Het einde van de klinische blik…

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

Omslag: Nauta en Haagen, Oss
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 348 6
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2004

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.o. 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.

Het einde van de klinische blik…

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Kinderimmunologie
aan de Universiteit van Amsterdam
op woensdag 17 maart 2004

door

Taco Kuijpers

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

'Het werd tijd', hoorde ik zeggen. 'Ik had het altijd al gedacht.' Zo sprak een moeder. Er was een diagnose gesteld bij haar dochter, de zuster van een patiënt die ik al langer onder mijn hoede had. Het ging nu dus niet om haar zoon, de patiënt, maar om diens zuster.

De jongen zelf werd al vanaf zijn eerste levensjaar behandeld vanwege een agammaglobulinemie. Agammaglobulinemie is een immunologische aandoening die we al ongeveer 50 jaar kennen en die eruit bestaat dat iemand geen antistoffen kan maken. Antistoffen zijn een soort smaakmakers om micro-organismen zichtbaar en verteerbaar te maken (door het proces van opsonisatie), en deze antistoffen ontbreken bij agammaglobulinemie. De smaakmakers maken het mogelijk dat een aantal typen witte bloedcellen, de 'fagocyten' genoemd, de binnendringende ziekteverwekkers herkennen en opruimen. Deze jongen krijgt al zijn leven lang elke drie weken opnieuw een infuus met antistoffen. Af en toe, als die zogeheten 'intraveneuze immuunglobulinen' niet genoeg bescherming bieden, gebruikt hij antibiotica tegen een invasieve longinfectie veroorzaakt door gekapselde bacteriën, meestal pneumokokken.

Hoewel het wat vreemd overkomt, was deze moeder zeer tevreden en opgelucht met de diagnose die ik bij haar dochter stelde. Haar zoon had iets dat ze al geheel had geïncorporeerd in haar dagelijks leven, maar over die dochter zat ze van tijd tot tijd ook in. En nu werd haar voorgevoel bevestigd.

De diagnose die bij haar dochter werd gesteld, was echter van een geheel andere orde dan die bij haar zoon, en ook nog eens een heel bijzondere. De dochter bleek een tekort te hebben aan een eiwit dat een essentiële functie heeft in de afweer tegen mycobacteriën (waarvan de bekendste soort de tuberkelbacil is die TBC veroorzaakt) én tegen banale salmonellastammen, zoals de *Salmonella typhimurium* (die bacteriestam waarvan bejaarden nogal eens last krijgen als er rauwe ei wordt ver-

werkt in de keuken van een willekeurig verzorgingstehuis: 'Heerlijk toch die bavarois').

Deze dochter is niet bejaard en heeft veel last gehad van salmonella, en niet in de vorm van een simpele buikloop, maar van een bloedvergiftiging en een veretterende lymflier in de hals, jaren voordat ze voor het eerst op mijn poli verscheen. Twee verschillende ziekten binnen één familie, wie houdt daar nog rekening mee?

Deze voorbeelden dienen om aan te geven dat de kinderimmunologie een *breed georiënteerd* vak is, waarbij je een goed oor moet hebben voor het verhaal van de patiënt, de gebeurtenissen en de anamnestische gegevens die met infecties te maken hebben – en dan vooral de telkens terugkerende of uitzonderlijke infecties en presentaties. Er kan een voorlopige diagnose worden gesteld op basis van een aantal gegevens, maar in sommige gevallen hoef je de patiënt niet zelf gezien te hebben en kan er een diagnose worden gesteld met een klinische blik op afstand.

De kinderimmunologie heeft een rijk verleden. Met Brutons beschrijving in 1952 van de eerste jongens met agammaglobulinemie, en de daaropvolgende vinding van Cohn om de agammaglobulinemie te behandelen met antistofconcentraten uit plasma van één of meer donoren, werd de kinderimmunologie plotseling een echt 'vakgebied'.

Maar *is* kinderimmunologie eigenlijk wel een zelfstandig 'vakgebied'? Afgaand op de uitroep 'het werd tijd' van de eerdergenoemde moeder zou ik gerustgesteld moeten zijn. Inderdaad zien kinderimmunologen een hoop patiënten waarbij het makkelijk is een duidelijke diagnose te stellen die alleen te maken heeft met de afweer. Overigens gebiedt de eerlijkheid te zeggen dat de diagnose ten tijde van de veretterende lymfklier nooit gesteld had kunnen worden, want men had toen nog geen enkel idee van het bestaan van een moleculaire diagnose, zoals een IL-12-receptordefect, wat de afwijking bij de dochter is. Veel patiënten hebben een ernstig bijkomend lijden of dermate ernstige symptomen, die bovendien soms zo complex zijn, dat er van een syndroom gesproken wordt. Multidisciplinair overleg en behandeling zijn voor de kinderimmunoloog dus vanzelfsprekend.

Dus als we de vraag beter formuleren, luidt deze: is kinderimmunologie wel een *zelfstandig* vakgebied? Mijn antwoord moet wel 'ja' zijn, dat begrijpt u, want u zit hier allen natuurlijk niet voor mij alleen. Er zijn voldoende argumenten voor deze stellingname aan te voeren. Ondanks het historische gegeven van Bruton en zijn na-

volgers blijft het systematisch en gericht zoeken, het uitsluiten en nagaan van alternatieve diagnosen, *een vak apart*. 'Je moest er maar net aan gedacht hebben.'

Er bestaan inmiddels meer dan 130 genetisch gekarakteriseerde immuundeficiënties die we in overweging kunnen nemen. In deze waaier aan moleculaire opties is het *een vak apart* om op zoek te gaan naar de meest waarschijnlijke optie. Door collega De Vries en mijzelf is ooit een systematische aanpak voorgesteld in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, en hoewel de aanpak hier en daar aan aanpassing toe is, blijft de indeling en werkwijze volgens dit relatief eenvoudige stroomdiagram van grote praktische waarde. Het werkt goed, tot op zekere hoogte...

Juist bij die 'zekere hoogte' krijgt de kinderimmunologie de statuur van een volwaardig 'academische vak'. Het zijn namelijk vaak de kleine nuances uit aanvullend specialistisch laboratoriumonderzoek die een diagnose plotseling onwaarschijnlijk maken. Soms wijst een klein maar essentieel detail erop dat het eigenlijke afweerprobleem in een ander type afweercel of eiwit ligt dan vooraf op klinische gronden voorondersteld werd. Die verschillen bepalen uiteindelijk de definitieve diagnose en óók de eventuele therapeutische consequentie. Die consequentie kan betekenen dat een beenmergtransplantatie al dan niet nagestreefd moet worden, of dat er genoeg alternatieve opties voor behandeling mogelijk zijn, hoe ingewikkeld ook!

Kinderimmunologie, een basisvak

Als kinderimmunologie dan een zelfstandig vakgebied is, hoe kan je dat vak dan leren?

Een scheidend collega heeft eens gemeend dat je als 'academisch arts' een schaap bent, een schaap met vijf poten. Die vijf poten heten in jargon: kliniek, onderwijs, onderzoek, management en budgettaken (dan wel budgetbewaking). Dat is de beleving na vele jaren trouwe dienst. Ik wil graag bij het begin beginnen en meen dat het belangrijkste uitgangspunt van de kinderimmunoloog is om te proberen een zo goed mogelijke basisarts te zijn.

De toekomstige geneeskunde wordt regelmatig geschetst als een wereld waarin de patiënt gereduceerd is tot een *total-body-scan* en een 'chip' voor de totale genetische informatie op de chromosomen van de patiënt, of het aflezen hiervan als boodschapper RNA. Dit toekomstperspectief lijkt mij een volstrekt mechanistische en – op zijn minst – ongenuanceerde kijk op de geneeskunde.

Steeds meer neigt men ertoe de patiënt te nivelleren tot een product van bits en bites en in zekere zin is dat een houding die de tijdgeest weerspiegelt en de uitwisselbaarheid van gegevens vereenvoudigt. In PubMed, een zoekmachine voor alle gepubliceerde *peer-reviewed* medische literatuur vanaf 1966, kon tot voor kort geen enkele referentie gevonden worden die eenduidig het belang van het lichamelijk onderzoek ondersteunt of bewijst.

Dat vaardigheden en ervaring van belang zijn, werd recentelijk beschreven door Brendan Reilly in het toonaangevende medische vakblad *The Lancet* onder de titel 'Physical examination in the care of medical in patients', in het oktobernummer van 2003. Brendan Reilly beschrijft in dit artikel dat het lichamelijk onderzoek van essentiële waarde is. Lichamelijk onderzoek bestaat uit inspectie, percussie, palpatie en auscultatie – kijken, kloppen, voelen en luisteren – met eventueel aanvullende lichamelijke testen aan bed. De opzet van de studie was eenvoudig. De auteur onderzocht zelf alle patiënten die met een acute diagnose – zoals die door artsassistenten of eerstehulpartsen werden gesteld – voor behandeling waren opgenomen op zijn afdeling opnieuw. Het betrof een algemene afdeling van de Inwendige Geneeskunde, zonder eerstehartbulp, intensive care of aparte HIV-unit. De studie liep gedurende de gehele maand januari van het jaar 2002. Daarbij werden de bevindingen als 'kritisch' gekenmerkt indien deze zogeheten *pivotal findings* – de fysisch-diagnostische bevindingen bij het lichamelijke onderzoek – tot een radicaal andere diagnose en behandeling leidden. Zulke kritische bevindingen werden bij 26 van 100 achtereenvolgende patiënten gedaan.

'Dat valt niet mee', zullen enkelen onder u misschien denken; anderen denken 'dat valt nog wel mee', afhankelijk van het feit of u patiënt of arts bent.

De gehanteerde definitie van *pivotal finding* was zeer nauwkeurig geformuleerd: de bevindingen moesten leiden tot een radicaal andere diagnose en behandeling! Als voorbeeld geef ik het geval van de longontsteking die tevens gepaard ging met een ontsteking van de pleurabladen – de vliezen rond de longen – en die bij auscultatie – het luisteren met de stethoscoop – niet was opgemerkt, alhoewel die in principe bij gedegen lichamelijk onderzoek vastgesteld had kunnen worden. Die bevinding betrof *geen pivotal finding*, want de behandeling – namelijk het toedienen van antibiotica – bleef dezelfde.

De sceptici onder u zullen nog zeggen: 'Dat verschil van 26 is logisch, want er is al meer informatie bekend over de patiënt door het ingezette vervolgonderzoek.' Maar… de onderzoeker ging eerst zelf oordelen alvorens zijn bevindingen te verge-

lijken met de (inmiddels) bekende gegevens. Bovendien vond zijn lichamelijk onderzoek binnen 7 uur na opname plaats – met toestemming van de medisch ethische commissie, zonder de noodzaak van *informed consent* van de patiënt. Een beoordelingscommissie van drie oudere artsen sprak zich vervolgens uit over de classificatie van de verschillen tussen de bevindingen bij elke patiënt. De classificatie bestond uit herkenbaarheid (*discoverable*) – hetgeen de consequenties voor de patiënt minder ernstig maakt omdat de juiste diagnose toch wel gesteld zou worden – en bevestiging (*validated*) met behulp van vervolgonderzoek door een subspecialist – bijvoorbeeld de oncoloog in geval van een gezwel –, hetgeen de bevinding minder subjectief maakt.

In 7 van de 26 *pivotal findings* was sprake van een kritische wijziging in het beleid (*validated, not discoverable*) die niet gevonden zou zijn door het ingezette vervolgonderzoek, waaronder beeldvorming. Denkt u hierbij bijvoorbeeld aan het onvermogen van de *total-body-scan*. In de resterende 19 *pivotal findings* was sprake van bevindingen die toch wel gevonden zouden zijn tijdens het vervolgonderzoek bij acht patiënten. Daarbij verwijs ik in het bijzonder naar de patiënt wiens lever sterk vergroot was, iets wat bij de echografie van de buik toch wel aan het licht zou komen. In vijf was de diagnose niet gevalideerd noch herkenbaar en in zes gevallen herkenbaar maar betwist.

Deze eerste studie, een studie naar de waarde van het lichamelijk onderzoek, is interessant en van groot belang. Ik zal u uitleggen waarom. De huidige techniekgedreven ontwikkeling in de geneeskunde neemt onmiskenbaar en onvermijdelijk een grote vlucht. Daar is op zich niets mis mee – en ik zou niet de indruk willen wekken dat we terug moeten naar de oude praktijk. Maar de studie betekent dat het doen van lichamelijk onderzoek en het hebben van ervaring hierin een absolute meerwaarde hebben en een *essentiële* bijdrage leveren aan de diagnose en behandeling van een patiënt. De klinische blik is de 'interpretatie' van een combinatie aan gegevens: het verhaal of de anamnese, het lichamelijk onderzoek en de ervaring.

Het is in dit verband aardig op te merken dat de werkdiagnose bij een meisje dat werd opgenomen in ons ziekenhuis bij wie de ontlasting uit haar vagina kwam, gesteld werd door een kinderchirurg. Het euvel was te wijten aan een fistel – een onnatuurlijke doorgang – tussen haar vagina en endeldarm, zoals de kinderarts zelf ook al had verondersteld. Kort daarvoor had zij een periode van een mogelijke darmgriep doorgemaakt. Terwijl de diagnostiek erop gericht was om een aangeboren immuunstoornis bij de eerdere virusinfectie van de darmen rond te krijgen,

voegde de kinderchirurg ons toe dat het hier ging om een afweerprobleem. Hij had dit soort problemen in Afrika gezien; of we aan AIDS hadden gedacht? Het bleek dan weliswaar een aangeboren defect te zijn, maar de kinderchirurg had absoluut gelijk in zoverre het een ernstige afweerstoornis betrof. Ervaring…

Terugkomend op de betekenis van de studie van Brendan Reilly is het van evident belang te benadrukken dat die *total-body-scan* en hypermoderne chiptechnologie voor de interpretatie van de verkregen patiëntengegevens volledig aangewezen blijven op de klinische blik. Dat geldt voor de klinische praktijk en voor de medisch-wetenschappelijke studies.

Veel onderzoek uit voorafgaande jaren is gekleurd door onvoldoende beschikbaarheid van nauwkeurige klinische of anamnestische gegevens. Die gegevens bepalen in grote mate of een patiënt wel of niet behandeld moet worden op de éne of op een geheel andere wijze, en of een patiënt (bij onderzoek) wel of niet in een bepaalde categorie valt. Significantie staat en valt met de basis, en de basis wordt bepaald door een juiste klinische blik.

In de Verenigde Staten, het medisch Mekka voor velen, vindt nog slechts 25% van een artsenexamen plaats met, en aan de hand van, een patiënt. Deze situatie wordt gezien als een dramatische ontwikkeling. Ik hoop dat deze tendens in Nederland niet tot zulke vormen zal aanzwellen.

Er is natuurlijk geen gouden standaard voor het lichamelijk onderzoek, maar de waarde van ervaren artsen – lees: oudere artsen – zou beter benut kunnen worden om oefening en ervaring over te dragen. Deze collega's zijn goud waard voor alle aankomende artsen en zij zouden langer onze collega's moeten blijven, alleen al uit onderwijskundig oogpunt. In het algemeen geldt dat de toename van studenten ons voor enorme problemen stelt. Voor klinische training is die grote aanwas een doodsteek. Het aantal juco's, IHK-co's, oudste co's, keuze-co's, die langskomen op de afdeling en de polikliniek is immens. Studenten raken gedemotiveerd, artsen haken af. We wachten lijdzaam af op welk specialisme ze hun keuze hebben laten vallen; de reden waarom de keuze op een bepaald vak valt, vragen we ons niet af.

Kan iedereen een goede basisarts of academisch specialist worden?

Met de huidige uitbreiding van het aantal medische studenten en opleidingsplaatsen tot huisarts of specialist zijn toelatingseisen tot de studie Geneeskunde niet meer gewenst, zo luidt de opinie van beleidsmakers. Dat valt echter te betwijfelen, te meer op grond van de bevindingen van een recente studie bij onze buren in het Verenigd Koninkrijk. Het betreft een studie van Ian McManus uit de groep van de inmiddels overleden Peter Fleming, gepubliceerd in de *British Medical Journal*, die in een prospectieve cohortstudie de ontwikkeling en positie verifieerde van 511 medische studenten die zich tussen 1975 en 1982 hadden ingeschreven aan de Westminster Medical School in Londen. Allen zijn inmiddels meer dan twintig jaar gevolgd.

In de studie werd *achievement* (A-levels op school, vergelijkbaar met acht of hoger op het vwo) en *ability* of *aptitude* (intelligentie, gemeten als een AH5-score) bij het begin van de medische studie vergeleken met de uitkomsten van een aantal goedgevalideerde vragenlijsten naar algemene gezondheid en welbevinden, het geestelijk-emotioneel functioneren – waarbij gebruikgemaakt werd van de zogeheten *Maslach-burnout-score* en de mate van beroepsmatige tevredenheid.

Intelligentie is een genetisch gegeven, maar *achievement* is daarentegen sterk afhankelijk van omgeving en opleiding. In feite is *achievement* zeer belangrijk als maat voor wat men bereiken kan met intelligentie.

Uit de studie bleek duidelijk dat 'A-levels' op school voorspelden wie de studie geneeskunde zou afmaken, zou slagen voor zijn artsexamen en de Engelse variant van het SRC-certificaat als specialist zou krijgen. Van de 511 medische studenten werden er uiteindelijk van 332 voldoende bruikbare gegevens verkregen tijdens het vervolgtraject. Van de artsen waren er 173 werkzaam in een ziekenhuis (149 als 'consultant', zeg maar specialist) en 131 als 'GP' (huisarts). Artsen in ziekenhuizen hadden significant hogere 'A-levels' en 'AH5-scores'. Stress, burn-out en depersonificatie scoorden hoger bij huisartsen. Er werd overigens geen relatie gevonden tussen 'burn-out', 'A-levels' en 'AH5-scores', dit dus in tegenstelling tot de eerdere drop-out tijdens de studie.

Selectie aan de hand van voorgaande scores is dus een belangrijk instrument omdat deze de mate van *achievement* weergeven, evenals dat er sprake is van een minimum aan competentie, studie-inzet en mogelijkheden die mede bepaald worden door intelligentie. Kortom, examens blijven de norm en oefening baart de kunst.

Een kostbare en maatschappelijk zeer verantwoordelijke baan in de medische zorg is gebaat bij de één of andere vorm van kwaliteit. Testen aan de poort, *numerus clausus* of andere vormen van examina tijdens de opleiding zijn dus niet slecht. Niet iedereen is geschikt om een dokter te worden, en in het onderkennen daarvan schuilt 'discriminatie', maar het is een vorm van selectie die iedereen begrijpen kan: het gaat immers om het beschermen van medische studenten tegen een mislukte carrière en teleurstelling. Bovendien beschermt het de toekomstige patiënt tegen een onbekwame dokter.

Dat daarmee het percentage krantlezende – en ik zeg vooral niet ongeïnteresseerde – studenten in de collegezalen zal afnemen, mag helaas een illusie heten, want daarvoor is kleinschalig onderwijs nodig. Binnen de medische faculteiten en academische ziekenhuizen is heden ten dage echter een tekort aan formatieve inzet en geld. De universiteit verdient beter.

Terugkomend op de studie van Ian Mc Manus, kan er ook iets gezegd worden over wetenschappelijke vorming en academisch succes. Wetenschappelijke ontwikkeling werd daarin afgelezen aan het aantal publicaties, waarbij er geen onderscheid werd gemaakt naar auteursvolgorde of impact van de publicatie. In totaal hadden 138 dokters (40%) niets gepubliceerd, 44 (13%) 1 à 2 publicaties op hun naam staan, en werden in de categorieën 3-5, 6-10, 11-20 en 21-50 publicaties elk 10% van de artsen gevonden. Slechts 5% van het cohort had meegewerkt aan 51 à 100 en slechts 2% aan meer dan 100 publicaties. Min of meer vanzelfsprekend bleken de artsen die in een ziekenhuis werkten meer te publiceren dan de huisartsen, maar er bestond geen enkele relatie tot 'A-levels' of 'AH5-scores'. Kortom, wetenschappelijke *output* wordt bepaald door persoonlijkheidskenmerken en niet door competentie of intelligentie. Kan men daarom stellen dat een CV bij sollicitaties voor een AIO-, OIO-, AGIKO-, fellows- of postdocplek, uiteindelijk van beperkte waarde is? Het gesprek en de manier hoe iemand overkomt, is misschien veel belangrijker. Het gaat om *personality,* maar daar valt moeilijk op te selecteren. De belangrijkste reden om aan 'wetenschap te doen' moet dus voortkomen uit de prikkel iets te willen begrijpen: nieuwsgierigheid.

Moet iedere arts wetenschappelijk onderzoek gedaan hebben? Hoewel enigszins afhankelijk van het niveau waarop, is het antwoord: nee, absoluut niet. Wel is het vereist om als student een verplichte wetenschappelijke stage te volgen. Nu kan dat alleen voor een welomschreven periode van ongeveer 10 à 12 weken; iemand die meer wil moet maar wachten flexibiliteit in de co-schappen is verdwenen… Dat

heet uitgestelde bevrediging in het kweken van topkwaliteit. Daarentegen mag het geen vereiste zijn om van elke basisarts te verwachten dat deze hooggekwalificeerd onderzoek heeft verricht. Zo'n voorwaarde is een vals motief en maakt misbruik van de steeds schaarser wordende middelen. Niemand is gebaat bij een kleine vijver vol kikkers.

Voor de opleiding tot het subspecialisme van klinische immunologie is dat toch wel anders. Aangezien het voor de klinisch immunoloog gaat om een academisch vakgebied, geldt dat wetenschappelijk onderzoek voor hem of haar een belangrijke voorwaarde is om het diagnostisch proces te begrijpen en betrokken te zijn bij klinisch-medisch onderzoek om de vooruitgang te boeken. Die gedrevenheid en nieuwsgierigheid vragen om een 'sterke persoonlijkheid'.

Een scherp oog

Wie is geschikt om klinisch immunoloog in de Kindergeneeskunde te worden? In principe natuurlijk iedere goede kinderarts. Ik ben het eens met uitspraken van het Hoofd van het Emma Kinderziekenhuis, prof. Hugo Heymans, dat een kinderarts ervoor moet waken om zich op te sluiten in een subspecialisme. Soms gebruikt hij zelfs de term 'begraven'. Dat zou het einde betekenen van de klinische blik. Met de huidige ontwikkelingen in de geneeskunde zou verkokering of verzuiling ook slecht zijn.

Kortom, we zoeken naar een breed georiënteerde kinderarts met gedegen wetenschappelijke scholing. De impact van aanvullend bloedonderzoek is van groot belang voor de klinisch immunoloog, alhoewel er met enige vrees en afschuw over de 'bloedzuigers' wordt gesproken. Interpretatie van klinische gegevens en bloedonderzoek zijn essentieel. In de klinische immunologie is een uiteindelijke diagnose bij immuunstoornissen sterk afhankelijk van de huidige kennis op het gebied, de genetica en diagnostische mogelijkheden *in vitro* (in de reageerbuis). Met meer dan 130 genetische immunologische diagnosen vraagt het veel vaardigheden en logica om het aantal mogelijke diagnosen door de vervolgonderzoeken en daaruit gedestilleerde reageerbuisuitslagen te beperken tot een minimum aan genetische vervolgvragen.

Is daarmee dan alles gezegd? Nee, een scherp oog houden voor toevalligheden is een vereiste. De klinisch immunoloog benadert de patiënt als individu en niet als

epidemiologisch geval uit de algehele bevolking. Alle patiënten zijn verschillend, ook al lijken ze te lijden aan hetzelfde.

In aansluiting daarop voel ik me dan ook gesteund door wat de eerdergenoemde Brendan Reilly beweerde naar aanleiding van lichamelijk onderzoek en over *evidence-based medicine*. *Evidence-based medicine* (EBM) kan worden omschreven als een conservatieve stellingname, waarbij alle chemie waarvoor geen statistische bewijzen bestaan, afgedaan kan worden als alchemie. Brendan stelt terecht dat de basis van EBM de geneeskunde is en niet de statistische bewijsvoering. Dat betekent *niet* dat we niet kritisch moeten zijn en *geen* juiste onderbouwing moeten zoeken voor ons medisch handelen, maar het betekent vooral dat we niet de arrogantie moeten krijgen om het niet waard te achten alternatieve mogelijkheden te benoemen of te onderzoeken. EBM is een zegening, maar is binnen de klinische immunologie van een relatief geringere waarde. De EBM-aanhangers zijn moderne apostelen geworden die *informatics*, *critical appraisals* van de literatuur geven (deden we dat vroeger dan niet?), en 'meta-analysen' bereiden. De waarde van de meta-analyse en ICT-gedreven bioinformatica wil ik niet in twijfel trekken, maar de direct toepasbare praktische waarde voor de klinische immunologie zal voornamelijk bepaald worden door oefening in logica, patroonherkenning en in de ontwikkeling van een gevoel voor serendipiteit. Vindingrijkheid ligt vaak buiten het statistische bewijs, oog voor detail én toevalligheden.

Ik denk daarbij aan een jongen van twee jaar die met een lymfklierzwelling in zijn kaakhoek en terugkerende oorontstekingen ter (her)beoordeling werd ingestuurd. Zijn immuunglobulinen spectrum (het geheel aan antistoffen) was normaal met een totaal IgG van 4,5 g/L. In de brief van de collega stond dat er geen mazelenantistoffen waren gevonden, ondanks een eerder plaatsgevonden BMR-vaccinatie tegen de bof, mazelen en rode hond op de leeftijd van 14 maanden volgens het rijksvaccinatieschema.

Hoe groot is die kans op het ontbreken aan antistoffen na vaccinatie bij normale kinderen, luidt de eerste vraag. Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, behoudens zeer kleine keelamandelen. U moet weten dat de keelamandelen de zichtbare lymfklieren van de keelholte zijn, en voor de leeftijd van twee jaar is het bijna ontbreken van de keelamandelen een vreemde observatie, tenzij de KNO-arts al niet eerder 'gekeken' heeft, en een KNO-arts 'kijkt met een schaar'. Hoe vaak vallen te kleine keelamandelen ons op, is de volgende vraag.

Het antwoord op de eerst vraag luidt dat 2-3% van de gevaccineerde kinderen toch de specifieke antistoffen tegen een van de BMR-componenten tekortkomen, zoals blijkt uit de literatuur en ondersteund wordt door eigen onderzoek. De tweede vraag is niet te beantwoorden: artsen letten wel op te grote keelamandelen, maar te kleine...

Bij herhaling van het laboratoriumonderzoek viel op dat de mazelenantistoffen inderdaad ontbraken, en óók die tegen de rode hond en bof: had het kind de BMR-prik wel gehad? Maar ook de antistoffen tegen waterpokken, een kinderziekte die hij een jaar eerder klinisch had doorgemaakt, ontbraken. Met zijn normale IgG-spiegel van 4,5 g/L werd uiteindelijk toch een klassieke agammaglobulinemie gediagnosticeerd, met mutatieanalyse op gen-niveau van het zogeheten regelenzym 'btk' – het kritische signaaleiwit dat betrokken is bij de ontwikkeling en activatie van de antistofvormende B-lymfocyten. De jongen had kortom een agammaglobulinemie, ondanks de redelijke spiegels van totaal immuunglobulinen. Specifieke antistofvorming na herhaalde immunisatie ontbrak echter geheel.

Deze jongen gebruikt nu antibiotica als profylaxe, elke dag een beetje. De infectioloog en microbioloog met hun kennis van de epidemiologie van ziekteverwekkers en resistentievorming die ontstaat door de dagelijkse inname van antibiotica, gruwen bij het idee van het toedienen van profylaxe. De klinisch immunoloog zal bij zijn chronische patiënten moeten afgaan op de uitzondering, op zijn ervaring met uitzonderingen, om daar vervolgens naar te handelen en de patiënt zo een goede ontwikkeling te kunnen garanderen – de epidemiologie van de grote getallen ten spijt. Als het erop aankomt, gelden die grote getallen voor een klinisch immunoloog nauwelijks.

Het IgG van de patiënt is inmiddels 2,5 g/L geworden, het risico infecties op te lopen, is bekend: de penicilline is in huis. Omdat de ouders adequaat optreden en goed geïnstrueerd zijn, is het tot ieders tevredenheid de afgelopen drie jaar vooralsnog niet nodig geweest de driewekelijkse antistofinfusen toe te dienen.

Variatie is de regel

De les die uit deze casus getrokken kan worden, is tweeërlei. Ten eerste dat variatie de norm is waarvoor een arts oog moet houden, ook al pleiten de grote getallen daar tegen, ten tweede dat fenotypen (de buitenkant van de genetische code) aanlei-

ding geven om buiten een genetische defect op zich te kijken. Dat brengt ons bij de SNP-analyse. SNP is de afkorting van 'Single-Nucleotide Polymorphism'. Het betreft variaties in de genen die alle tezamen een globaal genetisch profiel geven en – als we ons beperken tot de immunologie – aangeven hoe een gastheer zal reageren op een binnendringend micro-organisme van buitenaf, of op de prikkels van binnenuit als reactie hierop. Het gaat dus om de chip, om een project dat alleen met bioinformatica geanalyseerd en geïnterpreteerd kan worden.

Wat betreft de klinische immunologie is de aandacht in het Emma Kinderziekenhuis gericht op *innate immunity*, aangeboren afweer en afwijkingen hierin. Hiertoe wordt de grote groep factoren gerekend die als smaakmakers in bloed en lichaamsvloeistoffen voorkomen (zoals complementfactoren, mannose-bindend lectine [MBL], natuurlijke antistoffen) en tevens de fagocyten (neutrofiele granulocyten, monocyten en macrofagen) die vooral gericht zijn tegen bacteriën, schimmels en zogeheten '*natural killer-cellen*' tegen virussen en tumorcellen. De smaakmakers leiden tot opsonisatie van de micro-organismen en herkenning door de genoemde fagocyten. Door de herkenning van die smaakmakers (zoals MBL, antistoffen en andere opsoniserende eiwitten) worden de fagocyten in staat gesteld om te reageren en de binnendringende pathogenen onschadelijk te maken. Dat doen ze door opname (fagocytose) en door de uitscheiding van toxische zuurstofradicalen en enzymen (proteasen) – een combinatie van bleekwater en biotex – hetgeen resulteert in de doding en afbraak van het opgenomen deeltje. Voor sommige processen van herkenning hebben deze cellen van de aangeboren afweer zelfs helemaal geen smaakmakers nodig en kunnen ze, met hun receptoren uitgestoken als antennes, rondsnuffelen op zoek naar een prooi. Als de prooi gesignaleerd is, volgt activatie van de fagocyt met alle toxische gevolgen vandien. Deze fagocyten zijn geboren *killers*, ook al gaan ze vaak ook zelf aan hun eigen toxiciteit ten gronde.

In de reageerbuis lijken de responsen die we meten eenduidig. De werkelijkheid is echter weerbarstiger, gevarieerder, spannender. Hoe komt het dat de één veel infecties oploopt (zonder te lijden aan een klassieke immuunstoornis) en de ander slechts weinig? En opmerkelijker nog: waarom bestaat er binnen een goed omschreven ziektebeeld met één genetische afwijking ook al zoveel variatie?

We hebben een aantal projecten uitgezet om, met behulp van *chips*, meer te weten te komen van een aantal ziektebeelden, waaronder een vaatontsteking van onbekende oorzaak op de kinderleeftijd waarbij de hartvaten aangedaan kunnen zijn (de ziekte van Kawasaki), een klassieke infectieziekte (meningococceninfectie) en

de variatie bij een stoornis van de fagocyten (chronische granulomateuze ziekte, CGD).

Het belang om ook binnen een erfelijke immuunstoornis te kijken naar de variatie sluit weer aan bij een andere patiënt die wij onder behandeling hebben: een jongen van vijf die een ernstige schimmelinfectie had waardoor de achterliggende fagocytenstoornis – CGD – aan het licht kwam. Bij deze stoornis kan de fagocyt het bleekwater niet produceren en verloopt de doding van een aantal bacteriën en schimmels niet goed. Tijdens onderzoek binnen de familie bleek een oom exact dezelfde genetische afwijking te hebben. Deze oom was nog nooit ziek geweest. Ik zie de man nu jaarlijks. Wij zouden hem geadviseerd hebben een leuke kantoorbaan te zoeken, zonder veel blootstelling aan bacteriën en schimmels in de natuur, maar dat advies is niet aan hem besteed, want hij werkt al twintig jaar bij de plantsoenendienst. Hij graaft, zaagt, plant en snoeit, en geniet van zijn vak. Nooit ziek. Deze raadselachtige personen die genetisch een omineuze diagnose hebben maar klinisch absoluut géén patiënt zijn, moeten ons iets kunnen leren, meer dan alleen als illustratie van de wetmatigheid 'variatie is de norm' te dienen.

Ik hoor u mompelen: 'Zie je wel, toch weer die chips', waar wij als het moet al de 30.000 menselijke genen tegelijk op kunnen screenen. Ik zal het belang van de chips niet ontkennen, maar de luchtigheid waarmee er gesproken wordt over de door techniek voortgedreven ontwikkeling binnen de geneeskunde – zo heb ik eerder uiteengezet – wordt bepaald door een klinische blik en menselijke precisie. Zonder deze precisie en zuiverheid van de interpretatie van de data worden diagnostische onderzoeksprogramma's naar genetische variatie plotseling waardeloos. Alleen met een juiste diagnose en correcte rangschikking van de essentiële symptomen en klinische kenmerken van het ziekteproces, kunnen we vaststellen wat de waarde is van de variaties op *genetisch* terrein. En dus hoe SNP-analysen de clinici in de toekomst zullen helpen om voorspellende uitspraken te doen over de kans op een bepaald ziektebeloop. En om zo de clinici hun toekomstig beleid te laten bepalen. En misschien ooit ook om in een meta-analyse deze technische ontwikkeling als stap vooruit gedefinieerd te zien. Daar gaan wij met onze inspanningen een bijdrage aan leveren.

De uitzondering bepaalt de regel

Zelfs binnen de variatie is er vaak een uitzonderlijk afwijkend geval, zoals die oom met CGD bij de plantsoenendienst. Die uitzonderingen zijn zeer belangrijk om een afwijking of ziekte in zijn geheel te kunnen begrijpen.

In de groep HIV-geïnfecteerde kinderen die bekend zijn bij het Emma Kinderziekenhuis is een jongen die rond de geboorte besmet moet zijn geraakt met het virus. Hij is inmiddels dertien jaar oud. Het is een vrolijke jongen, ziet er gezond uit, is slim en wil later zeker naar de universiteit – inderdaad om dokter te worden. Hij heeft tot op heden nog nooit één pil tegen het virus hoeven nemen, want zijn virusconcentratie in het bloed is laag en blijft stabiel, al gedurende jaren. Daardoor staat hij niet bloot aan de bijwerkingen van de medicatie, want bijwerkingen van de antiretrovirale therapie zijn er zeker. Je krijgt er soms diarree van, je kan er anders van gaan uitzien, het vet in je gezicht verdwijnt, terwijl je nek en buik juist opzwellen door vetophoping. Je wordt uitgescholden op school voor 'ET'; Warner Bross zou deze kinderen moeten sponsoren – verplicht.

Die jongen die van al die bijwerkingen geen last zal krijgen en met de meest ervaren klinische blik geenszins als patiënt zou worden herkend, heeft een immunologisch geheim. Deze patiënten worden '*long-term non-progressors*' genoemd. Niemand begrijpt het beeld precies, maar het leren begrijpen van zulke patiënten kan een sleutel opleveren tot het voorkomen of behandelen van de ziekte. We weten inmiddels dat het virus dat die jongen bij zich draagt een virus is dat zeer zeker kwaad kan. Zijn broertje heeft hetzelfde virus van zijn moeder gekregen, en van ons noodzakelijkerwijs de pillen, want hij beschikte niet over die natuurlijke weerstand tegen het virus, net zomin als hun moeder.

Veel West-Europeanen zijn verminderd gevoelig voor HIV door een mutatie in een gen dat codeert voor een eiwit op het oppervlak van macrofagen en T-cellen: CCR5. CCR5 is een soort snuffelpaal – een receptor – waarmee die cellen zich naar een plek van ontsteking laten leiden als ze de juiste – zeg maar – geurstoffen binden. Die mutatie is een vrij grote verandering van 32 nucleotiden, waardoor het gen defect raakt en het eiwit voor de receptor ontbreekt: de CCR5-Δ32-deletie. Van de West-Europese bevolking is 10% drager (heterozygoot) van het afwijkende gen; met twee afwijkende allelen hebben de zeldzamere homozygote individuen geen enkel CCR5 en zijn ze dientengevolge bijna geheel ongevoelig voor HIV-infectie.

U zult zich afvragen of we zonder CCR5 kunnen en waarom dat defect zo frequent voorkomt? Het is inderdaad een nuttig maar overtollig eiwit. Prettig als het eiwit er is, maar met een verminderd aantal geur- of snuffelpalen is de wereld van microben nog steeds goed te ruiken. Waarom komt zo'n gendefect frequent voor?

Dat heeft met selectie te maken en, zoals wordt vermoed, met een zogeheten '*founder-effect*' in Scandinavië. Iemand had die mutatie in historische termen vrij recent gekregen, en de afwijking kon blijkbaar goed doorgegeven worden ten tijde van de Vikingen; er was een duidelijk voordeel verbonden aan het hebben van deze CCR5-Δ32-mutatie. Jarenlang heeft men gedacht dat dit voordeel terug te voeren was op de donkere Middeleeuwen en de pest. Epidemieën van de zwarte dood raasden rond 1340-1350 door Europa en vaagden 20 à 40% van de bevolking weg. Recent onderzoek van Donald Mosier, gepubliceerd in *Nature* dit jaar, liet echter zien dat de aangeboren bescherming tegen het AIDS-virus niets te maken heeft met de zwarte dood. Muizen waar de bekende CCR5-Δ32-mutatie in geknutseld was, bleken even eenvoudig geïnfecteerd te kunnen worden door de pestbacil *Yersinia pestis*.

Waarschijnlijk heeft het ontstaan en de verspreiding van het beschermende CCR5-Δ32-gen onder de Europese bevolking te maken met pokken, die van mens op mens kan worden overgedragen (en mogelijk ook door enkele aapsoorten), zoals Alison Galvani en Montgomery Slatkin van de Universiteit van Californië hebben beschreven. Deze pokken ging gepaard met een hoge mortaliteit, en aangezien de pokken vooral een kinderziekte was, kon deze dus van impact zijn op de voortplanting. Sinds Jenner in 1796 ontdekte dat entstof van koepokken bescherming biedt tegen pokken bij de mens, verdween de ziekte geleidelijk. De ziekte kwam tot het einde van de negentiende eeuw in Europa voor; daarna nog slechts als importziekte.

Deze uitzonderlijke bevindingen zijn van belang op populatieniveau *en* voor het individu. Maar... onze jongen met HIV heeft niets te maken met Vikingen, is afkomstig uit Afrika en wordt niet beschermd door CCR5-Δ32-allelen (of andere beschermende SNPs). Hij zal als 'uitzonderlijke' uitzondering met extra aandacht viro-immunologisch onderzocht moeten worden. Zijn de bloedcellen eenvoudig te infecteren? Zo nee, waarom niet? Zo ja, wat doet zijn immuunsysteem dan zo anders hetgeen de afweer van zijn broertje niet voor elkaar kon krijgen? Heeft hij co-infecties gehad die zijn broertje niet heeft doorgemaakt, of vice-versa; kunnen die co-infecties deze wereld van verschil verklaren?

Samen met de mensen van de Afdeling Humane Retrovirologie op het AMC moeten we deze noot zien te kraken, want als we de 'uitzondering' kennen dan

wordt de 'regel' inzichtelijk. Dat inzicht betekent vervolgens dat we in de toekomst bescherming kunnen bieden aan al diegenen die de regel uitmaken: die ziek worden en behandeling nodig hebben. Zoiets zullen we op eigen financiële kracht moeten doen, want voor beursaanvragen is het onmogelijk uit te gaan van één patiënt. Dergelijke onderzoeken gaan over groepen, grote getallen of domweg op het langslopen op foutjes van het hele genoom. In de geneeskunde is de teller belangrijk; de noemer telt niet. Dat is in de zuivere wiskunde wel anders.

Veel nieuwe inzichten in de geneeskunde komen echter voort uit het bijzondere, de uitzonderlijke toestand, het vreemde verhaal. Als we steeds maar weer aandacht hebben voor het bijzondere in elke patiënt en oog blijven houden voor detail. Zoiets moet je leren en die vaardigheid moet je koesteren. Misschien kan dat wel het best binnen de kindergeneeskunde, waar alles telt én benoemd moet worden. De verlenging van de klinische blik.

In het Emma Kinderziekenhuis vormen de specialismen kinderhematologie, immunologie en infectieziekten één afdeling; ze hebben onderling een grote overlap op het gebied van patiëntenvraagstukken en interessegebieden. MBL, granulocytenonderzoek, immuundeficiëntie- en toekomstig reumaonderzoek zijn de speerpunten van de kinderimmunologische groep.

Een spannende exercitie gedurende het komende jaren is erop gericht om gezuiverd MBL te substitueren in MBL-deficiënte patiënten die een bijkomend lijden hebben. In eerste instantie betreft het een cohort kinderen met een kinderoncologisch lijden, maar in de toekomst zullen ook andere groepen van kinderen zeker voor suppletie in aanmerking komen. Men verwacht dat het toedienen van het eiwit aan MBL-deficiënte kinderen aanzienlijke verbetering te zien zal geven gedurende de periode van verminderde weerstand ten tijde van een tekort aan bloedcellen door een beenmergdepressie of aplasie die volgt op de chemotherapiekuren. Het beenmerg is de fabriek van de bloedcellen, en tijdens de chemotherapie-gerelateerde beenmergdepressie is elk kind voor een belangrijk deel afhankelijk van zijn 'aangeboren' afweer. Wij zullen in het Emma Kinderziekenhuis – en in de nabije toekomst samen met collega's in Londen – uitzoeken of MBL voldoende bescherming kan bieden onder deze omstandigheden van verminderde weerstand en beschadigde barrières van huid en slijmvliezen. Daarbij is de goede samenwerking met Sanquin Research – het voormalige CLB – erg belangrijk.

Binnen de afdeling zullen we steeds meer nieuwe therapieën gaan toepassen bij groepen kinderen die beter verdienen dan de huidige standaardtherapie. Dat geldt

onder meer voor kinderen met de ziekte van Kawasaki, maar ook voor kinderen met jeugdreuma of kinderen met HIV. Die zorg kunnen we alleen maar leveren door een teammatige aanpak, en op dit moment komen we goed op snelheid met ons team: een formule-1 team!

Dankwoord

Ik wil enkele woorden van dank uitspreken. Het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Dank aan ons KHI-team voor kinderhematologie, immunologie (waaronder reumatologie) en de infectieziekten (waaronder HIV/AIDS): Marjolein Peters, Harriët Heijboer en Heleen van Ommen, Henriëtte Scherpbier en Dasja Pajkrt, Koert Dolman en Marion van Rossum. Het is een dagelijks genoegen om met hen samen te werken, ook al is het soms parttime.

Mensen als Dirk Roos moet ik enorm bedanken voor hun bijdragen aan mijn wetenschappelijke vorming. Toen ik via mijn, inmiddels voormalige, collega Ron Weening op het CLB kwam, heeft Dirk ervoor gezorgd dat ik geen psychiater ben geworden, maar kinderarts-immunoloog. Nog altijd is zijn steun en advies van immens belang; voorlopig gaat hij nog niet met pensioen. De hoofden van de verschillende afdelingen op het CLB, zoals Erik Hack en Lucien Aarden, Frank Miedema en de – inmiddels gepensioneerde – Marijke Roos, Paul Strengers en Kees Aay, hebben allemaal mede bepaald wie ik nu ben.

Behalve dat ik vanzelfsprekend Hugo Heymans moet danken, wil ik graag Tom Voûte met name noemen. Ik acht hem persoonlijk zeer hoog. Hij heeft me altijd gesteund in het tot uitvoering brengen van onderzoek, waarvoor ik hem immens dankbaar ben. Eigenlijk hoop ik nog eens tegen een geldschieter aan te lopen die een soort carte blanche geeft – voor een zekere periode. Waardevolle ideeën genoeg en binnen de afdeling breed genoeg, maar even het gevoel hebben dat je de tijd niet hoeft te besteden aan de constante wedren en niet vertraagd en afgeleid raakt van de weg naar die nieuwe horizon in de wetenschap, zou dat niet mooi zijn?

Ook de samenwerking met René van Lier als arts en evenknie in de medische immunologie op het AMC is van wezenlijk belang. Zijn inzichten en de hulp van de diagnostische poot van het lab onder leiding van Paul Baars maken de vaart in immunologie mogelijk. Aangeboren afweer van NK-cellen, gevolgd door specifiekere

afweer door cytotoxische T-cellen vormt de wereld waarin de kinderen hun virus load moeten zien te onderdrukken. De orkestleider – de $CD4^+$ T-lymfocyt – komt in zicht bij stoornissen die aangeboren zijn of het gevolg zijn van HIV-infectie. Inzicht in de effectiviteit en toxiciteit van de antiretrovirale therapie en het adequaat behandelen van met HIV-besmette kinderen vormen een belangrijke bijdrage die we hier in Nederland kunnen leveren met een venster op de derde wereld. Kunnen we iets verbeteren bij ons, dan zijn we daar uiterst dankbaar voor, want hopelijk betekent het exponentieel meer voor het verloren gewaande continent Afrika. In die pogingen voel ik me gesteund als arts en mens door Joep Lange, Peter Reiss, Mieke Godfried, Kees Boer, Jan Prins en Jeanine Nellen, en door Marion Kreyenbroek, Atie van de Plas en Eugenie Lepoole.

Dank aan de medische microbiologie, Lodewijk Spanjaard en Arie van der Ende. Dank aan de klinische virologie, een groep die veel meer geprezen dient te worden. Voor de kindergeneeskunde in het bijzonder is deze groep van eminent belang. Ik besef dat als geen ander! Extra veel dank aan Pauline Wertheim, mijn voormalige maatjes Jan Weel en Menno de Jong – de jongens van de Kameleon –, en nu Hans Zaaijer en Katja Wolters.

Dank aan alle artsen, onderzoekers en studenten die ik voor een deel heb mogen vormen en die mij veel hebben teruggegeven: Merlijn van den Berg, Maarten Biezeveld, Marianne van de Wetering, Mireille Vossen, Robin van Bruggen, Kolya Maianksi, Vincent Bekker, Willemijn Breunis, Madeleine Bunders, Elske van Gils, en alle anderen die ik hier niet bij name noem.

Kruisverbanden tussen de subspecialismen worden steeds duidelijker, en voordat er een stammenstrijd uitbarst om een ziektebeeld (en, in technische termen, de daaraan gekoppelde patiënten), moet worden vastgesteld dat onderlinge wedijver de dood in de pot is. Samenwerken is de sleutel.

Dat maakt onze inzet voor collegae kindercardiologen in ontstekingsprocessen, zoals de ziekte van Kawasaki en myocarditis, vanzelfsprekend, zo ook voor kinderneurologen en metabole dokters in hun vaak gemeenschappelijke queeste naar de betekenis van een defect, waarbij hemato-immunologische afwijkingen meer dan eens voorkomen. De ondersteuning van en aan de nefrologen en transplantatiegroep is uiterst plezierig en wederzijds vruchtbaar, de gastro-enterologische samenwerking niet minder dan logisch. De kinder-intensive care-unit en de afdeling neonatologie kennen ons goed. Deze en andere samenwerkingsverbanden heb-

ben al vruchten afgeworpen, en we zullen ervoor zorgen dat de boom nog meer vruchten zal gaan dragen.

Dan een woord aan mijn ouders: ik vraag me af of deze rede veel verrassends voor hen bevat. Mijn vader had het altijd al zien aankomen. Ik dank hen voor hun enorm tolerante houding; ik had van hem zelfs psychiater mogen worden. Marjan is mijn grootste critica; ik moet zeggen dat ik ook geen betere ken. Mijn dochters hebben geen voetbal van me willen leren, maar blijken andere eigenschappen te hebben waar ik me goed in herkennen kan. Ik ben bang dat ook zij, met hun gevoel voor abstracties en oog voor detail, een wetenschappelijke carrière tegemoet zullen gaan…

Tegen de paternalistische houding in van de mensen die menen dat 'focus' de enige weg naar de top is, meen ik dat we behoefte hebben aan breed georiënteerde kinderarts-immunologen. Op het gebied van aangeboren afweer is er reden temeer om een brede horizon te hebben, en vooral… *personality*.

Zo kan die moeder toch weer zeggen: 'Het werd tijd.'

Ik heb gezegd.

Literatuur

Bruton, O.C. Agammaglobulinemia (congenital absence of gamma globulin); report of a case. *Med Ann Dist Columbia*. 1953; 22: 648-650

Galvani, A.P., M. Slatkin. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the *CCR5-Δ32* HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 15276-15279

Heymans, H.S.A. *Een klinische blik kan dodelijk zijn*. Rede UvA, 15 maart 1988

Lucotte, G. Distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion in West Europe. A hypothesis about the possible dispersion of the mutation by the Vikings in historical times. *Hum Immunol*. 2001; 62: 933-936

Mecsas, J., G. Franklin, W.A. Kuziel, R.R. Brubaker, S. Falkow, D.E. Mosier. Evolutionary genetics: CCR5 mutation and plague protection. *Nature*. 2004; 427: 606-609

McManus, I.C., E. Smithers, P. Partridge, A. Keeling, P.R. Fleming. A levels and intelligence as predictors of medical careers in UK doctors: 20 year prospective study. *Brit Med J*. 2003; 327: 139-142

Reilly, B.M. Physical examination in the care of medical inpatients: an observational study. *Lancet*. 2003; 362: 1100-1105

Weissberg, P. Research in clinical training. *Brit Med J*. 2002; 325: S97

Wilkinson J., A. Benjamin, W. Wade. Career focus: Assessing the performance of doctors in training. *Brit Med J*. 2003; 327: S91-92

Young II, Wolfson W.Q., C. Cohn. Studies in serum proteins; agammaglobulinemia in the adult. *Am J Med*. 1955; 19: 222-230