. We staan pas aan het begin van deze immense maar zeer menselijke klus die onder de term 'Functional Genomics' of ook 'Physionomics' bekend staat. Het moge duidelijk zijn dat Fysiologie gaat overleven.

Er schuilt echter een gevaar in een monomane wetenschappelijke fixatie op de functie van eiwitten en wel dat door de bomen het bos niet meer zal worden gezien. Er zullen fysiologen moeten blijven die in staat zijn om de vertaalslag te maken van de functie van een eiwit naar de levensverrichtingen van de mens. Dit nu wordt 'integratieve fysiologie' genoemd. Het is een internationaal breed gedragen zorg dat de Fysiologie niet alleen het onderspit delft maar ook in haar eigen graf begraven wordt als alleen eiwitten onderwerp van onderzoek worden. Onder het motto 'wie het grote niet eert, is het kleine niet weert', wordt nagedacht hoe deze ontwikkeling te stuiten.

Fysiologie, het vakgebied nationaal

In Nederland zijn er acht afdelingen Fysiologie, ieder Universitair Medisch Centrum kent er tenminste één. Daarnaast vindt er dikwijls ook sterk fysiologisch getint onderzoek plaats op andere afdelingen binnen de UMC's. Hieronder vallen

pre-klinische afdelingen als Medische Fysica, Celbiologie & Histologie, Anatomie en Embryologie en Biochemie en klinische afdelingen als de Neurofysiologie, Farmacologie, Chirurgie en diverse geledingen binnen de Interne Geneeskunde. Bovendien vindt fysiologisch onderzoek plaats op ander faculteiten. Als voorbeelden mogen de Biologie en de Diergeneeskunde dienen. Het punt dat ik maar wil maken is dat Fysiologie de moeder is van vele dochters en halfdochters.

Fysiologie, de afdeling

In mijn afdeling is het wetenschappelijk onderzoek ondergebracht in drie onderzoekslijnen. De rode draad is werking van hart en bloedsomloop onder normale en pathologische omstandigheden.

Onderzoek

'Celoxygenatie'

De werkgroep van mijn collega prof. Can Ince en staflid dr. Otto Eerbeek houdt zich bezig met cardiovasculaire aspecten van 'peri-operatieve' geneeskunde. Zij werken aan een veelvoorkomend ernstig klinisch probleem op de Intensive Care Geneeskunde, namelijk hoe het komt dat bij de behandeling van bloedvergiftiging door bacteriën, kortweg 'sepsis', ondanks toediening van voldoende zuurstof, weefsels het toch benauwd blijven hebben. Doel van het onderzoek is uit te vinden hoe onder normale omstandigheden weefsels van zuurstof worden voorzien, om daarna na te gaan hoe dit zuurstofgebrek in patiënten met sepsis het beste te corrigeren is. De aanpak bestaat uit proefdieronderzoek en het ontwikkelen van technieken om zuurstof in het *milieu intérieur* van mensen en het hart betrouwbaar te meten.

'Fysiologie en pathofysiologie van de circulatie'

De afdeling Fysiologie heeft een langbestaande traditie van nauwe samenwerking tussen kliniek en integratieve fysiologie. Zelfs al voor de verhuizing naar het geïntegreerde AMC kreeg dit gestalte in een formele werkgroep waarbij de fysiologen

Cees Borst, Lennart Bouman en John Karemaker, de cardioloog Ad Dunning en de internist Tontin van Leeuwen aan de wieg hebben gestaan. De traditie wordt op dit moment voortgezet in de werkgroep 'Fysiologie en Pathofysiologie van de circulatie' dat de studie van bloeddrukregeling in brede zin tot onderwerp heeft. Het onderzoek in deze richting heeft het AMC in het centrum van aandacht gebracht bij de studie van alledaagse, maar soms levensbedreigende problemen als flauwvallen. Overmatig zweten op een zomerse dag, opstaan uit een warm bad of opstaan na langdurig hurken, kunnen alledrie duizeligheid veroorzaken. Dit is een normaal verschijnsel dat bij de ene mens echter sneller optreedt dan bij de andere. Ruimtevaart is een ander, zij het niet alledaags, voorbeeld van een omstandigheid die duizeligheid en flauwvallen tot gevolg kan hebben. De studies van dr. John Karemaker naar de bloeddrukregeling hebben ertoe geleid, dat in dit jaar tien toekomstige astronauten zich in ons laboratorium van de Fysiologie hebben laten testen door drs. Janneke Gisolf op een bijzondere, zelfontwikkelde kieptafel. De praktische implicaties van dit onderzoek gaan ver: niet alleen is het op de grond krijgen van de *Space Shuttle* afhankelijk van het goed functioneren van de hersenfunctie van de piloot. Ook geeft verbeterd inzicht in het samenspel van hersendoorbloeding en zwaartekracht uiteindelijk beter zicht op welke erfelijke- en omgevingsfactoren maken dat de één wel en de ander niet bij een beetje zweten al niet meer langere tijd rechtop stil kan blijven staan.

Naast bloeddrukregeling speelt natuurlijk ook de kwaliteit van de bloedvaatwand een belangrijke rol bij de Fysiologie en Pathofysiologie van de circulatie. In het AMC worden daarom binnen verscheidene onderzoeksprojecten vaatwandeigenschappen bij verschillende ziekteprocessen gevolgd. Hierbij wordt innovatieve software gebruikt die door de afdeling Fysiologie speciaal voor dit doel door drs. Wim Stok werd ontwikkeld.

'Cellulaire aspecten van de hartfunctie'

Het Fysiologisch Laboratorium heeft een lange traditie van electrofysiologisch onderzoek aan hartcellen. Een deel van het onderzoek richt zich van oudsher op de processen die de normale vorming van elektrische prikkels in het hart tot stand brengen en de vagale beïnvloeding daarvan. Het zal mijn voorgangers deugd doen dat thans in geïsoleerde cellen uit de sinusknoop van het konijn onder meer de rol van calciumionen bij de vorming van elektrische prikkels wordt bestudeerd door

dr. Verheijck en drs. Jan Zegers. Calcium is het sleutel-ion voor de regeling van zowel de elektrische als de pompactiviteit van het hart. Met behulp van een investeringssubsidie van NWO, is apparatuur ontwikkeld waarmee gelijktijdig de elektrische veranderingen en de daarmee samenhangende veranderingen van de calciumconcentratie in het celinwendige in beeld kunnen worden gebracht.

In de laatste jaren is ons onderzoek verschoven naar het uitpluizen van wat er gebeurt als een gezond hart ziek wordt. Zo onderzoeken wij de verschillen tussen een gezond hart en een fladderend hart, dus als het normale ritme uit het hart gegrepen wordt.

Drs. Veenstra samen met de hoofdanalist Jan Bourier, en Gaby Abdesselem bestuderen het mechanisme van boezemfladderen oftewel boezemfibrilleren. Boezemfibrilleren is de meest voorkomende hartritmestoornis. Er is sprake van een ritmestoornis als het hart te snel of te langzaam samentrekt of als de boezems en kamers niet in de juiste volgorde of onregelmatig samentrekken. Boezemfibrilleren komt vooral voor bij oudere mensen. De aandoening kent een aantal gemene, invaliderende complicaties. Hoe boezemfibrilleren nu precies bij ouderen ontstaat is weinig onderzocht. Dat kennishiaat willen drs. Thijs Veenstra en Jan Bourier graag opvullen. Zij werken hiertoe samen met de Experimenteel Cardioloog dr. Ruben Coronel.

Voor hun onderzoek worden verouderde konijnen gebruikt aangezien de elektrische eigenschappen van hun hartboezems sterk lijken op die van de mens. Net zoals huidweefsel van structuur verandert tijdens veroudering gebeurt dat ook met boezemspierweefsel. Deze structurele veranderingen beïnvloeden op nog onbekende wijze de elektrische eigenschappen van de boezems. Maar metingen aan hele geïsoleerde hartjes en de daaruit geïsoleerde cellen moeten klaarheid brengen.

De tweede poot in het onderzoek wordt gevonden in de samenwerking met de groep van de Amerikaanse prof. Dan Roden. Zijn groep heeft muizen zodanig gemanipuleerd dat het gen dat codeert voor een bepaald type ionkanaal is uitgeschakeld. In deze muisjes ontstaat gemakkelijk boezemfibrilleren, zelfs als zij nog jong zijn. Dr. Verheijck is samen met de andere onderzoekers bijzonder geïnteresseerd om met behulp van dit muizenmodel door te dringen tot de moleculaire mechanismen van het boezemfibrilleren. Maar een minstens net zo belangrijke *spin-off* van dit onderzoek is natuurlijk steeds informatie over de normale functie van het ionkanaaleiwit.

Wij bestuderen ook de verschillen tussen een gezond hart en een falend hart, dus als de vitaliteit uit het hart gegrepen wordt. Er is sprake van hartfalen als het hart niet meer in staat is al het toegestroomde bloed weg te pompen, of het lichaam te voorzien in een verhoogde vraag naar bloed. Een falend hart is vergroot.

Tijdens hartfalen is het mogelijk dat de elektrische impulsvorming buiten de sinu-atriale knoop gevormd wordt. Dit laatste heet 'buitenknoopse' ofwel 'ectopische' prikkelvorming. De buitenknoopse prikkelvorming kan leiden tot het ontstaan van weer andere, soms levensbedreigende ritmestoornissen. Dr. Verkerk onderzoekt de cellulaire mechanismen van deze prikkelvormingsveranderingen in een konijnenmodel. Steeds meet hij de elektrische prikkels die in normale hartcellen op te wekken zijn om vervolgens in die hartcellen een ziekelijke situatie na te bootsten en te kijken hoe de elektrische prikkel verandert. Met dr. Antoni van Ginneken onderzoekt dr. Verkerk met behulp van de zogenaamde *model clamp*-techniek van dr. Ronald Wilders hoe 'buitenknoopse' prikkelvorming voortgeleid kan worden naar de kamers.

Kern van het onderzoek van Ronald Wilders is het opstellen en implementeren van (computer)modellen die de electrofysiologische eigenschappen van hartcellen beschrijven. Met deze modellen voeren wij computersimulaties uit om tot een beter begrip te komen van de functionele implicaties van experimentele waarnemingen. Ik geef een voorbeeld: Bij hartfalen veranderen de eiwitten die betrokken zijn bij de doorgifte van de elektrische prikkel tussen naburige hartcellen. Vrij algemeen wordt verondersteld dat de waargenomen 30-40% afname van hun aantal aanleiding geeft tot ritmestoornissen doordat de cellen de elektrische prikkel nu minder goed aan elkaar kunnen doorgeven. De computersimulaties van Dr. Wilders maken dat echter onwaarschijnlijk. Dus kunnen de experimentele onderzoekers zich beter op de andere eiwitten richten als zij er achter willen komen waarom hartritmestoornissen in falende harten relatief gemakkelijk ontstaat.

Tenslotte bestuderen wij ook de verschillen tussen een gezond hart en een hart waaruit zuurstof gegrepen is, zoals bij een hartinfarct. Niet alleen de elektrische eigenschappen worden bemeten maar ook de regeling van zuurgraad van het celinwendige. Dit is onderzoek van drs. Marcel van Borren in mijn groep in samenwerking met de Experimenteel Cardiologen dr. Ton Baartscheer en dr. Jan Fiolet.

Het handhaven van een neutrale zuurgraad van het celinwendige is cruciaal voor het goed functioneren van de hartcellen. Een lage, dat wil zeggen zure zuurgraad etst de eiwitten in en op de cellen net zoals accuzuur etsend kan zijn. Maar ook een

hoge, dat wil zeggen basische, zuurgraad is etsend net zoals de korreltjes gootsteenontstopper etsend kunnen zijn. Het celinwendige wil het allerliefst een neutrale zuurgraad handhaven, dat is de zuurgraad van water. Om aan deze eis te voldoen bezitten hartcellen verschillende soorten eiwitten in hun membraan die zuur-base transporters worden genoemd. Hierin kunnen we twee categorieën onderscheiden namelijk de 'zuurverwijderaars' en de 'baseverwijderaars'. Zuren hebben dus bazen, en basen moeten het bezuren. Voordat ze hun etsende werk kunnen doen wordt het zuur namelijk door middel van natrium-zuur (Na^+/H^+)-uitwisseling subiet uit de hartcel verwijderd. Het zuur gaat het celinwendige uit, terwijl er Na^+ ionen voor in de plaats komen. Als dat maar langzaam genoeg gebeurt zijn die binnenkomende Na^+ ionen niet schadelijk voor de cel en zal de cel deze Na^+ ionen weer naar het *milieu intérieur* pompen met behulp van een ander eiwit. En voordat basen gevaarlijk kunnen worden, worden zij op soortgelijke wijze verwijderd.

We kunnen in het laboratorium op ingenieuze wijze naar de zuurgraad van cellen kijken door een kleurstof in het celinwendige te brengen. Die kleurstof verandert net als lakmoes van kleur als de zuurgraad verandert. Door nu de cel kortstondig te belichten en naar de kleur van het celinwendige te kijken, kunnen we de zuurgraad van het celinwendige heel goed meten. Fysiologen belichten het leven. En weet u het nog? Het leven was een lichtflits tussen twee eeuwigheden duisternis, nu dat valt wel mee. De lichtflits duurt een fractie van een seconde, en de twee eeuwigheden duisternis duren in het laboratorium precies drie seconden. Op deze wijze kunnen we de zuurgraad van het celinwendige meten over een periode van enkele uren.

In die periode kunnen we de hartcel in de gezonde toestand bemeten en dan vervolgens benauwd maken. We kunnen dus een hartinfarct nabootsen, 'hartstikke de hartcel laten stikken'. Het eerste wat er dan gebeurt is dat de cel niet meer klopt en een beetje krimpt. Ik wil u echter meenemen naar het fascinerende vervolg van de proef, namelijk als de cel weer zuurstof terugkrijgt. Er gebeurt dan iets paradoxaals. De inmiddels verkorte cel komt dan verder in de problemen. De hartcel verliest zijn herkenbare vorm en wordt een soort propje dat vrijwel zeker niet meer in de oude werkzame staat kan terugkeren. Dat is natuurlijk een nare situatie. De therapie voor een hartinfarct in het ziekenhuis is om het stolsel in de kransslagaderen zo snel als mogelijk te verwijderen. Wie had er ooit gedacht dat daardoor hartcellen juist verder in de problemen komen? Natuurlijk is het verwijderen van het stolsel de allerbeste therapie om de weefselschade voor het hart te beperken. Maar

zouden dokters nog meer weefsel kunnen redden als zij wisten waardoor die zogenaamde 'reperfusieschade' optreedt? Dat is nu wat wij onderzocht hebben en hier is wat wij vonden.

Als de hartcel het benauwd krijgt produceert deze van de weeromstuit zuur. Dat zuur wordt echter niet direct weggewerkt omdat de zuurverwijderaars door het zuurstofgebrek traag zijn gaan werken. Wordt nu het zuurstoftekort van de hartcel opgeheven dan komt de stofwisseling pijlsnel op gang. De cel snakte immers naar adem. Bij dat proces, zo ontdekten wij, komt opnieuw zuur vrij en wel tamelijk veel. Tegelijkertijd gaan de natrium-zuur-uitwisselaars zich enorm uitsloven om dat vrijgekomen zuur weg te werken en ze verdubbelen hun ijver. Zuur supersnel eruit maar nu ook supersnel Na^+ erin. Er komt in slechts drie minuten zoveel Na^+ in het celinwendige dat eiwitten die het samentrekken van de hartcel verzorgen, overspannen raken en de cel kapot trekken.

Nu bestaan er geneesmiddelen die natrium-zuur (Na^+/H^+)-uitwisseling remmen maar ze werken niet zo goed als verwacht. Wij weten nu waarom. Die stoffen zijn slechts werkzaam in de eerste minuten na het openen van de verstopte kransslagader. Daarvoor zijn ze zinloos, daarna ook. Het liefst moet dat geneesmiddel al op de plek van het infarct zijn als de afgesloten kransslagader wordt heropend. En dat is nu juist de moeilijkheid. Om de natrium-zuur (Na^+/H^+)-uitwisselaar blokkerende stof daar te krijgen heb je een intacte bloedtoevoer naar het hart nodig en dat is er nu juist niet. Maar met de informatie uit onze proeven puzzelen we verder om het probleem van de reperfusieschade op te lossen.

Toekomstplannen onderzoek

Dames en heren, het moge duidelijk zijn dat alledrie de onderzoekslijnen van mijn afdeling zich bezighouden met de gezonde Fysiologie en met de Fysiologie van ziek worden. In alledrie de onderzoekslijnen is er intensieve samenwerking met klinische en pre-klinische partners. Twee lijnen zijn integratief fysiologisch bezig, de derde cellulaire en moleculair fysiologisch. Als zodanig heeft de afdeling geprofiteerd van de voorsprong die door de integratie van academische ziekenhuis en faculteit is verkregen in de interactie tussen patiëntenzorg, klinisch wetenschappelijk onderzoek en fundamentele research. Er daarbij sluiten wij dus goed aan bij de strategische doelstellingen van het AMC-UvA voor de periode 2002-2005. Om de

wisselwerking tussen patiëntenzorg, klinisch wetenschappelijk onderzoek en fundamentele research verder te versterken is het mijn plan om deel te nemen aan de vorming van het Hartfaalcentrum. Hierin worden de experimentele krachten van drie afdelingen gebundeld, te weten die van de Anatomie en Embryologie geleid door prof. Moorman en die van de Cardiologie geleid door prof. Lie met in haar verlengde de Experimentele Cardiologie geleid door prof. Wilde. Het werken in een multidisciplinaire setting sluit goed aan bij het instellingsplan van de Universiteit van Amsterdam 2003-2006. De Anatomie en Embryologie onderzoekers zijn zeer bedreven in moleculair biologische technieken waarmee genen en de eiwitten die zij coderen, gemanipuleerd kunnen worden. De Cardiologen lopen in hun dagelijkse praktijk tegen ziektebeelden aan waarvan de oorzaak niet helemaal of helemaal niet begrepen wordt. Als wij met hen gaan samenwerken dan herstellen we een situatie die reeds bij de antieke artsen aanwezig was: arts/fysioloog/anatoom waren verenigd in één persoon. tweeduizend jaar later worden zij, op het AMC althans, verenigd, herenigd is misschien een beter woord, in het Hartfaalcentrum. De samenwerking tussen de Fysiologie en Experimentele Cardiologie heeft reeds een aantal mooie publicaties opgeleverd en er staan er meer op stapel. De samenwerking tussen de Fysiologie en Anatomie en Embryologie heeft tot mijn genoegen een prestigieuze subsidie opgeleverd. Zo ziet de samenwerking tussen de Fysiologie en de Anatomie en Fysiologie er dus uit.

Onderwijs

Van onderzoek naar onderwijs. De afdeling Fysiologie verzorgt onderwijs in vier verschillende opleidingen: Geneeskunde, Medische Informatiekunde, Tandheelkunde en Medische Biologie. Maar liefst de helft van de stafleden is op enig moment bezig met onderwijs. Dr. Bert Zwaagstra is voltijd bij het onderwijs betrokken en met name bij de organisatie en uitvoering van de vele practica die wij verzorgen.

In het Geneeskunde- en Tandheelkundeonderwijs heeft Fysiologie niet alleen een sterk dragende maar ook een unieke brugfunctie. Onderwijs in de Algemene Fysiologie leert de student universele functies en verrichtingen van cellen. Dit onderwijs slaat een brug naar de cellulaire pathologie. Speciële Fysiologie onderwijst de student in de functies van weefsels en organen en de daarmee samenhangende homeostatische regelmechanismen. Dit onderwijs slaat een brug naar de ziekteleer.

Zowel in de Algemene als Speciële Fysiologie maakt de student kennis met functies van eiwitten en andere moleculen in het lichaam. Dit onderwijs slaat een brug naar de farmacologische therapie van de ziekten. Ik zal niet moe worden bij voortduring tijdens mijn onderwijs of tijdens onderwijsbijeenkomsten de klinische of medisch relevante context van ons fysiologieonderwijs aan te geven of te benadrukken. Ik breng dit het liefst in de praktijk door samen met mijn klinische en pre-klinische collegae onderwijs te geven in dezelfde ruimte op hetzelfde moment en voor hetzelfde cohort studenten, zoals nu in blok 13 gebeurt.

Dames en heren studenten, ik weet het wel, efficiënte tijdsbesteding is voor u noodzakelijk. Het studentenleven kenmerkt zich door het leggen en verkennen van zeer tijdrovende relaties. Niet alleen met docenten, maar ook met werkgevers, met andere studenten, met geliefden en *last but not least* met Amsterdam. Onderwijs over het leven krijgt concurrentie van het leven. Een van de uitdagingen van het onderwijs is deze concurrentieslag te erkennen, aan te gaan en te winnen.

De ontwikkelingen in de Fysiologie namen ten tijde van de Renaissance een grote vlucht toen men mondelinge 'overlevering' als bron van kennis verliet en terugkeerde naar eigen observaties en het opzetten van logische redeneringen over hetgeen men zag. Ik beloof u dat ik het fysiologisch onderwijs op precies deze leest zal schoeien. Ik wil u de fascinerende problemen van de Fysiologie voorleggen en best uitleggen, maar niet gelijk. Ik zou u namelijk het intellectuele genoegen van het zelfstandig doorgronden van de geheimen van het stoffelijke leven niet willen ontnemen. Studenten, stof zijt gij, en tot studiestof zult gij wederkeren. Ik verwacht van u dat u mij en mijn stafleden steeds zult vragen waar al die feiten en details over de werking van eiwitten, cellen en weefsels toch in vredesnaam goed voor zijn. Dan zullen de fysiologen nimmer de integratieve fysiologie uit het oog verliezen.

Dankwoord

Dames en heren ik ben aan het einde van mijn oratie gekomen en kom ik nu toe aan het dankwoord. Leden van het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam, leden van de Raad van Bestuur in het bijzonder de huidige en voormalige voorzitter. Ik dank u voor het gestelde vertrouwen in een jonge fysioloog maar ook voor de steun aan mijn discipline en aan mijn afdeling. De levensverrichting die u kenmerkt is: 'het hart hebben'. Leden van het divisiebestuur, hooggeleerde Huug

Obertop, mijn dank gaat uit naar de soepele wijze waarop jullie de afdeling tegemoet treden. De levensverrichting die u kenmerkt is: 'het laten vallen van het kwartje'. Hooggeleerde Boeles, beste Jaap, hooggeleerde Bouman, beste Lennart, als opvolger in de rij Boeles Bouman ben ik mij bijzonder bewust van de verantwoordelijkheden die mijn functie met zich meebrengt. Jullie zijn fysiologen in hart en nieren en hebben de afdeling op meer dan voortreffelijke wijze door roerige tijden geloodst. Lennart ik dank jou in het bijzonder voor de ruimte, instructies en adviezen die ik van je heb gekregen in onderwijs en onderzoek. Ze waren niet aan dovemansoren gericht.

Ook met ontzettend veel respect denk ik aan mijn promotores. Hooggeleerde Verveen, beste Bert, ik heb mijn wetenschappelijke hart opgehaald in jouw 'sub A'. Hooggeleerde Ypey, beste Dick, jij hebt mij indertijd op het spoor van de Fysiologie gezet. Met genoegen en een beetje weemoed denk ik terug aan al die uren waarin wij op servetjes wetenschappelijk problemen analyseerden. Van RC-circuits naar resorberende botcellen. Jij draagt jouw hart op de juiste plaats.

Mijn collega-docenten en medewerkers van de 'onderwijsgang' wil ik bedanken voor de voortreffelijke samenwerking voor tijdens en na mijn periode als voorzitter van het Onderwijsinstituut Medische Informatiekunde. Een bijzonder woord van dank voor hooggeleerde De Visser, indertijd met hart en ziel in het hart van de onderwijsinstituut Geneeskunde. Van Marianne heb ik de fijne kneepjes van het managen van bestuurlijk grote processen geleerd. Een bijzonder woord van dank ook aan de hooggeleerde Van Noorden. Onze samenwerking op onderwijsgebied is een nimmer opdrogende bron van inspiratie. Ron, de levensverrichting die jou kenmerkt is: 'de mond over te laten lopen waar jouw hart vol van is'.

Dames en Heren medewerkers van de afdeling Fysiologie. Jullie hebben in de afgelopen jaren bergen werk verzet om de twee kerntaken van de afdeling Onderwijs en Onderzoek op rolletjes te laten verlopen. Soms liep het wat stroever soms wat soepeler maar we zijn op de goede weg. Ons onderwijs is uitstekend en ons onderzoek ook. We publiceren in hoogstaande tijdschriften en halen prestigieuze subsidies binnen. We staan evenwel op de drempel van een nieuwe periode. In het onderwijs de bachelor/master structuur en een curriculumherziening in het verschiet. In het onderzoek de vorming van het Hartfaalcentrum. Nu, meer dan ooit, zijn jullie positieve instelling en kritische geest gewenst om de processen goed te volbrengen. Jullie hebben hart voor de afdeling en dat geeft mij een goed gevoel.

Lieve ouders, wie had kunnen bevroeden dat jullie eerstgeborene op steenworp afstand van zijn geboorteplek ooit nog eens zou oreren? Héél hartelijk dank voor de kansen en de mogelijkheden. Het voelt goed in jullie beider harten gesloten te zijn. Lieve, lieve José, het leven met jou gedeeld, verdubbelt in alle denkbare opzichten. Jij weet op jouw eigen bijzondere wijze de weg naar het hart, mijn hart te vinden. Lieve Neline, nu heb je eens een spreekbeurt van pappa gehoord over het hartje. Lieve Tim, ondertussen heb je vast gezien dat er veel meer grote mensen in Zorro-pakken zitten.

Dames en heren, de reis is ten einde, ik hoop dat u onderweg wat geleerd heeft, mijn oratie was mij in elk geval uit het hart gegrepen.

Ik heb gezegd.