

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/19515>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Kindergeneeskunde in beweging

AFSCHIEDSREDE DOOR PROF. DR. R.C.A. SENGERS

Radboud Universiteit Nijmegen



KINDERGENEESKUNDE IN BEWEGING

Kindergeneeskunde in beweging

3

Rede uitgesproken bij het aftreden als hoogleraar Kindergeneeskunde aan het UMC St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 22 oktober 2004

door prof. dr. R.C.A. Sengers

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 90-9018338-8

© prof. dr. R.C.A. Sengers, Nijmegen, 2004

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Op het eind van de negentiende eeuw stierven talloze kinderen aan de gevolgen van acute ziekten als dysenterie, pneumonie en mazelen. Tot het aandachtsveld van kinderartsen gingen naast infectieziekten in de loop van de tijd ook behoren de chronische ziekten door deficiënties en stoornissen in de water- en zouthuishouding, optredend als complicatie van ernstige diarree. Vooral door het terugdringen van infectieziekten zijn belangrijke veranderingen in het morbiditeits- en mortaliteitspatroon ontstaan. De mortaliteit is sterk verminderd. Naast verbetering van de hygiënische omstandigheden hebben de introductie van chemotherapeutica en antibiotica, alsmede de vaccinatieprogramma's een belangrijke rol gespeeld. Met name het niet te miskennen belang van vaccinaties wordt de laatste tijd, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van gebrek aan kennis van de materie, wel ter discussie gesteld, onder meer door de Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken. Hopelijk zal dit niet leiden tot een afname van de vaccinatiegraad. Toen de acute en epidemische ziekten geen erg groot gezondheidsprobleem meer vormden, kwamen als vanzelf andere ziekten in de belangstelling. Dit betrof vooral ziekten waaraan betrekkelijk kleine aantallen kinderen leden, zoals ziekten van de pasgeborenen, tumoren en andere ziekten waardoor kinderen tijdelijk of permanent worden gehandicapt zoals congenitale hartgebreken, mentale retardatie, metabole aandoeningen, groeistoornissen, en andere. Kinderartsen hebben zich parallel aan de verbreding en verdieping van de kennis bekwaamd in deelgebieden van de kindergeneeskunde.

De periode, dat de kinderarts de niet-acute patiënt behandelt, varieert zeer in tijd. Te onderscheiden zijn patiënten met ziekten of aandoeningen, die met de lichamelijke ontwikkeling te maken hebben en zich derhalve voordoen tijdens de kinderleeftijd. Veelal is deze problematiek voorbij, als de patiënt de volwassenheid heeft bereikt. Tot de tweede categorie behoren de patiënten met een chronische aandoening, die behandeld of begeleid worden tot de overgang naar een specialist voor volwassenen. De aard en de omvang van de aandoening bepalen of voortgaande behandeling nodig is. In de kindergeneeskunde, en zeker in de universitaire kindergeneeskunde, is de laatste categorie wat ernst betreft, doch ook wat aantallen betreft steeds belangrijker geworden. Een chronische of langdurige ziekte leidt met de medische kennis van vandaag in steeds minder gevallen tot een vroegtijdige dood. Aangenomen wordt, dat thans ruim 90 procent van de kinderen met een chronische aandoening de volwassenheid bereikt, waar dit in de zestiger jaren nog slechts 30 procent was (Reiss en Gibson, 2002). Deze vooruitgang heeft ertoe geleid, dat er steeds meer mensen, ook kinderen en jongeren, lijden aan een chronische ziekte. In de toekomst zullen dat er alleen maar meer worden. Met de medische vooruitgang is het accent in de zorg verschoven van overleven naar kwaliteit van leven. Om evenwel goed te kunnen leven met de chronische ziekte moeten kinderen heel wat beperkingen en belemmeringen voor lief nemen. Hierbij zal

ook de kinderarts de helpende hand bieden. Met enkele voorbeelden wil ik de bereikte vorderingen graag nader illustreren.

De waarschijnlijk best bekende erfelijke stoornis in de stofwisseling van aminozuren – de bouwstenen van eiwitten – is phenylketonurie (PKU). Deze ziekte werd reeds in het begin van de vorige eeuw herkend op klinische gronden. In de vijftiger jaren werd aangetoond, dat bij kinderen die leden aan phenylketonurie het enzym phenylalanine hydroxylase niet of niet volledig functioneerde: het aminozuur phenylalanine kan bij deze kinderen niet worden omgezet in tyrosine met als gevolg een verhoogde concentratie van phenylalanine in cellen en lichaamsvloeistoffen. Het belangrijkste klinische symptoom van deze ziekte is ernstige zwakzinnigheid.

Phenylalanine is een essentieel aminozuur; voor de aanvoer van dit aminozuur is het lichaam derhalve afhankelijk van het aanbod in het dieet. Door het aanbod van phenylalanine te sturen, kan de concentratie in het lichaam beïnvloed worden. Door zo vroeg mogelijk met de behandeling te beginnen door middel van aanpassing van het dieet kan het ontstaan van zwakzinnigheid worden voorkomen. Dit stelt hoge eisen aan het opsporen van de ziekte op zo jong mogelijke leeftijd. Dit wordt in Nederland, zoals in vele andere landen, gerealiseerd dank zij de landelijke neonatale screening, alhier ingevoerd in 1974. Vandaar de in de lekenpers wel gebruikte benaming 'hielprikziekte' voor PKU. Het resultaat is verbluffend. Uit follow-up gegevens van met de screening opgespoorde patiënten, blijkt dat de patiënten een normale ontwikkeling doormaken, dankzij vroege of tijdige opsporing en behandeling met een phenylalanine-beperkt dieet. Te verwachten is dat hiermee niet alleen de kwaliteit van het leven maar ook de prognose quoad vitam gunstig wordt beïnvloed.

Ofschoon het pathofysiologische mechanisme (nog) niet geheel is opgehelderd, is het wel aannemelijk dat zwakzinnigheid ten gevolge van PKU veroorzaakt wordt door verhoogde concentraties van phenylalanine zelf, of metaboliëten ervan, dan wel door een in de cellen bestaande disbalans tussen phenylalanine en andere aminozuren. Het phenylalanine hydroxylase locus is gelegen op chromosoom 12 (12q24.1). Inmiddels zijn honderden mutaties beschreven, zowel missense als nonsense en zogenaamde silent mutaties. De meeste mutaties zijn geïdentificeerd in het katalytische domein; andere mutaties zijn aangetoond in het regulerende domein en weer andere in het domein dat de tetramerisatie bepaalt. De klinische consequenties van verschillende mutaties worden in toenemende aantallen in kaart gebracht, wat in de toekomst ongetwijfeld zal leiden tot aangepaste behandelingsstrategieën.

In 1957 wees Dent tijdens een Ross-conferentie erop, dat verhoogde concentraties van phenylalanine tijdens de zwangerschap toxisch zouden kunnen zijn voor het nog ongeboren kind. Bij onderzoek van kinderen van vrouwen met hyperphenylalaninaemie, die tijdens hun zwangerschap niet werden behandeld, bleek dat in hoge frequentie voorkwamen: zwakzinnigheid (92 procent), microcefalie (73 procent), intra-uteriene groeivertraging (40 procent) en congenitale hartafwijkingen (12 procent), samenge-

vat in het maternale PKU -syndroom. De frequentie van de afwijkingen bij de kinderen bleek gerelateerd te zijn aan de hoogte van de concentratie van phenylalanine in het bloed van de moeder. Door behandeling van vrouwen met PKU met een phenylalanine-beperkt dieet tijdens alle fasen van de zwangerschap kan het maternale PKU syndroom worden voorkomen.

Kortom, in de geschiedenis van PKU zijn verschillende stappen te onderscheiden, welke allemaal zijn doorlopen:

- Het herkennen van de klinische entiteit, met als belangrijkste symptoom zwak-zinnigheid, wat dankzij de behandeling gelukkig niet meer voorkomt;
- Het vaststellen van metaboliëten in lichaamsvloeistoffen, met name phenylalanine en phenylketonen, wat aanleiding was voor de naamgeving phenylketonurie;
- Het opsporen van het verantwoordelijke enzym phenylalanine hydroxylase;
- De variatie tussen mild en ernstig;
- De afhankelijkheid van de co-factor, thans onbesproken gebleven;
- Het beschikbaar komen van een succesvolle behandeling door beperking van het phenylalanine in het dieet;
- Diagnostiek op het niveau van DNA;
- Teratogeniciteit van de ziekte met als gevolg het moederlijke PKU-syndroom;
- Succesvolle behandeling van de moederlijke ziekte tijdens zwangerschap.

Wat ik zojuist heb aangegeven voor phenylketonurie geldt slechts voor een beperkt aantal erfelijke stofwisselingsziekten; stofwisselingsziekten vormen een heel heterogene groep van ziekten, die op verschillende wijzen kunnen worden ingedeeld. Ik noem enkele voorbeelden:

- indeling op grond van klinische verschijnselen;: stapelingsziekte met vergroting van organen, intoxicatie, stoornis in de energievoorziening;
- indeling op grond van aangedaan orgaan of organen: encephalomyopathie, hepato-cerebro-renaal syndroom;
- indeling op grond van biochemisch substraat: stoornissen in de stofwisseling van aminozuren of koolhydraten;
- indeling op grond van celcompartimenten: lysosomopathieën, peroxisomopathieën, mitochondriopathieën en zo voorts.

Dit brengt mij bij de volgende paragraaf handelend over mitochondriopathieën.

Mitochondriën zijn celorganellen, waarin talrijke biochemische reacties plaatsvinden. Een belangrijke functie is het produceren van ATP, een energierijke verbinding. Bij afbraak dan wel omzetting van ATP in ADP komt energie vrij, die benut wordt bij uiteenlopende reacties, waarbij gedacht kan worden aan het samentrekken van spieren, het concentreren van primaire urine, energievragende processen in het brein en andere reacties. Stoornissen in de energievoorziening worden dan ook het eerst of in ernstige mate manifest in die weefsels of organen, die voor hun functioneren veel energie nodig hebben.

Reeds decennia lang wordt in onze kliniek onderzoek uitgevoerd naar stoornissen in de energiestofwisseling ten gevolge van stoornissen in de oxidatieve phosphorylering of het OXPHOS-systeem. Het onderzoek van mitochondriën werd mogelijk toen de mitochondriën met elektronenmicroscopisch onderzoek zichtbaar konden worden gemaakt. De diagnose mitochondriële myopathie beruiste aanvankelijk dan ook op morfologische criteria: numerieke dan wel vormafwijkingen van deze celorganellen. Snel ontstond de behoefte om de verworvenheden op de biochemische researchlaboratoria, zoals de bepaling van het ademhalingsquotiënt of de spectrale bepaling van cytochroom a₃, toepasbaar te maken in de kliniek. Verschillende promovendi voerden en voeren nog steeds en met succes onderzoek uit ter verbetering van de diagnostiek. De definitie mitochondriële myopathie veranderde van 'stoornis in de vorm' in 'stoornis in vorm en/of functie van de mitochondriën'. Inmiddels is de kennis betreffende de biochemische processen, die zich in de mitochondriën afspelen sterk toegenomen. Kennis van pathofysiologische processen is een eerste voorwaarde voor een rationele therapie. Ongelukkigerwijze staan wij wat betreft de behandeling van de patiënten evenwel nog vrijwel met lege handen, ondanks een zeldzame succes story waarin het gunstige effect van het toedienen van één of meer co-factoren wordt gemeld. Gelukkig is er ook veel bekend geworden inzake moleculair biologische gegevens, waardoor het tenminste in toenemende mate mogelijk is geworden een verantwoord erfelijkheidsadvies te geven. Ook zijn de mogelijkheden om te komen tot antenatale diagnostiek sterk toegenomen, echter met beperkingen.

De meeste intramitochondrieel functionerende eiwitten worden gecodeerd in het kern-DNA, doch een beperkt aantal in het mitochondriële DNA. Ziekten ten gevolge van een afwijking in het mitochondriële DNA onderscheiden zich op een aantal punten van ziekten ten gevolge van een mutatie in het kern-DNA: ziekten door een verandering in het mitochondriële DNA erven over, als zij erfelijk zijn, via de moederlijke lijn, dat wil zeggen overdracht van moeder naar alle kinderen. Het aantal afwijkende mitochondriën moet een bepaalde drempel overschrijden, vooraleer de ziekte manifest wordt. Een en ander impliceert dat het vaststellen van een mutatie in het mitochondriële DNA in het kader van antenatale diagnostiek niet per se wil zeggen dat de vrucht na de geboorte een klinisch manifeste ziekte zal hebben. Bovendien is de heteroplasmie, zoals die gevonden wordt in chorionvlokken, niet voorspellend voor de heteroplasmie van het kind. Op die gronden is naar mijn mening antenatale diagnostiek in geval van een mutatie in het mitochondriële DNA niet te verantwoorden.

Bezien wij nog eens de verschillende stappen die ik eerder heb aangegeven bij de bespreking van PKU, dan blijken wij bij de diagnostiek van mitochondriële myopathieën variabele niveaus bereikt te hebben: bij de ene ziekte bevinden wij ons op het niveau van basisdiagnostiek, bij de andere is de oorzakelijke mutatie aangetoond. Een zeer compliceerende factor is dat eenzelfde biochemische afwijking aangetoond kan worden bij meer

klinische fenotypes, terwijl ook het omgekeerde mogelijk is, namelijk dat één klinisch beeld geassocieerd kan zijn met verschillende biochemische afwijkingen. Een en hetzelfde klinische beeld kan op verschillende wijzen overerven, hetgeen geïllustreerd kan worden aan progressieve externe ophthalmoplegie (PEO), een klinisch beeld met oogspierverlammingen: sporadische gevallen, maternale overerving en overerving volgens de wetten van Mendel. Sporadische gevallen hebben veelal grootschalige rearrangementen van mitochondrieel DNA. Patiënten met PEO met een overerving via de moederlijke lijn hebben puntmutaties in het mitochondriële DNA, meestal A3243G MELAS-mutatie, doch ook wel andere mutaties in mitochondrieel gecodeerde tRNA genen. Patiënten met een autosomaal dominante PEO en multiële mtDNA-deleties kunnen mutaties hebben in meer genen zoals *ANT1*, *Twinkle*, *POLG* en andere. Autosomaal recessieve PEO kan veroorzaakt worden door mutaties in *TP*, waardoor multiële deleties en depleties van mtDNA worden veroorzaakt in *POLG* of mutaties in *TK2* of *dGK*, geassocieerd met mtDNA-depletie.

Onlangs werd door Capaldi (2004) gesuggereerd dat verschillende mutaties met eenzelfde fenotype wellicht veroorzaakt werden door eenzelfde genexpressiepatroon, terwijl eenzelfde mutatie met verschillende fenotypes veroorzaakt zou kunnen worden door een verschillend genexpressiepatroon. Ongelukkigerwijze is het aantal patiënten met een ziekte met eenzelfde afwijking op biochemisch en moleculair biologisch terrein op dit moment in de meeste gevallen zeer klein. Slechts het inrichten van mondiale databanken zal hierbij soelaas bieden. Toch gloort er licht aan de einder, zoals enkele maanden geleden tijdens het alhier onder leiding van prof Smeitink uitstekend georganiseerde EUROMIT 6-congres naar voren kwam.

Met enkele additionele voorbeelden wil ik nu aangeven, dat kindergeneeskunde, behalve op het gebied van de erfelijke stofwisselingsziekten, op alle terreinen in zijn volle breedte in beweging was en is:

- Dertig jaar geleden was de kans op overleven, nadat de diagnose kanker was gesteld ongeveer 5 procent. Thans overleeft ruim 70 procent van de kinderen met kanker;
- In 1973 was de gemiddelde leeftijd van patiënten met cystic fibrosis 7 jaar. Thans is de helft van het aantal patiënten met deze ziekte ouder dan 21 jaar;
- In 1970 bereikte minder dan 30 procent van de kinderen met spina bifida de volwassenheid. Momenteel is dat meer dan 80 procent.

Deze en dergelijke verbeteringen van de levensverwachting zijn bereikt voor kinderen met congenitale hartafwijkingen, terminale nierinsufficiëntie en andere ernstige ziekten of handicaps. In het algemeen kan gesteld worden, dat meer dan 90 procent van de kinderen die nu geboren worden met een handicap of gaan lijden aan een chronische aandoening, de volwassenheid zullen bereiken. Ofschoon wij allen blij mogen zijn met de bereikte verbeteringen blijft er nog een groot aantal vragen op te lossen. In de diagnos-

tiek is er nog steeds een groot aantal puzzels, ondanks toepassing van steeds geavanceerder technieken. Realiseert u zich, dat detectie van metabolieten thans mogelijk is bij concentraties van 10^{-12} molair. Te verwachten is, dat er in de naaste toekomst dankzij een geweldige uitbreiding van mogelijkheden een groot aantal nieuwe ziekten zal worden herkend met consequenties voor ons inzicht in biochemische processen. Mutatis mutandis geldt hetzelfde voor klinisch-fysische methoden, waarmee gedetailleerde gegevens van bijvoorbeeld bewegende organen kunnen worden verkregen.

In de geneeskunde blijft het uiteindelijke doel de patiënt te genezen. Op het gebied van de behandeling behelst de evaluatie twee vragen: 'Wordt de conditie verbeterd?', en 'Leidt de behandeling tot normaliteit?'. In de bijbel voor metabologen meldt Beudet (1995) een studie naar de impact van therapie voor 351 monogene ziekten. Normaliseren trad op wat betreft levensverwachting in 15 procent, wat betreft reproductie 11 procent en wat betreft maatschappelijke aanpassing slechts 6 procent. Opmerkelijk was, dat in een subgroep van 65 ziekten met een bekend defect de resultaten slechts iets beter waren. Van de resultaten van de follow-up van andere ziekten noem ik de gegevens betreffende de te vroeg geborenen, waaraan op onze afdeling prof. Kollée veel aandacht besteedt: bij de overlevenden, en met name de overlevenden zonder motorische handicap, blijkt dat er op de leeftijd van 5 jaar leerproblemen worden vastgesteld bij een aanzienlijk aantal kinderen.

Samenvattend kunnen wij stellen, dat de kindergeneeskunde aanzienlijke vorderingen heeft gemaakt in de achter ons liggende decennia, waarin ik het vak van kinderarts mocht uitoefenen. Een te grote tevredenheid moet teruggenomen worden, doch aanleiding voor somberheid is er ook niet. In tegendeel: een soort ontevredenheid over nog niet bereikte resultaten moet de krachtigste stimulans zijn om grote inspanningen te blijven leveren. Om een antwoord te geven op de slogan van de lustrumcommissie van onze afdeling in parafaserende zin: 'Dat zwoegen beweegt de kindergeneeskunde'.

De vraag dringt zich op: zijn patiëntenzorg, onderwijs en opleiding aangepast aan de veranderde kindergeneeskunde? Thans zou ik dan ook graag even willen stilstaan bij de eisen, die mogen en moeten worden gesteld aan een universitaire kinderkliniek om voortgang in de zorg voor onze patiënten te blijven boeken. Ofwel: hoe is patiëntenzorg, onderwijs en opleiding en onderzoek ingericht?

Universitaire ziekenhuizen vervullen verschillende functies. In de eerste plaats, zo schreef in 1998 de toenmalige minister aan de Tweede Kamer, leveren zij patiëntenzorg. Tevens vervullen zij een opleidingsfunctie en een onderzoeks- en ontwikkelingsfunctie. De patiëntenzorg omvat naast reguliere functies ook de topklinische functies en topreferentiefuncties. Van de universitaire medische centra wordt met name verwacht zich zeer in te spannen voor verbetering van diagnostiek en behandeling. De noodzaak en het vermogen tot verdere ontwikkeling van de zorgverlening dragen ertoe bij, dat de grenzen van de mogelijkheden en wenselijkheden voortdurend worden verlegd. Het

innovatieve vermogen manifesteert zich in de ontwikkeling van nieuwe functies, verbetering van bestaande en het uitdragen van uitontwikkelde functies naar andere ziekenhuizen. Dit betekent niet dat bedoelde andere ziekenhuizen, zelfs niet de grote STZ-huizen, kleine UMC'tjes zijn, doch ziekenhuizen die in staat geacht moeten worden de ontwikkelingen te incorporeren in de dagelijkse praktijk. Dit proces van overdracht gelukt gemakkelijker bij specialismen die volwassenen behandelen, dan in de kindergeneeskunde, een geneeskundige discipline die veelal geplaagd wordt door de beperkingen van de kleine getallen. Moge ik dat aan de hand van enkele voorbeelden toelichten. In Nederland wordt per jaar bij 400 kinderen de diagnose kanker gesteld, bij volwassenen een veelvoud ervan. Geschat wordt, dat in 2015 bij 85000 tot 95000 patiënten per jaar de diagnose kanker zal worden gesteld. Per jaar wordt bij 25 kinderen een terminale nierinsufficiëntie vastgesteld, terwijl dezelfde diagnose wordt gesteld bij 3000 volwassenen. Uit oogmerk van expertise en economische benutting van veelal zeer kostbare apparatuur kunnen in de kindergeneeskunde ontwikkelde behandelingen niet steeds worden overgedragen naar specialisten in regionale ziekenhuizen. Als consequentie daarvan moet mankracht, en in sommige gevallen wellicht veel mankracht, worden ingezet in deze patiëntenzorg die slechts in UMC's kan worden verleend. Deze mankracht wordt onttrokken aan de ontwikkelingsfunctie. Met andere woorden: de portefeuilles van de verschillende stafleden in een universitaire kinderkliniek worden ongelijk gevuld wat betreft patiëntenzorg en klinisch onderzoek, waardoor de verhouding wetenschappelijke output gedeeld door fte's ongunstig uitpakt.

Het vervullen van de topreferentiefunctie heeft ook consequenties voor de inrichting van universitaire kinderklinieken. Binnen de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) worden ruim 20 secties onderscheiden. Een groot aantal subspecialismen is in de laatste jaren erkend met regelgeving betreffende opleiding, registratie en herregistratie. Het zal zonder meer duidelijk zijn, dat in geen enkele universitaire Kinderkliniek alle subspecialismen tot ontwikkeling kunnen zijn gebracht geworden. Slechts een beperkt aantal subspecialismen per universitaire kinderkliniek kan het niveau bereiken dat vereist is in een UMC om een topreferentiefunctie te kunnen vervullen. In de Nijmeegse universitaire kinderkliniek zijn enkele subspecialismen, wat betreft mankracht op het terrein van patiëntenzorg en onderzoek en de noodzakelijke infrastructuur, toegerust voor de topreferentiefunctie met wetenschappelijk onderzoek in de mondiale frontlinie. Voor deze subspecialismen geldt heel nadrukkelijk dat 'noblesse oblige'. Andere subspecialisten vormen, zoals dr Draaisma, hoofd van de subafdeling algemene pediatrie en overige specialismen, het verwoordde, 'de kit' tussen de eerder bedoelde subspecialismen door consultatief werkzaam te zijn en bijvoorbeeld hoofdbehandelaar te zijn van het kind met een multisysteemziekte.

Wat geldt voor de Nijmeegse universitaire kinderkliniek geldt ook voor de andere uMC's: behalve de neonatale intensive care en de intensive care voor het grotere kind, die in alle klinieken aanwezig zijn in volle omvang, is er in de verschillende klinieken een beperkt aantal subspecialismen aanwezig. Een uitgebreide discussie over taakverdeling en concentratie heeft weliswaar geleid tot een nota, maar voor zover door mij te bezien niet tot belangrijke consequenties. Desalniettemin is een soort taakverdeling een realiteit, vooral af te lezen aan bepaalde verrichtingen: kindercardiologie in vijf centra, niertransplantaties in vier, beenmergtransplantaties in drie, ECMO-behandeling in twee centra, et cetera.

Wat betreft de intensieve zorg voor kinderen is het zeer opmerkelijk en zeer te betreuren, dat waar voor alle subspecialismen een transitie van de kindergeneeskunde naar de specialismen voor volwassenen geschiedt wanneer de patiënt een jongvolwassen is geworden, door onze raad van bestuur besloten is een cesuur wat betreft leeftijd te leggen voor de intensieve zorg tussen neonatologie en het oudere kind. De samenwerking op het terrein van de patiëntenzorg is zeker goed. Niettemin heeft de bestaande ongewenste scheiding evidente en naar mijn mening ongunstige consequenties voor opleiding van studenten en assistenten, voor postacademisch onderwijs alsmede voor onderzoek. Er zijn vele en steekhoudende argumenten om tot tenminste een gemeenschappelijke verantwoordelijkheid voor patiëntenzorg, onderwijs, opleiding en onderzoek te komen, gelegd in de handen van de hoofden van de afdelingen kindergeneeskunde en intensieve zorg.

De aanwezigheid van subspecialismen met een topreferentiefunctie in onze kliniek heeft ook consequenties voor de inrichting van de kliniek. De inrichting is ingrijpend veranderd in de achter ons liggende tijd. Gezien de visie op de kindergeneeskunde in de jaren zestig, werd de kliniek zo gebouwd, dat de patiënten verpleegd werden, gegroepeerd naar leeftijd. Veranderende eisen aan de te verlenen zorg, alsmede specialisatie van de zorgdiscipline, vroegen in toenemende mate om concentratie naar te verlenen zorg. Dat is in wat wij nu oudbouw noemen zo veel mogelijk gerealiseerd, met name voor kindercardiologie, neonatologie en kinderneurologie. De groepering naar te verlenen zorg is ook de gedachte geweest van waaruit in het gesprek met de architecten van het nieuwe kinderziekenhuis het plan van eisen is opgesteld. In het nieuwe kinderziekenhuis, dat binnenkort wordt opgeleverd en waar de afdeling volgend jaar in trekt, is de concentratie naar te verlenen zorg voor alle subspecialismen definitief geregeld. Het wordt een prachtig ziekenhuis, waarin zorg voor kinderen wordt verleend naar maatstaven geldend voor 2004.

In 1995 is het vigerende curriculum van start gegaan. De grote cultuuromslag was die van een curriculum, waarbij de sprekende docent in het middelpunt stond naar een curriculum, waarbij de studerende student centraal staat. Er werd in dit curriculum, ondanks een grondige herziening, voortgebouwd op een thematische ordening. Een veel gehoorde klacht van de kant van de studenten is als consequentie de niet duidelijke

herkenbaarheid van kindergeneeskunde in het kerncurriculum. Dit is overigens een algemene klacht en is één van de gesignaleerde knelpunten in het curriculum (Holdrinet en Bulte 2002). In de basisopleiding kan de student niet alle kennis, vaardigheden en ervaringen uit de geneeskunde verwerven. De opleiding tot basisarts is derhalve per definitie onvolledig. De onderwijskundige consequentie is, dat het accent hoort te liggen op methoden om kennis te blijven verwerven, op training van vaardigheden en op attitudevorming. Uit een recent door prof. Kollée uitgevoerde inventarisatie van de bijdragen van de kindergeneeskunde aan het kerncurriculum, waarvan hij de uitvoering in zijn oratie aankondigde, kwam naar voren dat kindergeneeskunde slechts een bescheiden positie inneemt. Docenten kindergeneeskunde zullen een actievere rol moeten gaan spelen om het 'vak in beweging' voor het voetlicht te brengen. Gelukkig is de belangstelling van de studenten voor het keuzeonderwijs, waaraan kindergeneeskunde bijdraagt, heel groot.

Ook voor de opleiding van de assistenten geldt juist, zoals dat geldt voor de opleiding van de basisarts, dat de opleiding per definitie onvolledig of wel exemplarisch, is. De opleiding is gemengd: de assistent geniet een deel van de opleiding in een universitaire kliniek en een deel in een niet-universitaire kliniek. Gedurende een betrekkelijk lange stage in de niet-universitaire kliniek ligt het accent op de algemene pediatrie. Tijdens het deel van de opleiding in de universitaire kliniek, dient het accent te liggen op zogenaamde universitaire stages. Tijdens een dergelijke stage zal de assistent betrokken moeten worden bij alle facetten van het betreffende subspecialisme: klinische en poliklinische patiëntenzorg (inclusief functietesten), multidisciplinaire besprekingen alsmede bij het wetenschappelijk onderzoek. Thans wordt nadrukkelijk gediscussieerd over de aanpassing van de opleidingen, ook die van de kindergeneeskunde. Dit geschiedt op meer plaatsen: binnen het Centraal College voor Medische Specialismen, de wetenschappelijke verenigingen alsook lokaal. Met de inrichting van de kliniek in de nieuwbouw is aan tenminste een gunstige voorwaarde voor de universitaire stage voldaan door clustering van patiënten. In onze kliniek willen wij het accent leggen op het lerend bezig zijn, meer dan op werkend bezig zijn. Dit vraagt een cultuurverandering teneinde belangenconflicten te voorkomen.

Min of meer tegelijkertijd met de aanpassing van de opleidingseisen is de capaciteit van de opleiding aan de orde gesteld, waarbij voor kindergeneeskunde is uitgesproken, dat de capaciteit dient te worden gedempt. Het is te hopen, dat de oh zo moeilijke menskrachtplanning een verwachting met een grote realiteitswaarde opleverde. Desalniettemin heeft een demping gevolgen voor het aantal assistenten in opleiding zowel in de niet-universitaire als de universitaire opleidingsklinieken. De werkzaamheden, te verrichten op de werkplekken, zullen door minder AGIO's en derhalve door meer AGNIO's worden gedaan. Daar komt bij dat door het accent meer op het leren en minder op het werken te leggen voor de assistenten in opleiding, op de betreffende werkplekken, bezet door

AGIO's minder werk door die assistenten zal worden gedaan. Kortom, minder assistenten door de demping van de opleidingscapaciteit en minder directe patiëntzorg door de assistenten door de wijziging van het opleidingscurriculum. Dit veroorzaakt minder handen aan het bed, waarvoor compensatie zal moeten worden gevonden. Het is nog lang niet duidelijk in hoeverre de nieuwe functionarissen, nurse practitioners en physician assistants, het te verwachten tekort zullen kunnen compenseren. In ieder geval zal er voor gewaakt moeten worden dat geschetste veranderingen niet worden doorgevoerd vooraleer er een 'poel' van handen beschikbaar is om de continuïteit van de werkzaamheden te garanderen. Te vrezen is dat er een herhaling zal optreden van wat er gebeurde bij het doorvoeren van de arbeidstijdverkorting in een periode dat er grote krapte op de arbeidsmarkt was. Terzijde zij opgemerkt dat wegens de rol van de PvdA bij het bepleiten van arbeidsduurverkorting de naam partij van de arbeid beter veranderd kan worden in partij van zo weinig mogelijk arbeid.

Zoals bekend verhuizen wij in 2005 naar het nieuwe ziekenhuis. Inmiddels is een voorstel voor een organisatieaanpassing uitgewerkt inzake roostering van de assistenten, waarin zo goed mogelijk is geanticipeerd op de veranderingen van de opleiding. Ik heb er, ondanks een reeks van onzekerheden, alle vertrouwen in dat wij assistenten kunnen blijven opleiden die een goede kinderarts zullen zijn in de komende tijd, waarin de kindergeneeskunde in beweging zal blijven.

Aan het onderzoek wijd ik geen aparte paragraaf, omdat het onderzoek impliciet is vermeld bij de eerder beschreven toprefentiezorg, waaraan slechts wordt voldaan als innovatief onderzoek op het terrein van het betreffende subspecialisme met succes wordt uitgevoerd.

Alvorens dit college te beëindigen wil ik kort nog één klinisch onderwerp aansnijden. Eerder heb ik een opmerking gemaakt over de teratogeniciteit van de stofwisselingsziekte phenylketonurie: het kind van de moeder, die lijdt aan PKU, wordt tijdens de zwangerschap beschadigd met als belangrijkste consequentie van het moederlijke PKU-syndroom de bij het kind aanwezige zwakzinnigheid. Dankzij de verworvenheden in de kindergeneeskunde bereiken steeds meer meisjes met een erfelijke stofwisselingsziekte, die manifest is op de kinderleeftijd de volwassenheid en dient de vraag naar de risico's van zwangerschap zich aan. Alvorens daar op in te gaan wil ik een opmerking maken over fertiliteit van meisjes met een erfelijke stofwisselingsziekte. Galactosemie, een ziekte veroorzaakt door een stoornis in de stofwisseling van galactose, een bestanddeel van melksuiker, wordt wel gecompliceerd door een afwijking van of in de eierstokken. Er is sprake van een hypergonadotroop hypogonadisme. Infertiliteit kan het gevolg zijn. Een minder ernstige consequentie is een premature menopauze met alle gevolgen van dien wat betreft de fertiliteit op een leeftijd, waarop gezonde vrouwen kinderen krijgen of althans nog kunnen krijgen.

Feitelijke risico's die vrouwen die lijden aan een erfelijke stofwisselingsziekte lopen, zijn het verergeren van de betreffende ziekte met consequenties voor de moeder, terwijl het nog ongeboren kind niet primair wordt aangedaan. Hierbij is te denken aan toename van de ernst van de cardiomyopathie zoals die voorkomt bij de glycogeenstapelingsziekte type III, of het verergeren van het nierlijden van de patiënt met de ziekte van Von Gierke. Ook is het risico verhoogd, dat tijdens een zwangerschap niet de goede dieetadviezen worden gegeven, dan wel dat de gegeven adviezen niet worden gevolgd met als gevolg ontsporingen van ziekten als organisch zuur syndromen.

De involutie van de uterus na de partus gaat gepaard met eiwitafbraak. Voor een patiënte met een stoornis in de ureumcyclus kan dit een ammoniakintoxicatie ten gevolge hebben.

Naast consequenties voor de moeder is het eveneens mogelijk dat het nog ongeboren kind primair wordt beschadigd. Dit is het geval als moeder lijdt aan PKU. Andere stoornissen in de stofwisseling van aminozuren, waarbij eveneens hoge concentraties van een of meer aminozuren en/of metabolieten worden aangetroffen, leiden, zo de patiënten tot progenituur komen niet per se tot kindsbeschadiging. Zo zijn gezonde kinderen geboren uit vrouwen met een ernstige ornithinaemie, histidinaemie en andere amino-acidaemiën. Een disbalans tussen aminozuren op zich leidt blijkbaar niet obligaat tot kindsbeschadiging.

Naast verergering van de moederlijke ziekte en kindsbeschadiging door een ziekte van de moeder dient nog een uitzonderlijke situatie te worden vermeld: de gezonde moeder kan schade ondervinden wegens een ziekte van het nog ongeboren kind. Het bekendste fenomeen is het HELPP-syndroom (Haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) en het AFLP-syndroom (acute fatty liver of pregnancy) optredend bij een moeder, als het kind lijdt aan een stoornis in de afbraak van langketenige vetzuren ten gevolge van een deficiëntie van long-chain acyl-CoA dehydrogenase.

Kortom, erfelijke stofwisselingsziekten kunnen nadrukkelijk gevolgen hebben voor vrouwen tijdens zwangerschappen alsmede voor nog ongeboren kinderen. Onze kennis daarover is helaas nog slecht fragmentarisch. Volwassen geworden meisjes, die lijden aan een erfelijke stofwisselingsziekte, vormen een relatief kleine groep binnen de totale populatie van kinderen met een zogenaamde kinderziekte die de volwassenheid bereiken. Dit maakt een adequate transitie noodzakelijk.

Normaliter gaat op de leeftijd van plusminus 18 jaar de zorg voor het kind, dan wel adolescent, over van de kinderarts naar de medicus, die volwassenen behandelt. Dit geldt ook voor kinderen, die de leeftijd van de volwassenen bereiken met een chronische ziekte of handicap en die een zinvol en productief volwassen leven willen leiden.

Het doel van de transitie is tweeledig: het voorbereiden van de patiënt op de overdracht naar de volwassenengeneeskunde en het afstemmen van de zorg verleend door kindergeneeskunde en de zorg van volwassenen. Er zijn belemmerende factoren zoals

het kind zelf of zijn of haar ouders, die een uitermate belangrijke partij zijn geweest bij de behandeling van hun kind, en ook de kinderarts, die om meer redenen het kind niet gemakkelijk loslaat. Van de andere kant is ook de arts, die de zorg moet overnemen vaak een belemmerende factor, soms door het niet vertrouwd zijn met de onderhavige problematiek. In ieder geval is het ongewenst om de belemmeringen te omzeilen, om voor (sommige) adolescenten met een chronische ziekte de pediatrie tot op volwassen leeftijd voort te zetten om uiteenlopende redenen, waarvan te noemen: het betreffende zorgsysteem, de zelfstandigheid of onafhankelijkheid van de jong volwassene et cetera. Voorwaarde is wel, dat de kwaliteit van de zorg gecontinueerd dient te worden. Persoonlijk ben ik zeer verheugd over het recent verschijnen van het boek, getiteld: *Erfelijke aandoeningen. Effecten in het latere leven* (2004), volgens de redactie met het doel geschreven om de problematiek van patiënten, bij wie reeds op de kindleeftijd een diagnose van een chronische ziekte werd gesteld, inzichtelijk te maken voor de specialist voor volwassenen. Ik zou er vanaf deze plaats sterk voor willen pleiten om op kortst mogelijke termijn procedures voor transitie vast te leggen, opdat de kinderen van de generatie van onze kleinkinderen, indien onverhoopt nodig, een ideale transitie mogen meemaken van de zorg voor kinderen naar de zorg voor volwassenen.

Op het einde van mijn betoog gekomen, waarin ik kort ben ingegaan op enkele zaken de kindergeneeskunde betreffend, die mij zeer ter harte zijn gegaan en nog gaan, wil ik graag een kort dankwoord uitspreken.

Door ervaring, opgedaan eerst op het biochemisch en later op het histologisch laboratorium, was het voor mij geen probleem de opdracht van mijn opleider, prof. dr. E.D.A.M. Schretlen te aanvaarden om mij te bekwamen in de zogenaamde inborn errors of metabolismism. Veel aandacht heb ik besteed aan PKU, vanwege de patiëntenzorg maar ook omdat in het onderwijs onder meer aan studenten aan de hand van deze ziekte zoveel kan worden toegelicht.

De grote liefde werd voor mij evenwel de bestudering van spierziekten in een uitgebreid samenwerkingsverband met participanten uit verschillende klinieken en niet-klinische afdelingen. Een heel gewoon samenwerkingsverband, zoals hier bedoeld, moet tegenwoordig zo nodig een centrum heten met al of niet een epitheton en al of niet een status aparte. Het terrein van de spierziekten was destijds een schier braakliggend terrein, waarin veel onderzoek mogelijk was. Alle werkers op dat terrein ben ik zeer dankbaar voor de samenwerking. Zelf heb ik mij geconcentreerd op de groep met een stoornis in de energiehuishouding gedurende al de tijd, dat ik actief mocht en kon zijn op klinisch en onderzoeksgebied. Ben blij dat, prof Smeitink, een oud-promovendus, het stokje heeft overgenomen en het werk op een uitmuntende wijze heeft uitgebreid. Zeer vertrouwenwekkend voor de toekomst.

Zeer geleidelijk kreeg ik naast patiëntenzorg, onderwijs- en onderzoekstaken ook en in toenemende mate managementtaken in de portefeuille. Ik heb geprobeerd ze naar behoren en naar vermogen te vervullen. In ieder geval heb ik het steeds met plezier gedaan: ben steeds fluitend naar mijn werk gegaan. Ik wil evenwel niet verhehlen, dat er vanzelfsprekend ook teleurstellende ervaringen zijn geweest. Eén daarvan was het fundamentele verschil van inzicht tussen de Raad van Bestuur en mij over de consequenties van de herclustering voor wat betreft de inbedding van organisatie-eenheden betrokken bij de zorg voor het zieke kind. Gelukkig trad in het kader van dezelfde herclustering tot mijn vreugde de afdeling antropogenetica toe tot ons cluster. Een tweede teleurstelling die ik wil vermelden, is het niet geregeld zijn van mijn opvolging ondanks een zéér tijdige aankondiging van mijn vertrek. Met nadruk wil ik evenwel opmerken dat er voor mij per saldo een zeer grote overmaat is aan good feelings. Heel bijzonder is voor mij de betrokkenheid bij het maken van plannen voor het nieuwe kinderziekenhuis geweest. De ontwikkeling van een V-vormig kriebeltje naar een volwaardige tekening, vertaald in een bestektekening en vervolgens de realisering ervan heb ik van nabij mogen meemaken. Iedere gelegenheid die mij werd geboden om in het gebouw te mogen kijken, heb ik aangegrepen. Iedere keer weer werd mijn bewondering groter. Het moet een feest zijn, en zeker ook een voorrecht, om in dat nieuwe ziekenhuis te mogen werken, niet in het minst dankzij een groot aantal voorzieningen verworven door de stichting 'fondsenwerving nieuwbouw AKN' met Ir W. van Lieshout als voorzitter en de heer H. Kramer als directeur.

Het college van Bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen ben ik dank verschuldigd voor het in mij gestelde vertrouwen.

De raad van bestuur van ons UMC ben ik dankbaar voor de ruimte mij geboden om de clusterwensen waar mogelijk in vervulling te laten gaan. De steeds positieve toon tijdens de vele kwartaaloverleggen met de raad in de verschillende samenstellingen, die ik heb meegemaakt, heb ik in hoge mate gewaardeerd.

Het clusterbestuur is steeds, in alle samenstellingen, in mijn beleven een zeer harmonieus werkend team geweest, dat ook in geval van tegenslagen de rug recht hield. Ik ben de leden zeer dankbaar voor de wijze waarop wij dankzij eenieders bijdrage hebben kunnen werken. Ik vind het geweldig, dat ik mag melden, dat er nooit een onvertogen woord is gevallen. Heel bijzonder wil ik prof Kraaimaat bedanken, die als niet-poort-specialist een bijzondere plaats in onze clusterraad bezette, doch zijn betrokkenheid steeds uitdroeg.

Die leden van het instituutbestuur, die zich op een constructieve wijze hebben ingezet voor de belangen van de afdeling, waarvoor geldt eenheid in verscheidenheid met de nadruk op eenheid, ben ik zeer dankbaar voor de bereidheid gezamenlijk inspanningen te leveren. Alle medewerkers van de afdeling ben ik zeer dankbaar voor de

wijze waarop eenieder zich steeds weer opnieuw inzette voor het aan onze zorg toevertrouwde kind.

Met de leden van de metabole club, zo bijzonder wegens de verschillende disciplines, was het heerlijk om te werken. De medewerkers van kliniek en laboratorium vormden een groep die in iedere samenstelling moeiteloos tandem konden en kunnen rijden.

Medewerkers van andere afdelingen, staven en diensten, wil ik natuurlijk bedanken. Het zijn er velen en zeker te veel om te noemen. Ik hoop dat u ook ongenoemd mijn dank wilt aanvaarden.

Ik wil mij heel graag tot de studenten richten. Ik heb mogen deelnemen aan onderwijsactiviteiten in verschillende curricula. In die tijden zijn zowel docenten als studenten veranderd. De dialoog met de student en zeker met de kritische student heb ik altijd zeer op prijs gesteld, met name van de student in de co-assistentenfase.

Ofschoon op afstand van het studentengebeuren, is er toch enige gelijkenis met de opleiding van de assistenten. De assistenten ben ik zeer dankbaar voor hun inzet in de patiëntenzorg: 'learning by doing the job'. Daarnaast was er gelukkig meer. Met trots heb ik een aanzienlijk aantal C-formulieren getekend. Met veel genoegen heb ik jarenlang lid mogen zijn van het consilium paediatricum.

De lustrumcommissie ben ik dankbaar voor de organisatie van de festiviteiten in de vorige maand, doch in dit verband wil ik de commissie speciaal bedanken voor de toestemming deze lezing een titel te geven die een parafrasering is van de slogan van de commissie.

Ik wil ten slotte de wens uitspreken, dat het de patiënten, die aan onze zorg worden toevertrouwd, goed moge gaan en dat de medewerkers veel vreugde mogen beleven van het zich inzetten voor de betreffende zieke kinderen.

Ik heb gezegd.

EPILOOG

Mijnheer de rector magnificus,

Ik dank u voor de mij geboden gelegenheid nog te reageren op de sprekers, die heden zoveel vriendelijke woorden hebben gesproken. Allereerst diegenen, die hedenmorgen een voordracht hebben verzorgd: de collegae De Groot, Gribnau en Van Gijn, die op zo een voortreffelijke wijze invulling hebben gegeven aan de 'Beschouwingen'. Dat wat ik gewenst heb, heb ik ook inderdaad gekregen. Dank aan Cees, Frank en Jan. Fons Plasschaert en Gerard op 't Veld hebben op de voor hen zo karakteristieke wijze het programma fantastisch muzikaal omlijst. Diegenen, die er niet konden zijn hebben iets gemist!

De decaan wil ik bedanken voor de wijze waarop hij een soort zakelijke opsomming zo fraai heeft willen inpakken. Mijn dank aan Dirk. Prof Kollée, beste Louis. Jij en ik hebben over onze afdeling dezelfde ideeën; Jij hebt dat opnieuw voortreffelijk verwoord. Wolfgang ben ik dankbaar voor zijn komst uit het verre Salzburg naar Nijmegen en voorts voor zijn vriendelijke woorden. Ik vind het heel knap koude sneeuw zo warm te laten zijn.

In de tijd van mijn ordinariaat heb ik van velen steun ontvangen. Ik wil met name enkelen ervan noemen:

Prof Stadhouders, beste Ad, jij hebt mij laten profiteren van jouw rijke ervaring en mij kansen geboden op de terreinen van onderzoek en management.

Leo Berrevoets, in de tijd dat onze afdeling opnieuw een éénhoofdige leiding kreeg was jij voor mij een belangrijk klankbord. Samen hebben wij de meest fantastische oplossingen besproken voor zeer uiteenlopende problemen.

Sandra Eichelsheim, jij was twaalf en een half jaar mijn steun en toeverlaat, die op een voor mij onnavolgbare, doch voortreffelijke wijze voor mij zaken ordentelijk liet verlopen.

Prof Trijbels, beste Frans. Jij bent vanaf 1964 mijn maatje geweest, privé, metabool en in het instituutsbestuur. Behalve daarvoor wil ik jou speciaal bedanken voor jouw bereidheid voorzitter te hebben willen zijn van de commissie afscheid Sengers.

Tenslotte Marguerite: wij kijken nu niet terug, daar vinden wij een andere gelegenheid voor, maar wij kijken vooruit. Ik hoop, dat het ons gegund is nog heel lang van vele goede dingen des levens te kunnen genieten.

Ik vraag u, mijnheer de rector, ons de kans te geven daar nu en tot mijn vreugde met zo velen een begin mee te maken in de hoop dat het moge worden in dei nomine feliciter.

LITERATUUR

- Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS et al. Treatment of genetic diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. Eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 7th ed. New York: L McGraw-Hill, 1995: 102-107.
- Capaldi R, Murray J, Aggeler R, Byrne L and Marusich M. Immunological and proteomics approaches to characterisation of mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta Euromit 6 abstract book 2004*.
- Dent CE. Discussion of Armstrong MD. Relation of biochemical abnormality to development of mental defect in Phenylketonuria. In: *Etiological factors in mental retardation: report of 23rd Ross Pediatric Research Conference*. 1956. Columbus, Ohio: Ross Laboratories, 1957.
- Holdrinet RSG en Bulte JA *Realisering van een vernieuwd Nijmeegs curriculum Geneeskunde*, 2002.
- Kimpen J. Woord vooraf. In: *Aangeboren aandoeningen. Effecten in het latere leven*. Kimpen JLL, Boers GHJ, Erkelens DW, Lammers JWJ, eds. Uitgeverij Lemma bv Utrecht, 2004, p 5.
- *Positionering academische ziekenhuizen*. Brief van de ministers van volksgezondheid, welzijn en sport en van onderwijs, cultuur en wetenschappen. Tweede Kamer, vergaderjaar 1998-1999, 26 275, nr.1.
- Reiss J, Gibson R. Health care transition: destination unknown. *Pediatrics* 110, 2002, 1307 - 1315.