

# KINDERGENEESKUNDE IN ONTWIKKELING

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van het  
ambt van hoogleraar in de Kindergeneeskunde  
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam

Op  
3 juni 1987

Door  
Dr. H.J. Neijens

Kindergeneeskunde in ontwikkeling

Mijnheer de Rector Magnificus

Leden van het College van Bestuur

Mijnheer de Decaan

Leden van de Rotterdamse Geneeskundige Facultaire Gemeenschap

Leden van het Bestuur, Leden van de Directie en medewerkers van het  
Academisch Ziekenhuis Rotterdam

Zeer gewaardeerde toehoorders

Hoewel de eeuw van het kind al gaat aflopen en het aantal kinderen relatief daalt, is het onjuist te menen, dat de kindergeneeskunde haar bloeitijd heeft gehad. Integendeel, de pediatrie is in volle bloei en ontwikkeling, zoals ik U hoop aan te tonen aan de hand van een aantal overwegingen.

Een visie op de ontwikkelingen in de kindergeneeskunde is van belang, vooral nu we het einde van de 20e eeuw gaan naderen. In de geschiedenis zijn eeuwwisselingen steeds aanleiding geweest, meer dan in andere perioden, om terug en vooruit te kijken. We kunnen bij het aangeven van de geschiedenis en de ontwikkelingen van de kindergeneeskunde, in analogie aan Huizinga spreken over "op het breukvlak van 2 eeuwen". Dit geldt niet alleen voor de tijdsspanne, maar ook voor de veranderingen die we kunnen verwachten in de geneeskunde.

Alvorens aan een vooruitblik te beginnen, is het meestal zeer verdiepend eerst een korte blik in het verleden te werpen. Een vooruitblik is daarna nodig om beleidslijnen uit te kunnen zetten. De taak hierbij een visie te ontwikkelen, rust vooral op de schouders van een nieuw aangetreden hoogleeraar. Deze gaat, gemiddeld gesproken, 20 à 25 jaar mee, dus tot in de volgende eeuw.

De 19<sup>e</sup> en de 20<sup>e</sup> eeuw zijn voor de geneeskunde in het algemeen en zeker ook voor de kindergeneeskunde een belangrijke periode geweest. In samenhang met de natuurwetenschappen is een enorme ontwikkeling doorgemaakt. De kindergeneeskunde als vakgebied heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de geneeskunde.

Een onderzoek naar de onderwerpen van de artikelen in enkele hoog aangeschreven, algemeen medische tijdschriften, The New England Journal of Medicine, The Lancet en the JAMA, heeft geleerd dat ongeveer 20% van het aantal geplaatste artikelen gelieerd is aan het pediatrische vakgebied.

Het aantal boeken dat verschijnt op kindergeneeskundig gebied geeft ook een indicatie voor kennisvermeerdering. Het aantal waarvan men het waard vond ze te bespreken in één van 5 internationale tijdschriften, in de 4-jarige periode tussen 1980-1984 was bijna 900 (1).

Een relevante verklaring voor deze grote activiteit is, mijns inziens, de volgende. De kindergeneeskunde bevindt zich op een kruispunt waar genetische factoren en invloeden uit de buitenwereld elkaar ontmoeten. Dit kan in de pathologie niet alleen leiden tot aangeboren afwijkingen, maar ook tot een verhoogde gevoeligheid voor ziekteprocessen. Voor veel ziekteprocessen is gevonden of wordt vermoed dat ze manifest worden, mede door uitwendige omstandigheden, slechts indien een genetische aanleg daartoe bestaat. Als voorbeelden kan men hierbij denken aan astma, diabetes of een toegenomen kans op infecties door anatomische afwijkingen of afweerstoornissen. Bovendien beïnvloeden veel ziekteprocessen bij kinderen hun groei en ontwikkeling, terwijl omgekeerd groei en ontwikkeling effecten heeft op ziekteprocessen en hun beloop.

Bij al deze interacties zijn medisch-biologische processen van groot belang. Inzichten in de medisch-biologische processen bij gezondheid en ziekten, de pathofysiologie, komen voor een groot deel uit de zogenaamde basis (of preklinische) wetenschappen, zoals biochemie, fysica, genetica, celbiologie en immunologie. Door toepassing van deze vakgebieden in de klinische geneeskunde kan men de pathofysiologie ontrafelen en proberen de basale of fundamentele oorzaken van ziekteprocessen op te sporen.

De klinische kindergeneeskunde stelt veel vragen die moeten worden opgelost door toepassing van basissetenschappen. Deze interactie verklaart mogelijk de grote activiteit, zoals uitgedrukt in publicaties.

Bij het overzien van de ontwikkelingen in de kindergeneeskunde kan men drie perioden onderscheiden. Deze indeling heeft vooral betekenis om de toekomstige ontwikkelingen te kunnen zien.

1. In de eerste periode zijn voornamelijk sociale ontwikkelingen voor kinderen opgetreden, terwijl verbeteringen in de gezondheidszorg voor hen nog slechts beperkt plaats vond. Deze tijd komt ongeveer overeen met de 19e eeuw.

2. In de tweede periode zijn medische ontwikkelingen opgetreden en voor kinderen beschikbaar gekomen. Dit heeft geresulteerd in diagnostische mogelijkheden en behandelingen. Ziekteprocessen zijn hierdoor vaak beïnvloedbaar geworden, hoewel de basale of fundamentele oorzaken van veel ziekten niet of niet goed bekend waren. Deze periode beslaat een groot deel van de 20<sup>e</sup> eeuw.

3. Een 3e periode kan worden onderscheiden waarin basale of fundamentele oorzaken van ziekten worden ontrafeld door fundamenteel en klinisch wetenschappelijk onderzoek. Dit leidt tot toepassingsmogelijkheden van meer fundamentele therapieën dan in de tweede periode.

Deze derde periode begint zich op enkele gebieden af te tekenen, maar is nog niet volop begonnen.

Bij het bestuderen van de eerste periode waarin sociale, maar nog nauwelijks medische ontwikkelingen voor kinderen plaats vonden, komt men tot het volgende beeld.

De geneeskunde bij kinderen in de 19<sup>e</sup> eeuw en daarvoor kan men aflezen uit boeken uit die tijd. Een boeiende informatiebron is "Verhandelingen van de opvoeding en ziekten der kinderen" geschreven door Blankaart (2). Het is uitgegeven in 1684. De inhoud geeft aan welke ziekteverschijnselen in die tijd waargenomen werden. Voorbeelden zijn: van een kind dat de loop heeft en tanden krijgt; een kind met pijn in de buik; van een dicke buik; van een kind met wormen; waterzugt in een kind.

Enige ontwikkeling in de geneeskunde is reeds in de 19<sup>e</sup> eeuw op gang gekomen. Bij de overgang van de eeuw introduceerde Jenner vaccinatie tegen pokken (1796). Mendel publiceerde zijn erfelijkheidswetten in 1865, Röntgen ontdekte de naar hem genoemde stralen in 1895.

Een van de belangrijkste medische ontwikkelingen betrof infectieziekten. Homes en Semmelweis ontdekte in 1845 dat kraamvrouwenkoorts door besmetting werd veroorzaakt. Koch en Pasteur toonden aan dat vele infectieziekten door bacteriën worden veroorzaakt. Lister introduceerde anti-infectie maatregelen.

Zeer hoge kindersterfte bestond echter nog tot het einde van de 19<sup>e</sup> eeuw, vooral veroorzaakt door infectieziekten en voedingsstoornissen.

Slechte voedingstoestand en hygiëne waren in die tijd in ons land aan de orde van de dag. Deze droegen belangrijk bij aan het veelvuldig voorkomen van infectieziekten.

Tot het midden van de 19e eeuw bestond weinig aandacht voor het kind, ook niet voor het zieke kind. Het had een zeer ondergeschikte rol in de samenleving. Geconstateerd kan worden dat het kind nog niet als een volwaardig individu werd beschouwd.

Opvallend is dat de overheid zich weinig interesseerde voor de gezondheidszorg voor kinderen. Het zijn vooral particulieren geweest die opkwamen voor deze bevolkingsgroep. Vooraanstaande kinderartsen in de 19e eeuw, zoals Cerry, Finkelstein, Jacobi en Hold hadden, naast wetenschappelijke interesse voor de biologische fenomenen bij het kind, ook een sterke beweging gericht op de slechte sociale omstandigheden waarin deze kinderen moesten leven. Dit leidde er toe dat zij en anderen, initiatieven namen om opvang en behandeling voor kinderen te organiseren. In 1802 is reeds in Parijs het Hôpital des Enfants Malades gesticht en in 1857 ontstond in Londen het Hospital for Sick Children. Een aantal Rotterdamse particulieren nam in 1863 het initiatief een bescheiden kinderziekenhuis te openen. Het Sophia kinderziekenhuis was daarmee het eerste in ons land. Dit is volgend jaar 125 jaar geleden.

Sociale en geneeskundige organisaties pleitten voor het aannemen van wetten die kinderen moesten beschermen tegen schoolverzuim, thuis en bij werkzaamheden. In ons land werd pas in 1874 de wet op de kindarbeid aangenomen.

De dagelijkse realiteit van de medische zorg voor kinderen was echter nog lange tijd zeer ontoerijkend. Dit wordt duidelijk bij het lezen van het verhaal van Jhr. Dr. F. Teixeira de Mattos, arts te Rotterdam, getiteld: "Over de oprichting en inrichting van een zuigelingenkliniek in Nederland". Het is geschreven ter gelegenheid van het afscheid van Professor Rosenstein (3) in 1902, 2 eeuwen na Blankaart en het Sophia Kinderziekenhuis bestaat 40 jaar. Hij vermeldt de oprichting van moderne ziekenafdelingen en sanatoria, voor volwassenen en niet of nauwelijks voor kinderen. Ik citeer: "Te meer verwonderlijk is het dat voor het kind, waar morbiditeit en mortaliteit zoo hoog zijn, in ons land nog weinig tot stand kwam".

Meer aandacht en betere opvang creëerden tenslotte voor kinderen betere mogelijkheden voor medische zorg.

De 2<sup>e</sup> periode wordt gekenmerkt door de ontwikkeling en de toepassing van behandelingen. Omdat van vele ziekten de fundamentele processen niet goed bekend zijn, dit betreft vooral chronische aandoeningen, zijn de behandelingen overwegend symptomatisch.

In het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw zijn vooral het beschermen tegen besmettelijke ziekten en voedingsstoornissen bestudeerd. De wetenschap en geneeskunde maken een toenemend versnelde ontwikkeling door. Landsteiner ontdekte in 1901 de bloedgroepen waardoor o.m. wisseltransfusie na geboorte mogelijk werd. Banting en Best isoleerde insuline in 1921. Fleming ontdekte in hetzelfde jaar penicilline als eerste van de antibiotica, waardoor bacteriële infecties 20 jaar later behandelbaar werden.

In het algemeen kan worden gezegd dat het beschikbaar komen van een aantal medicamentengroepen, de ontwikkeling van chirurgische en narcose technieken, alsmede de intensive care geneeskunde en de behandelingen van vele ziekteprocessen mogelijk zijn geworden. Dit heeft plaats gevonden in de periode vóór en vooral na de 2e wereldoorlog.

Velen van deze ontwikkelingen hebben grote relevantie voor de pediatrie. Dit geldt met name voor de infectieziekten, omdat deze bij kinderen een grote bijdrage hebben in de morbiditeit en mortaliteit. Infectieziekten zoals difterie, kinkhoest, polio en nu ook mazelen zijn sterk afgenomen in frequentie of geheel verdwenen. Dit hangt grotendeels samen met het vrijwel volledig invoeren van vaccinatie. Ook de introductie van een toenemend aantal antibiotica speelt een grote rol. De mortaliteit van longontsteking en meningitis, hersenvliesontsteking, zijn sterk afgenomen. Voor meningitis betreft dit een daling van  $\pm$  300 naar 10 per miljoen kinderen per jaar, waarbij de sterkste daling heeft plaats gehad tussen 1945 en 1955. Door ontwikkeling van cytostatica en andere methoden kon grote vooruitgang worden gebouwd bij de behandeling van tumoren. Bij kwaadaardige nieuwvorming heeft de mortaliteit in het midden der 50er jaren, na toename, een piek bereikt en is sindsdien gaan dalen van 80 naar 38 per miljoen kinderen per jaar.

Congenitale of aangeboren afwijkingen zijn geleidelijk aan beter corri-

geerbaar geworden. Bij congenitale afwijkingen is in de laatste halve eeuw echter slechts een relatief bescheiden daling in mortaliteit waargenomen, nl. van 480 naar 190 per miljoen kinderen per jaar.

Een aantal chronische ziekteprocessen, zoals astma en rheuma, kan nu worden beïnvloed door medicamenten, die vooral in de 60er en 70er jaren zijn ontwikkeld.

Een toenemend inzicht in de aard van aangeboren stofwisselingsziekten, zoals fenyktonurie, is ontstaan en met behulp van screening en dieet therapie kan bij een deel van deze aandoeningen schadelijke effecten worden voorkomen.

De orgaantransplantaties, mogelijk geworden door ontwikkelingen in de chirurgie en de immunologie, hebben, ook voor de kindergeneeskunde, geleid tot toepassingsmogelijkheden.

Dit soort therapieën met verbeteringen in de zorg hebben een belangrijke invloed gehad op het ziekzijn en het beloop van een groot aantal aandoeningen bij kinderen. De kinderlijke sterfte, het aantal overledenen in de leeftijd van 0 tot 14 jaar per 1000 levend geboren, is in honderd jaar sterk afgenomen; van 183 tot 10 per 1000. Nederland behoort hiermee tot één van de landen met de laagste sterftcijfers in de wereld, op de derde plaats na Zweden en Denemarken.

De post-neonatale sterfte, de sterfte na de 4<sup>e</sup> levensweek, is in Nederland 3 per 1000 levend geboren, hetgeen na Zweden en Finland en samen met Denemarken en Zwitserland tot de beste waarden in de wereld behoort. De afname in sterfte is op de leeftijd van 0 tot 15 jaar veel sterker geweest dan in de leeftijdsgroep van 15 tot 54 jaar.

De grote categorieën in sterfte van kinderen tussen 0 en 15 jaar zijn steeds geweest perinatale oorzaken, gevolgd door infectie, congenitale afwijkingen en ongevallen.

Kortom, grote vooruitgang is geboekt in de 2<sup>e</sup> periode. Men zou kunnen denken dat de curatieve mogelijkheden in de huidige tijd wel ver genoeg ontwikkeld zijn. De problemen zijn echter allerminst opgelost. Bovendien zijn diverse nieuwe problemen ontstaan. Ik zal enkele voorbeelden geven om dit te verduidelijken. Hoewel in samenhang met een toenemend aantal antibiotica een groeiende groep bacteriële infectieziekten kan worden behandeld, zijn hiermee deze niet de wereld uit geholpen, verre daarvan. Door aanpassingen van bacteriën via diverse mechanismen en vooral door het ont-

staan van patiëntengroepen met grote vatbaarheid, zijn infectieziekten blijven voorkomen. Dit betreft bijvoorbeeld patiënten na premature geboorte, met tumoren, na traumata, tijdens intensive care en transplantaties. De infectieziekten bij hen hebben vaak andere manifestaties gekregen. De epidemieën hebben plaats gemaakt voor optreden van infecties bij kleine groepen patiënten die tot deze speciale categorieën behoren. Zij hebben vaak een hoge mortaliteit en morbiditeit.

Bij chronische aandoeningen zoals astma, diabetes, hypertensie en epilepsie leiden behandelingen vaak tot goede onderdrukking van de symptomen, met name voor de korte termijn. Deze ziekten kunnen echter meestal niet worden opgelost omdat de oorzakelijke factoren niet kunnen worden beïnvloed. De aandoening blijft bestaan, levenslange therapie is vaak noodzakelijk en orgaanbeschadigingen kunnen op den duur optreden. Dit is vooral voor de kindergeneeskunde van groot belang. Immers, des te eerder het ontstaan van een chronische aandoening wordt vastgesteld en des te adequater de behandeling is, des te beter afwijkingen en complicaties kunnen worden voorkomen.

De behandelingen van congenitale misvormingen zijn belangrijk vooruitgegaan, maar we moeten ons realiseren dat diverse aandoeningen, zoals spina bifida, open rug, nog steeds aanzienlijke rest problemen kennen.

Hoewel de behandeling van tumoren bij kinderen, vooral leukemieën, indrukwekkende vooruitgang heeft laten zien, hebben cytostatische, bestraling en chirurgische therapieën risico's voor schade, met name op lange termijn.

Andere omstandigheden die vooruitgang hebben gegeven, maar nog veel risico's en restproblemen kennen, zijn orgaantransplantaties.

Bovengenoemde voorbeelden laten zien dat bij een belangrijk aantal ziekteprocessen slechts een gedeeltelijke oplossing beschikbaar is. Deze behandelingen betekenen een grote belasting en zijn vol risico's voor patiënten. Bovendien zijn ze meestal zeer arbeids- en kapitaalintensief.

De medische technologie brengt momenteel voor een aantal aandoeningen slechts "halve oplossingen". Dit wordt uitgedrukt door het begrip en woord "halfway technology" geïntroduceerd door Thomas in 1971. "Halfway technology" is nodig omdat basisprocessen van ziekten nog onvoldoende bekend zijn of kunnen worden beïnvloed. "Halfway technology" zal moeten worden toegepast, omdat het patiënten niet kan worden onthouden, hetgeen in de prak-

tijk steeds weer blijkt.

Dit geeft aan waar het in de volgende, derde, fase om zal moeten gaan. Inzicht in de basisprocessen van ziekten en beïnvloedingswijzen hiervan zal het pad moeten effenen van gedeeltelijk naar meer volledige medisch-technologische mogelijkheden. Men moet niet de verwachting hebben dat dit heel snel of heel gemakkelijk zal gaan. Door research zullen stap voor stap ziekteprocessen moeten worden ontrafeld. Men dient hierbij minstens in decennia te denken.

Diverse aanwijzingen zijn aanwezig dat de huidige en toekomstige tijd hiervoor gunstig is. Het wetenschappelijk onderzoek naar basis processen in de geneeskunde maakt belangrijke ontwikkelingen door. De celbiologische en immunologische research, alsmede ook in andere gebieden, heeft vele processen ontrafeld en dit zal naar verwachting de komende 10 à 20 jaar verder het geval zijn. Men kan spreken van een ware medische biologische revolutie. De vraag kan worden gesteld of de geneeskunde voldoende van de verworvenheden van de medische biologische revolutie heeft geprofiteerd en in de toekomst zal kunnen profiteren (4).

Op welke wijze kan de toename van inzichten in de pathofysiologie en naar meer fundamentele therapieën verlopen? Mijn benadering is de volgende. Vanuit patiënten observaties kunnen onderzoeksvraagstellingen worden geformuleerd. Vaak zijn technieken van de basisvakken nodig voor uitvoering van het onderzoek. Dit kan worden gedaan door de benodigde technieken in de eigen afdeling te introduceren, danwel een samenwerking te hebben met één of meer basis laboratoria. De uitkomsten van het onderzoek dienen zo mogelijk geïnterpreteerd te worden in een poging het inzicht en de behandelingsmogelijkheden voor patiënten te verbeteren.

Ik zal U enkele voorbeelden geven van interactie tussen klinische geneeskunde en basis wetenschappen, toegespitst op gebieden waar ik zelf bij betrokken ben. U dient zich echter te realiseren dat dergelijke toepassingen ook op andere gebieden plaats vinden, ook binnen onze afdeling.

Astma, ook wel Cara genoemd, is een veel voorkomende, chronische ziekte op de kinderleeftijd, die vaak grote implicaties heeft voor de betrokkenen. Zoals reeds eerder vermeldt, kunnen met de huidige therapeutische mogelijkheden de ziekteverschijnselen meestal goed worden onderdrukt, maar de oorzaak van de ziekte kan niet worden beïnvloed. Onderzoek naar de basale oor-

zaken van deze ziekte is dan ook van groot belang.

Het feit dat een luchtweg reactie optreedt bij astmapatiënten na bepaalde prikkels uit de buitenwereld, zoals contact met een allergeen of na inspanning, hetgeen niet het geval is bij personen zonder astma, noemen we bronchiale hyperreactiviteit. Dit lijkt te berusten op een regelstoornis. De aard van deze regelstoornis is nog grotendeels onbekend. In mijn dissertatie in 1981 hebben we dit probleem benaderd door bestudering van regelstoornissen zowel door onderzoek bij patiënten, alswel door laboratorium studies. In die tijd was bronchiale hyperreactiviteit nog een vrijwel onontgonnen gebied, sindsdien is het onderzoek op dit terrein wereldwijd verbreid en staat centraal in het onderzoek naar astma.

In toenemende mate wordt duidelijk dat diverse soorten cellen, die ook in het bloed voorkomen, een belangrijke rol hebben bij het optreden en steeds weer voorkomen van astma.

We hebben cellen uit het bloed van patiënten in het laboratorium onderzocht om daardoor reacties en afwijkingen in deze cellen bij astmapatiënten, alsmede de beïnvloedbaarheid door medicamenten te leren kennen. Na zuivering van verschillende celsoorten zijn schakels in hun reactieketen geregistreerd. Deze onderzoekstechnieken zijn gerealiseerd in het laboratorium kindergeneeskunde in nauwe samenwerking met Prof. Degenhart. Samenwerking bestaat ook met de afdeling Celbiologie, Prof. Jongkind, met name voor celscheidingstechnieken. We hebben kunnen vaststellen dat reacties van basofiele cellen sterker zijn bij astmapatiënten in vergelijking met gezonden, d.z.w. een regelstoornis bestaat op celniveau. Momenteel bestuderen we op welke wijze deze en andere cellen geactiveerd worden en welke effecten medicamenten die voor astma worden gegeven, bij deze celstudies hebben.

Een ander voorbeeld van onderzoek waarbij vraagstellingen vanuit de patiëntenzorg naar fundamentele processen bij ziekten plaatsvinden en een interactie bestaat met laboratoria voor basis onderzoek, betreft het gebied van een ziekte die we Cystic Fibrosis noemen.

Cystic Fibrosis is de meest voorkomende, erfelijke aandoening bij het blanke ras en gaat gepaard met longinfecties leidende tot longbeschadigingen, darm- en leverstoornissen, alsmede afwijkingen in enkele andere organen. De levensverwachting was na de 2<sup>e</sup> wereldoorlog slechts enkele jaren, maar is tijdens de laatste decennia toegenomen tot een mediane waarde van ruim 25

jaar. De behandeling is empirisch, waarbij antibiotica een belangrijke rol hebben. De oorzaak is niet goed bekend en de aandoening kan daarom niet fundamenteel worden behandeld.

Reeds 30 jaar is bekend dat de hoeveelheid elektrolyten, chloor, natrium en kalium, in de secretievloeistoffen hoger zijn bij patienten met Cystic Fibrosis dan bij gezonden.

Op basis van deze observatie kan men zich afvragen of dit een aanwijzing is voor de stoornis die zich in de cellen moet bevinden. Onderzoek wordt daarom verricht naar de passage van elektrolyten door de wand van klierweefselcellen, de chloorkanalen, in relatie tot de aanwezigheid van Cystic Fibrosis. Het is verheugend dat binnen de Rotterdamse Medische Faculteit samenwerking tussen celbiologie, biochemie en kindergeneeskunde heeft geleid tot veelbelovende resultaten in deze richting.

Een ander facet van Cystic Fibrosis dat te maken heeft met basale oorzaken van deze ziekte en dat uitgevoerd wordt in samenwerking met basiswetenschappelijk gebied betreft onderzoek naar de genetische aspecten van deze ziekte. Dit wordt uitgevoerd door de Afdeling Genetica, Prof. Galjaard en Prof. Niermeijer, in samenwerking met onze afdeling. Hierbij worden de genetische oorzaken van Cystic Fibrosis met behulp van DNA analyses onderzocht. Het voor Cystic Fibrosis verantwoordelijke gen was tot voor kort nog geheel onbekend. Enkele jaren geleden heeft men een gebied in het DNA op chromosoom 7 kunnen aanwijzen waarin zich het CF gen moet bevinden. Door de samenwerking binnen de Rotterdamse Medische Faculteit is in relatief korte periode de bepaling hiervan gerealiseerd. Hiermee is de basis gelegd voor goede prenatale diagnostiek.

Enkele weken geleden heeft Williamson uit London het stukje DNA waarin zich het CF gen moet bevinden kunnen terugbrengen tot 10.000 basenparen. Dit betekent dat op zeer korte termijn het gen geïsoleerd zal kunnen worden. Het is een grote stap vooruit. Het basisdefect is daarmee nog niet opgelost, maar onderzoek wordt mogelijk tussen het eiwit product van het DNA gen en electrolytstoornissen, die ik zojuist noemde.

Resultaten van onderzoek naar deze processen op celniveau moeten leiden tot meer inzicht in de fundamentele processen bij Cystic Fibrosis en zal uiteindelijk waarschijnlijk resulteren in fundamenteelere beïnvloeding van deze ziekte dan nu het geval is.

Een derde voorbeeld van onderzoek dat we uitvoeren om fundamentele processen van ziekten op te sporen, betreft onderzoek naar het immunologisch systeem.

Immunologie, ofwel de leer van de afweer, is een gebied dat in toenemende mate een deel van mijn activiteiten inneemt, hoewel het reeds lang mijn belangstelling heeft. Het wezen van immunologische processen is het herkennen van lichaam vreemd en zich daar tegen verzetten door reacties. Deze reacties zijn meestal zeer specifiek en complex van aard. De inzichten in immunologische processen zijn de laatste 10 jaar enorm toegenomen, en dit gaat nog steeds in hoog tempo door. Deze informatie stelt ons toenemend in staat ziekteprocessen, waarbij immunologische mechanismen een rol spelen, te onderzoeken. Immunologische mechanismen hebben een belangrijke rol bij infecties, tumoren, terwijl in de kindergeneeskunde een aantal ziekten voorkomt waarbij de afweer in aanleg deficiënt verloopt.

Bij het observeren van patiënten komen vele vragen op die op het gebied liggen van de immunologie en die van belang blijken voor het inzicht in de ziekteprocessen en hun behandeling. Deze vraagstellingen kunnen echter alleen maar worden aangepakt indien zeer goede laboratoriumvoorzieningen beschikbaar zijn.

In samenwerking met Prof. Benner, Dr. van Dongen en medewerkers van het immunologisch laboratorium zijn we met onderzoek gestart naar enkele vraagstellingen op dit gebied. Ik vermeldt hier graag dat deze samenwerking zeer goed en succesvol verloopt. Van dit onderzoek stel ik me in de toekomst veel voor.

Een vierde terrein in mijn interesse gebied waarin onderzoek gemakkelijk kan ontstaan vanuit klinische vraagstellingen en waarbij laboratoriumtechnieken belangrijk zijn, betreft de infectieziekten.

Zoals reeds eerder vermeldt zijn infectieziekten traditioneel een belangrijk gebied in de kindergeneeskunde. Dat is nog steeds het geval. Recent hebben we tellingen verricht in onze afdeling om na te gaan hoeveel van de opgenomen patiënten infectieproblematiek heeft. Dit betrof ongeveer 65% van de patiënten. Deze infectieproblematiek is vaak gecompliceerd en levensbedreigend bij categorieën die ik al eerder noemde, zoals intensive care patiënten, pasgeborenen en vooral veel te vroeg geboren, patiënten met tumorbehandeling en andere vormen van gestoorde afweer.

Een belangrijk en toenemend probleem bij behandeling van bacteriële infecties bij chronische of ziekenhuispatiënten is resistentie tegen antibiotica. Eén van onze stafleden verblijft voor verdere bekwaming in pediatrie infectiologie in Seattle in een gerenommeerd Amerikaans centrum op dit gebied. Hij bestudeert de regulatie van resistentie in het DNA van bacteriën. In relatief korte tijd heeft hij het gen in het DNA geïdentificeerd dat verantwoordelijk is voor een belangrijke vorm van resistentie. Verder onderzoek in deze richting is zeer belangrijk, ook voor de praktische patiëntenzorg. Dit werk zal hij hopenlijk voort kunnen zetten na terugkeer in Rotterdam.

Research zoals ik in een aantal voorbeelden heb geschetst, is gebaat bij een goede samenwerking tussen medewerkers die vanuit de kliniek wetenschappelijk onderzoek doen en hen die zich met fundamentele research bezig houden.

Een gevaar bij de toenemende gecompliceerdheid van onderzoek en vooral door de daarbij noodzakelijke technieken, is het ontstaan van een kloof tussen klinisch werkzame onderzoekers en diegenen die in basis of preklinische laboratoria actief zijn.

Doordat de technieken steeds gecompliceerder en kostbaarder worden, is toepassing hiervan door klinisch werkzame personen steeds moeilijker. Overigens geldt dit ook voor vele laboratoria.

Daarnaast bestaat het gevaar dat preklinische laboratoria van medische faculteiten zich gaan bezig houden met onderzoek dat nog slechts weinig raakvlakken heeft met humane pathologie. Dit alles kan worden tegengegaan door samenwerkingsverbanden te maken. Dit ligt in feite ook besloten in de gecombineerde aanstellingen, bij faculteit en ziekenhuis, tot buitengewoon hoogleraar, zoals in Rotterdam gebruik is geworden.

Bij dergelijke "joint ventures" in een medische faculteit dienen duidelijke regelingen en afspraken te worden gemaakt ten aanzien van rol en betrokkenheid.

De Medische Faculteit en het Academisch Ziekenhuis dienen het belang hiervan in te zien en maatregelen te nemen dit optimaal mogelijk te maken. Het is vooral van belang klinisch werkzame personen goede mogelijkheden te bieden. De rol van de medewerkers in de klinische vakken kan belangrijk worden bevorderd doordat deze medewerkers bepaalde perioden hun gehele

werktijd aan onderzoek kunnen besteden. Alleen geconcentreerd kunnen werken, niet of weinig gestoord door andere activiteiten, maakt kwalitatief hoge prestaties mogelijk. Deze perioden kunnen worden gevarieerd van één of meer dagdelen per week, perioden van enkele weken per half jaar, of een half jaar per enkele jaren. Het aanbod van bestuurders, hiervoor opgespaarde ATV tijd te gebruiken zonder daarvoor vervangende personeelsplaatsen beschikbaar te stellen is, naar mijn mening, wel heel erg eenvoudig en onjuist.

Ook is het van belang dat Academische Ziekenhuizen een deel van hun begroting vrijmaken voor onderzoeksdoeleinden. Het Academische Ziekenhuis Rotterdam heeft hiermee een begin gemaakt. Bestuurders en Overheid dienen zich te realiseren dat investering in onderzoek weliswaar risico dragend is, maar vaak zal renderen door verbetering in de patiëntenzorg.

Bovendien kan kritische evaluatie van diagnostische en therapeutische mogelijkheden heel goed leiden tot afname van verrichtingen, en daardoor tot besparingen. Prof. Visser heeft in zijn diesrede in 1982: "De kost gaat voor de baat uit" (5), gewezen op de ervaring dat goed onderzoek vaak rendeert.

#### Patiëntenzorg

Ik heb vrij lang over onderzoek gesproken, omdat dit in mijn ogen belangrijk is voor de ontwikkeling van het vakgebied en ook omdat het mijn belangstelling heeft.

Patiëntenzorg vindt ik echter minstens zo belangrijk. Het bepaalt en limiteert bovendien, naar mijn opvattingen, het onderzoek. De mogelijkheden van onderzoek bij patiënten worden begrensd door hetgeen na zorgvuldige overweging ethisch toelaatbaar wordt geacht.

Mijn opvatting dat patiëntenzorg van hoge kwaliteit moet zijn, is waarschijnlijk sterk beïnvloed door mijn oude leermeesters tijdens de medische studie. De internist Borst, de chirurg Boerema en de neuroloog Biemond van mijn Amsterdamse Alma Mater, waren grote klinici. Zij hebben de nadruk gelegd op excellente klinische zorg en ik voel ze nog steeds over mijn schouder meekijken.

Mijn leermeester in de kindergeneeskunde, Prof. Visser, heeft de nadruk ge-



legd op verantwoordelijkheid voor de patiënten en hoge beroepsopvatting. Hij vat dit samen met het "noblesse oblige".

In dit verband trof me kort geleden de uitdrukking van verantwoordelijkheidsgevoel voor patiënten in een gedicht van Dr. Ida Gerhardt, getiteld "Facultas Medica" (6). De toonzetting is gekleurd door haar achtergrond als lerares klassieke talen,

Ik citeer:

Zie het gelaat van wie zich niet verweert,  
een open boek.

Wie, zelfverblind, niet leest  
richt diep het letsel aan dat niet geneest.  
Hij heeft de adel van het ambt onteerd.

Gezegend die het weten van zijn grens  
belijdt: zijn hand vertoont die vaste trek,  
zijn ziel de schroom die adeldom verraadt.

Met instrumenten werkend aan een mens  
opent hij nog het sluitlink van het hek  
waardoor de ander naar de vrijheid gaat

Men bemerkt dat het kind als patiënt groot gevoel van verantwoordelijkheid oproept, zowel bij medewerkers van de kindergeneeskundige groep als wel bij collegae van andere vakgebieden die zich met kinderen bezig houden in het Sophia Kinderziekenhuis.

Ten einde de opvang en verzorging van kinderen in ziekenhuizen te verbeteren, is de laatste 10 jaar veel tot stand gekomen. Dit is in het Sophia Kinderziekenhuis in hoge mate het geval geweest. Ik geef een aantal voorbeelden: doorlopend bezoek; rooming-in; ouderparticipatie; teamgesprekken over opvang van patiënten; voorbereiding voor ingrepen en anaesthesie. De verpleegkundigen, de spelleiding, de maatschappelijk werkenden, de interne school en de geestelijke verzorgers, hebben allen hieraan veel bijgedragen. Vertegenwoordigers van deze groepen hebben zitting in het Psycho-sociaal Platform. Sinds 1 jaar heb ik het genoegen hiervan

voorzitter te zijn en maak mee met welk een zorg en inventiviteit het ziekenhuismilieu wordt geoptimaliseerd.

Het is van belang steeds weer nieuwe methoden en behandelingen in de patiënten te evalueren, hetgeen bij uitstek een rol is voor academische staven. Dit geldt niet alleen voor topreferentiezorg en geavanceerde geneeskunde, maar ook voor de algemeen specialistische zorg. Het belang van dit laatste maakt behoud van deze vorm van patiëntenzorg in academische klinieken noodzakelijk, naast het belang voor onderwijs.

De klinische kindergeneeskunde, zeker ook die in universitaire instituten, heeft een taak bij de preventieve geneeskunde. Immers, betrokkenheid van mensen die ervaring hebben bij pathofysiologische processen en de waarden van nieuwe technieken, is daarbij onontbeerlijk.

Dit is meer dan vroeger het geval omdat, nu en vooral in de toekomst, risicofactoren voor later optredende ziekteprocessen en complicaties zullen kunnen worden herkend. Dit werpt een geheel nieuw licht op het begrip preventie.

Een steeds geringere betrokkenheid van de klinische kindergeneeskunde bij de preventieve zorg in Nederland is daarom opmerkelijk en onjuist.

Concentratie en samenwerking is voor de pediatrie belangrijk, in nog grotere mate dan voor een aantal andere vakgebieden in de geneeskunde. Enerzijds neemt de behoefte aan kennis, vaardigheden en ervaring toe, anderzijds zal het aantal kinderen met medische problemen niet veel stijgen. Geschat wordt dat het aantal kinderen van 0-19 jaar tussen 1985 en 2000 met ongeveer 15% zal afnemen. Ik meen waar te nemen dat onze afdeling in toenemende mate een zeer goede samenwerking heeft met de niet-universitaire klinieken in onze regio. De patiënten worden kortdurend gezien voor consultatie of behandeling om ze zo mogelijk daarna weer terug te verwijzen. Langdurige behandelingen en follow-up kunnen daarna in samenwerking worden uitgevoerd. Daarnaast zal samenwerking met andere universitaire klinieken verder moeten worden gestimuleerd. Ik acht beide vormen van samenwerking van groot belang en, na het overwinnen van moeilijkheden, gunstig voor alle partijen.

Onderwijs

Over het onderwijs heb ik slechts weinig gesproken en de tijd ontbreekt me hierop uitvoerig in te gaan. Dit betekent niet dat ik het onderwijs geen goed hart toedraag. Iedereen die me kent, weet dat ik met veel plezier onderwijs geef.

Dames en heren studenten en arts-assistenten, rijtjes leren vind ik een onvoldoende voorbereiding op de moeilijke en verantwoordelijke taak van een medicus. Vestdijk sprak hierover zijn minachting uit toen hij schreef: "arts kun je worden met een stapeltje klappers", en hij verwisselde het arts-zijn voor het schrijversschap.

Ik geloof daarentegen in zelfwerkzaamheid, uitdiepen van inzicht, vergelijken van medische problemen met pathofysiologie, denken in probleemstellingen en afwegen van beslissingen. Dit maakt het echter niet gemakkelijk voor U en ook niet voor ons.

De indruk bestaat dat de inspanning voor het verzorgen van excellent onderwijs de laatste decennia lijkt te zijn afgenomen. Dat zal voor een deel verklaarbaar zijn door de sterke druk die gelegd wordt op het leveren van onderzoeksprestaties. Het hiermee behalen van punten lijkt noodzakelijk om in de huidige universiteiten te overleven. De combinatie van studieduur verkorting en toename in kennis is nog onvoldoende harmonieus opgelost. Het onderwijs aan medische faculteiten lijkt het kind van de rekening.

Herbezinning over het onderwijs zal moeten plaatsvinden. Goed onderwijs zal ook moeten worden gehonoreerd, zoals met punten. Van de onderwijs ontvangende zal echter een zeer actieve rol worden gevraagd in het opnemen van kennis en inzichten.

Het zal U duidelijk zijn dat in mijn optiek het vakgebied Kindergeneeskunde volop in ontwikkeling is. Het zal zeker belangrijk veranderen en het zal ongetwijfeld boeiend zijn de vooruitgang te volgen. Vele vraagstellingen en uitdagingen liggen open. Goede vooruitgang zal de komende 25 jaar kunnen worden bereikt, indien veel aandacht zal worden geschonken aan wetenschappelijk onderzoek in harmonie met zeer goede patiëntenzorg, onze grootste verantwoordelijkheid, en onderwijs.

Aan het slot van mijn rede gekomen, stel ik het op prijs een dankwoord uit te spreken.

Ik betuig mijn oprechte dank aan Hare Majesteit de Koningin en haar Minister voor mijn benoeming. Ik behoor tot de laatsten die nog door de kroon zijn benoemd. Ik vat dit op als een toevertrouwde verantwoordelijkheid en vooral onafhankelijkheid in meningsvorming hetgeen ik een groot goed vind dat traditioneel binnen universiteiten bestaat.

Leden van het College van Bestuur en van het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde dank ik zeer voor de mij toevertrouwde leeropdracht.

Dames en Heren Professoren, universitaire hoofddocenten en docenten en overige leden van de wetenschappelijke staf, alsmede de andere medewerkers. Met velen van U heb ik al zeer goede contacten gehad.

Ik hoop dat deze zich in de toekomst zullen verstevigen en uitbreiden. Naar verwachting zullen in de toekomst de samenwerkingsverbanden toenemen om in moeilijke tijden zo goed mogelijke resultaten bij onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg te behalen. In mijn rede heb ik hiertoe mijn visie al voor een deel uitgelegd.

Leden van het Bestuur en de Directie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Door de gecombineerde aanstelling bij Faculteit en Ziekenhuis is mijn betrokkenheid bij de patiëntenzorg en de ziekenhuisorganisatie nog meer aangegeven dan bij de gebruikelijke benoemingen. Ik kan U verzekeren dat ik me daarvoor ook verantwoordelijk voel.

Hooggeleerde Visser, beste Henk, ik heb veel aan je te danken. Je bent een ware leermeester. Als opleider heb je me de grondbeginselen van het vak en de attitude voorgehouden. Tijdens de verschillende posities die ik in de staf heb bekleed, chef de clinique, en staflid in de subgroep longziekten, heb je me veel gelegenheid gegeven voor ontplooiing.

De grote ruimte die je mij hebt gegeven, nu je het afdelingshoofdschap combineert met het Decanaat, wijst op een grote geest en is bewonderenswaardig. Ik zal, naar vermogen, alles doen om de afdeling mee te sturen. Jouw visie is daarbij echter zeer belangrijk.

Hooggeleerde Kerrebijn, beste Karel. 10 jaar hebben we onder jouw leiding samengewerkt om de subafdeling longziekten uit te bouwen in patiëntenzorg

en onderzoek. Ik dank je voor de steeds weer plezierige wijze waarop we hebben kunnen werken en hoop dat dit ook in de toekomst zo zal zijn.

Ik weet dat je het zeer betreurd niet bij deze plechtigheid aanwezig te kunnen zijn, door een samenloop van omstandigheden.

Medewerkers van de Afdeling Kindergeneeskunde en ook van de andere afdelingen van het unieke Sophia Kinderziekenhuis. Het heeft voor- en nadelen dat we elkaar al zo lang kennen. Ik vind dat de voordelen verre in de meerderheid zijn.

De goede en kameraadschappelijke contacten hebben altijd sterk bijgedragen aan een uitstekende sfeer en goede werkwijzen. Veel komt op ons af; dreiging van bezuinigingen, maar ook nieuwe uitdagingen en nieuwbouw. Ik zal me maximaal inzetten en een steentje bijdragen om elk van U goede en vruchtbare werkomstandigheden te geven.

Goede vrienden en bekenden. Van velen van jullie heb ik belangstelling, hulp en aansporing ontvangen. Dit betekent veel voor me.

Moeder, ik dank U en Vader voor de opvoeding en ontplooiingskansen die jullie ons kinderen hebt geboden. Dat elk na een universitaire opleiding een goede positie heeft gekregen, moet veel voldoening geven. Bij alle blijheid op een dag als deze stemt het mij buitengewoon droevig dat vader hier niet meer bij kan zijn.

Suzanne, Karlien en Floortje, ik wil jullie ook vanaf deze plaats bedanken voor jullie geduld bij de vele malen waarop het vak me in beslag nam. Ik geniet echter van de momenten dat dit niet het geval is. Jullie tegenspel moet gestimuleerd worden.

Ik heb niet ieder met name kunnen noemen die ik graag zou bedanken. Voor mijn schoonouders maak ik een uitzondering, door de zeer goede contacten die we hebben. Speciaal vermeld ik mijn schoonvader. U bent een bijzonder mens. De wijze waarop U enorme kennis en inzicht met warmte en belangstelling combineert is indrukwekkend. Ik heb altijd allerlei problemen variërend van maatschappelijk en ethisch tot wetenschappelijk boeiend met U kunnen bespreken. U wordt over enkele maanden 80. Uw wijsheid en vriendschap

is me dierbaar en inspireert me. Daarom draag ik deze rede aan U op.

Ik dank U voor Uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Almagro BR. Pediatric Books, Am J Dis Childh 1986; 140: 119-1121.
2. Blankaart S. Verhandelingen van de opvoeding en ziekten der kinderen. Hieronymus Sweerts Amsterdam, 1684.
3. Teixeira de Mattos Jhr. E. Over de oprichting en inrichting van een zuigelingenkliniek in Nederland. In: Herinneringsbundel bij het afscheid van Professor S.S. Rosenstein. Eduard Ydo Leiden, 1902.
4. Swales J. What happened to academic medicine. Lancet 1986; i: 1194-1196.
5. Visser HKA. De kost gaat voor de baat uit. Rede uitgesproken op de 69<sup>e</sup> dies notalis van de Erasmus Universiteit Rotterdam op 8 november 1982.
6. Gerhardt, I. Facultas Medica. In: Verzamelde gedichten. Athanaeum - Polak & Van Gennep. Amsterdam, 1985.
7. Cleveland WW. On science and subspecialism. J Pediatr 1987; 110: 419-423.